



## АКУШЕРСТВО

Сочетанная преэклампсия у беременных с гипертонической болезнью: предупредить возможно и необходимо  
И.М. Меллина ..... 5

Исторические и современные аспекты аутодонорства в акушерстве и гинекологии  
В.К. Чайка, С.В. Черных ..... 37

## ГИНЕКОЛОГИЯ

Проблема гіперпролактинемії в гінекологічній практиці  
Т.Ф. Татарчук ..... 33

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Бронхиальная астма у беременных  
С.В. Зайков ..... 14

Гендерспецифические особенности боли  
М.О. Арефьева, В.Н. Халтагарова,  
И.В. Шимелис, Л.В. Мартынюк ..... 59

## КАРДИОЛОГИЯ

Деякі особливості перебігу, діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у жінок  
Ю.М. Панчишин ..... 49

## МАММОЛОГИЯ

Состояние молочных желез на фоне приема КОК у девочек-подростков и молодых женщин  
М.Ю. Сергиенко ..... 29

## КОНТРАЦЕПЦИЯ

Особенности современного консультирования по вопросам контрацепции  
С.И. Жук, Л.Д. Захурдаева ..... 24

Появление новых препаратов ГК – это возможность повышения доступности метода  
Л.Д. Захурдаева ..... 68

Необходимость и обоснованность различных режимов гормональной контрацепции  
М.Ю. Сергиенко, Э.Б. Яковлева, Ю.Н. Мельник ..... 73

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонсы..... 57, 77

Книжная полка ..... 58

# Медицинські журнали для лікаря-практика

Рациональная фармакотерапия  
**96488**  
<http://rpht.com.ua>



Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия  
**96489**  
<http://neuro.health-ua.com>

Практична ангіологія  
**94976**  
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія  
**94977**  
<http://kia.com.ua>

Острые и неотложные состояния в практике врача  
**95403**  
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар  
**37812**  
<http://d-l.com.ua>

Медицинские аспекты здоровья женщины  
**95404**  
<http://mazg.com.ua>



Адреса:  
вул. Світлицького, 35а,  
м.Київ, 04123  
Тел.: 044 391-31-40



# Редакционная коллегия

## Учредитель

Игорь Иванченко

## Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

## Издатель

«Медицинские аспекты  
здоровья женщины»

## Генеральный директор

Анастасия Чапльженко

## Медицинский директор

Валерий Кидонь

## Отдел рекламы

Анастасия Чапльженко  
Chaplyzhenko@id-zu.com

## Шеф-редактор

Мария Арефьева  
m\_arefyeva@inbox.ru  
Arefieva@id-zu.com

## Ответственный секретарь

Алла Яворская

## Медицинские редакторы

Ольга Жигунова  
Марина Малей

## Литературные редакторы

Елена Заболотная  
Алла Яворская

## Дизайн/верстка

Андрей Драган

## Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки  
(044) 391-31-40  
ragubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство  
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 31.05.2011  
Заказ № 31/05  
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. Материалы 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:  
04123, г. Киев,  
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж  
тел: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.

## Бенюк Василий Алексеевич

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3  
НМУ им. А.А. Богомольца

## Веропотвелян Петр Николаевич

к.м.н., заслуженный врач Украины, заведующий отделением патологии  
репродуктивной функции человека Республиканского центра  
медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

## Воробьева Людмила Ивановна

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

## Гнатко Елена Петровна

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

## Давыдова Юлия Владимировна

д.м.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии  
и постнатальной реабилитации  
Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

## Дубоссарская Зинаида Михайловна

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

## Жабченко Ирина Анатольевна

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

## Калюжная Людия Денисовна

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

## Кузнецов Валерий Николаевич

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

## Лившиц Людмила Аврамовна

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

## Маньковский Борис Никитич

д.м.н., член-кор НАМН Украины, профессор, заместитель директора  
Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии

## Медведь Владимир Исаакович

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

## Поворозник Владислав Владимирович

д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии  
опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,

## Смоланка Иван Иванович

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

## Татарчук Татьяна Феофановна

д.м.н., член-кор НАМН Украины, профессор, заведующая отделом эндокринной  
патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

## Ткаченко Руслан Афанасьевич

д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии  
НМАПО им. П.Л. Шупика,

## Шунько Елизавета Евгеньевна

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

## Бигер Давид

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

## Гомель Виктор

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



# Сочетанная преэклампсия у беременных с гипертонической болезнью: предупредить возможно и необходимо

И.М. Меллина, д.мед.н., руководитель научной группы по вопросам гипертонической болезни у беременных отделения акушерской кардиологии  
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

**А**ртериальная гипертензия (АГ) у беременных<sup>1</sup> остается одной из основных причин материнской, а также детской перинатальной заболеваемости и смертности как в высокоразвитых, так и развивающихся странах [1-6].

Состояния, приводящие к повышенному артериальному давлению (АД) у беременных, различны<sup>2</sup>. Важное место среди них занимает первичная АГ, или (син.) гипертоническая болезнь (ГБ). Значимость этого заболевания у беременных определяется высокой его распространенностью; очень высокой частотой тяжелых осложнений для женщины, а также очень частыми нарушениями состояния плода и новорожденного, высоким уровнем детских перинатальных потерь; и, наконец, особо важным положением – появившейся в последнее время возможностью значительно улучшать исходы беременности для матери и ребенка.

По мнению европейских экспертов, ГБ встречается у 1-5% беременных [4]. Согласно результатам популяционных исследований, проведенных нами, это заболевание имеет место у 3-4 беременных из 100. Среди различных состояний, сопровождающихся АГ во время беременности, на долю ГБ, в т.ч. и сочетанной преэклампсии, приходится около половины (рис. 1) [7].

Среди большого числа осложнений, которыми сопровождается вынашивание беременности у больных ГБ [3, 5, 6, 8,9], сочетанная преэклампсия<sup>3</sup> является наиболее частым и характерным.

Очень часто это осложнение присоединяется рано, протекает в тяжелой форме и крайне плохо поддается лечению. Именно на фоне сочетанной преэклампсии, особенно тяжелой, возникает опасность развития острого нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияний в область сетчатки глаза и ее отслойки, хронической и острой почечной

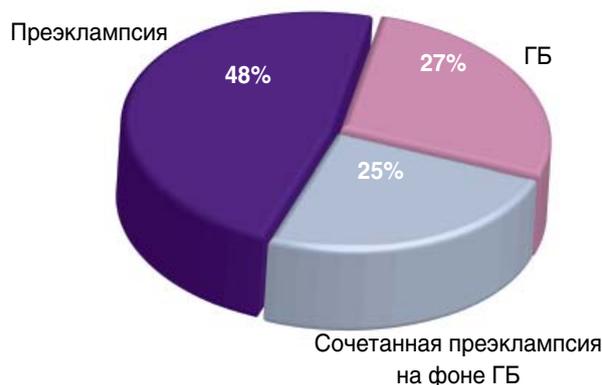


Рис. 1. Структура гипертензивных расстройств у беременных

<sup>1</sup> АГ у взрослых независимо от возраста, в т.ч. у беременных, – это постоянное (частое) повышение АД – систолического (САД) до 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолического (ДАД) до 90 мм рт. ст. и выше.

<sup>2</sup> Классификация гипертензивных расстройств у беременных

Терминология	Определение
I. АГ, предшествующая беременности	АГ, наблюдающаяся до беременности или выявленная до 20-ти нед беременности
• Первичная АГ или ГБ	АГ, не связанная с какой-либо известной причиной
• Вторичная АГ	АГ, являющаяся следствием поражения тех или иных органов
II. АГ, обусловленная беременностью	АГ, возникшая после 20-ти нед беременности
• Гестационная гипертензия	АГ, не сопровождающаяся протеинурией (< 0,3 г/сут) и/или выраженными отеками
• Преэклампсия	АГ в сочетании с протеинурией и/или выраженными отеками
• Эклампсия	Судорожный припадок (припадки) в результате гипертензивной энцефалопатии
III. Сочетанная преэклампсия	Присоединение преэклампсии у женщин с АГ, предшествующей беременности
IV. Гипертензия неуточненная	АГ, выявленная после 20-ти нед беременности при условии отсутствия информации об АД до 20-ти нед беременности

<sup>3</sup> Критерии сочетанной преэклампсии у беременных с ГБ

Наиболее веский диагностический критерий – появление протеинурии ( $\geq 0,3$  г/сут) во II половине беременности. Весьма вероятные признаки: прогрессирование гипертензии во II половине беременности, плохо поддающееся терапии; повышение АД по сравнению с исходными показателями в сочетании с отеками на руках, лице; генерализованные отеки.



недостаточности, отека легких. Именно тяжелая сочетанная преэклампсия в большинстве случаев приводит к преждевременным родам и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

У больных ГБ даже без присоединения преэклампсии значительно чаще, чем в популяции, наблюдаются дистресс и внутриутробная задержка роста плода, тяжелые нарушения состояния новорожденного, детская перинатальная смертность [5, 6, 10-15]. Однако при развитии сочетанной преэклампсии в тяжелой форме до 28 нед беременности и сегодня почти во всех случаях происходит потеря детей. При тяжелой сочетанной преэклампсии, возникшей на 29-32-й неделе беременности, потери детей составляют около 40% случаев. С такой же частотой наблюдаются тяжелые нарушения состояния новорожденных, требующие наблюдения и лечения в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, — глубокая недоношенность, тяжелая асфиксия, выраженная гипотрофия, синдром дыхательных расстройств, нарушения мозгового кровообращения и гемодинамики и пр. При преэклампсии средней тяжести, присоединении преэклампсии тяжелой формы в более поздние сроки беременности состояние новорожденных лучше, хотя частота случаев как потери детей, так и тяжелых перинатальных нарушений все еще очень высока (рис. 2) [16].

Наши наблюдения [16] свидетельствуют о том, что частота и тяжесть сочетанной преэклампсии у больных ГБ определяются исходной тяжестью заболевания у матери и прежде всего степенью повышения АД (рис. 3), а у больных ГБ 1 степени зависит от исходной массы тела<sup>4</sup> (рис. 4). Вероятность развития сочетанной преэклампсии у беременных с ГБ возрастает при отягощенном акушерском анамнезе — наличии при предыдущей беременности тяжелой ранней преэклампсии.

За исключением досрочного родоразрешения, что редко позволяет рассчитывать на рождение живого и здорового ребенка, в настоящее время эффективных способов лечения преэклампсии не существует. Поэтому именно предотвращение развития сочетанной преэклампсии, особенно ранних и тяжелых ее форм, позволяет существенно улучшить исходы беременности для матери и ребенка у больных ГБ.

**Каким же образом это возможно осуществить?**

Первые шаги в проведении профилактики сочетанной преэклампсии у беременных с ГБ общеприняты и известны. Это как можно более раннее выявление ГБ у беременных<sup>5</sup>, определение степени

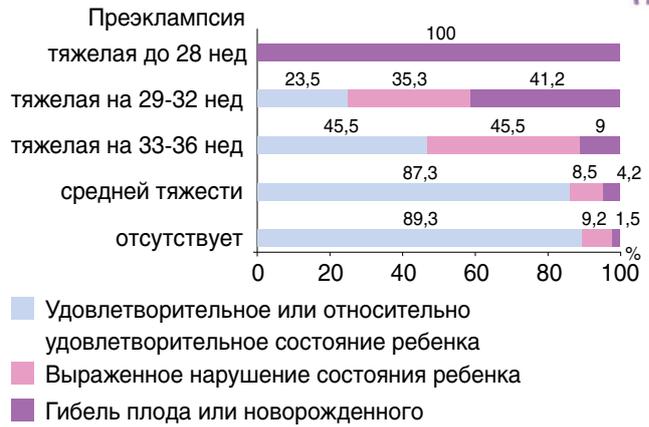


Рис. 2. Исход беременности для детей у матерей с ГБ с учетом тяжести и времени присоединения преэклампсии, %

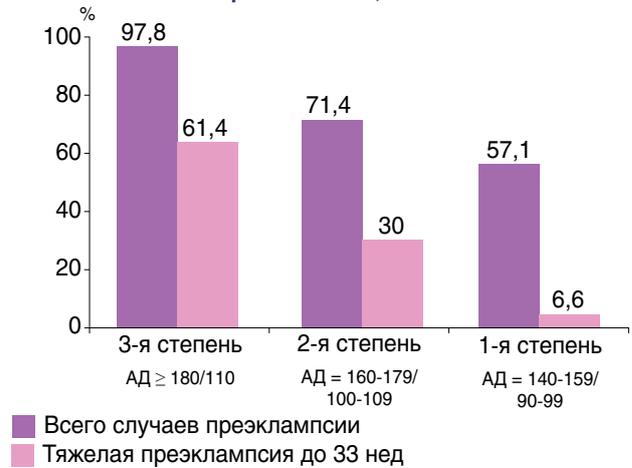


Рис. 3. Частота развития преэклампсии у женщин с ГБ с учетом степени заболевания, %

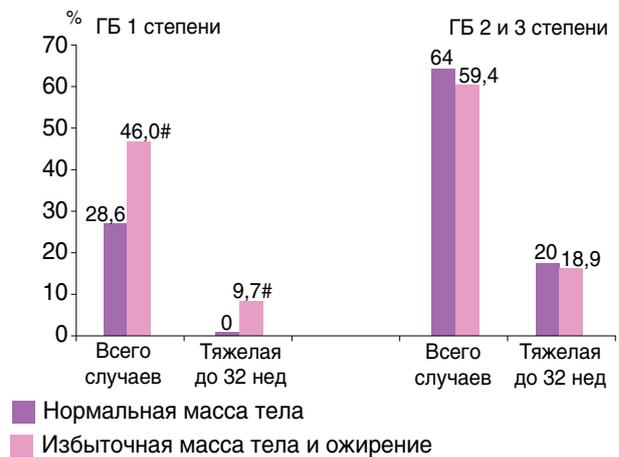


Рис. 4. Частота сочетанной преэклампсии у беременных с ГБ в зависимости от массы тела, % (# – достоверность различий показателей [p < 0,05])

<sup>4</sup> **Масса тела у беременной** оценивается по показателю индекса массы тела (ИМТ) незадолго до наступления беременности или в первые ее недели: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>).

**Характеристика массы тела с учетом ИМТ**

Оценка массы тела	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
Дефицит массы тела	< 18,5
Нормальная масса тела	18,5-24,9
Избыточная масса тела	25,0-29,9
Ожирение I степени	30,0-34,9
Ожирение II степени	35,0-39,9
Ожирение III степени (тяжелое)	≥ 40,0



тяжести ее<sup>6</sup> и других факторов риска развития сочетанной преэклампсии (упомянуты выше), наблюдение и обследование согласно рекомендациям Клинического протокола по оказанию акушерской помощи беременным с хронической АГ [17].

Основой лечебно-профилактических мероприятий для всех беременных с ГБ является охранительный режим и рациональное питание. Охранительный режим предполагает: максимальное ограничение стрессовых ситуаций, правильную организацию режима труда и отдыха, исключение чрезмерных физических, умственных и эмоциональных нагрузок, достаточный нормальный сон. В рационе питания должно содержаться высокое количество белка, магния, калия, кальция, витаминов. Значительного ограничения поваренной соли не требуется. Не следует бороться во время беременности и с избытком массы тела.

Эти положения общеприняты и находят свое отражение как в Европейских рекомендациях [4], так и в Клиническом протоколе [17].

Важной составляющей терапии беременных с ГБ является антигипертензивное лечение.

Естественно было предполагать, что так как основным проявлением ГБ является повышенное АД, то предотвратить развитие сочетанной преэклампсии и других осложнений возможно, нормализовав его путем применения антигипертензивной терапии. Однако и повседневная практика, и проведенные исследования показывают, что это не так.

В масштабном метаанализе, в ходе которого было проанализировано 28 исследований, включавших 4282 женщины, было установлено, что применение антигипертензивной терапии у беременных с АГ 1-й и 2-й степени наполовину снижает риск развития тя-

желой АГ, но не влияет на развитие преэклампсии, преждевременных родов, неонатальные потери, рождение маловесных детей и прочие осложнения [18].

Попытка решить проблему, ответив на вопрос: а до какого уровня следует снижать АД во время беременности? – также не дала положительного результата. В масштабном многоцентровом исследовании по лечению АГ у беременных Control of Hypertension in Pregnancy Study (CHIPS) при сравнении исходов беременности у женщин с АГ 1-й и 2-й степени в зависимости от уровня снижения ДАД – до 85 мм рт. ст. или до 100 мм рт. ст. не было получено достоверных различий в количестве случаев возникновения тяжелой АГ, протеинурии, тяжелых материнских осложнений, преждевременных родов, тяжелых перинатальных осложнений [19]. В Клиническом протоколе по оказанию акушерской помощи беременным с хронической АГ также отмечается, что постоянное проведение антигипертензивной терапии не предупреждает развитие сочетанной преэклампсии [17].

Еще не так давно в целом ряде исследований указывалось, что для профилактики развития преэклампсии у беременных с ГБ положительное значение имеет использование низких доз ацетилсалициловой кислоты, препаратов кальция и рыбьего жира. Эти положения нашли свое отражение и в Клиническом протоколе по АГ у беременных [17]. Вместе с тем в рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов по лечению АГ, изданных несколько позднее (2007), в разделе, посвященном АГ у беременных, читаем [4]: «Использование для снижения частоты преэклампсии, нарушений состояния плода и новорожденного препаратов кальция (2 г/сут), рыбьего жира, низких доз ацетилсалициловой кислоты не

<sup>5</sup> **Диагноз АГ, предшествующей беременности**, в т.ч. ГБ, устанавливается на основании данных о повышении АД до беременности и/или в I ее половине. Для выявления АГ, предшествующей беременности, и в частности ГБ, необходимо обязательно измерять АД в I половине беременности при каждом обращении за медицинской помощью. Учитывая возможное гипотензивное действие беременности – нормализацию АД сугубо под влиянием беременности в I ее половине, что наблюдается преимущественно у женщин с начальными проявлениями заболевания (при ГБ 1-й, реже 2-й степени), при нормальных цифрах АД следует обязательно выяснить, измеряла ли женщина АД до беременности и не повышалось ли оно до уровня 140 и/или 90 мм рт. ст. и выше. При положительных ответах на эти вопросы диагноз ГБ у беременных весьма вероятен. Большое значение для установления диагноза имеют и данные выписки из амбулаторной карты женщины.

<sup>6</sup> Для оценки тяжести ГБ у беременных используются 2 классификации: по стадиям, с учетом поражения органов-мишеней, а также по степеням, в зависимости от уровня повышения АД. Построенные по разным принципам, они существенно дополняют одна другую.

#### Классификация ГБ в зависимости от поражения органов-мишеней

**Стадия I** Объективные признаки органических поражений органов-мишеней отсутствуют

**Стадия II** Имеются объективные признаки поражения органов-мишеней без симптомов с их стороны и нарушения функции:

- гипертрофия левого желудочка (по данным ЭКГ, ЭхоКГ) и/или
- генерализованное сужение артерий сетчатки

**Стадия III** Имеются объективные признаки повреждения органов-мишеней с симптомами с их стороны и нарушением функции:

- сердце – инфаркт миокарда, сердечная недостаточность II А-III ст.;
- мозг – инсульт;
- глазное дно – кровоизлияния и экссудаты в сетчатку с отеком (или без) диска зрительного нерва;
- сосуды – расслаивающая аневризма аорты.

#### Классификация ГБ по уровню АД (мм рт. ст.)

	САД	ДАД
1-я степень (мягкая АГ)	140-159	90-99
2-я степень (умеренная АГ)	160-179	100-109
3-я степень (тяжелая АГ)	≥ 180	≥ 110





имело успеха. Их дальнейшее применение не рекомендуется. Однако показано назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты беременным с наличием в анамнезе рано (до 28 нед) начавшейся преэклампсии». В 2009 г. положения Европейских рекомендаций относительно АГ у беременных пересмотрены не были.

Несмотря на столь пессимистичные заключения, профилактика сочетанной преэклампсии у беременных с ГБ, как показывает наш опыт, возможна. Научные разработки, проведенные нами ранее [20], многолетнее использование их результатов в клинической практике свидетельствуют о том, что для этого необходимо как можно раннее устранение нарушений, лежащих в основе развития сочетанной преэклампсии.

Одним из наиболее значимых патогенетических изменений у беременных с ГБ являются нарушения центральной гемодинамики, определяющие уровень АД.

Как известно, АД – величина интегральная, зависящая как минимум от двух величин – минутного объема сердца (МОС) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) резистивных сосудов – артериол и прекапилляров.

АД среднестатистическое =  $K \times \text{МОС} \times \text{ОПСС}$ ,  
где  $K$  – коэффициент перерасчета, равный 80.

АД среднестатистическое =  $(\text{САД} - \text{ДАД})/3 + \text{ДАД}$

В физиологических условиях между МОС и ОПСС существует обратная связь, благодаря чему поддерживается стойкий уровень нормального АД:

$\text{АД} = K \times \text{МОС} \uparrow \times \text{ОПСС} \downarrow$

$\text{АД} = K \times \text{МОС} \downarrow \times \text{ОПСС} \uparrow$

У лиц, страдающих АГ, регуляция сосудистого тонуса нарушена, взаимосвязь между величинами МОС и ОПСС недостаточная. Это и определяет повышение АД.

Выделяют три типа изменений гемодинамики у больных АГ:

- гиперкинетический ( $\text{АД} \uparrow = K \times \text{МОС} \uparrow \times \text{ОПСС}$ );
- нормокинетический ( $\text{АД} \uparrow = K \times \text{МОС} \times \text{ОПСС} \uparrow$ );
- гипокинетический ( $\text{АД} \uparrow = K \times \text{МОС} \downarrow \times \text{ОПСС} \uparrow \uparrow$ ).

У здоровых женщин с прогрессированием беременности происходит увеличение МОС, достигающее наибольшего значения на сроках 26–28 – 32–34 нед (период максимальной гемодинамической нагрузки), что необходимо для нормального кровоснабжения растущих матки, плаценты и плода. При физиологическом течении беременности АД существенно не изменяется, что обусловлено соответствующим увеличением МОС снижением ОПСС.

У больных ГБ, как показывают наши наблюдения, в большинстве случаев МОС с прогрессированием беременности снижается и во второй ее половине оказывается более низким, чем у здоровых женщин. В 28–32 нед беременности отмечаются наименьшие его цифры. ОПСС у больных ГБ по мере прогрессирования беременности значительно возрастает, что и определяет повышение АД во второй ее половине.

При анализе особенностей центрального кровообращения у отдельных пациенток с ГБ оказывается, что во второй половине беременности у подавляющего большинства больных имеет место нормокинетический или гипокинетический тип гемодинамики. При этом у некоторых больных МОС бывает очень низким. Значительное снижение МОС чаще наблюдается у женщин с очень высоким АД, но в ряде случаев встречается и при небольшом его повышении.

Выраженное снижение МОС на фоне повышенного ОПСС у больных ГБ приводит к ухудшению маточно-плацентарно-плодового кровотока, что в значительной мере и определяет развитие сочетанной преэклампсии и нарушений состояния плода у этой категории пациенток [20].

Изучение показателей центрального кровообращения в динамике беременности у каждой больной ГБ позволяет не только прогнозировать течение беременности, но и является основой для решения вопроса о проведении патогенетически обусловленных индивидуализированных лечебно-профилактических мероприятий. На «Способ оценки состояния женщины с гипертонической болезнью в динамике беременности и лечения» нами получен патент Украины [21].

Учитывая, что уровень АД определяется как минимум двумя величинами – МОС и ОПСС, и достичь его снижения возможно, воздействуя на каждую из них, целью профилактической антигипертензивной терапии у беременных с ГБ является не столько нормализация АД, сколько нормализация параметров центральной гемодинамики, его определяющих: снижение ОПСС и обеспечение нормального для беременных МОС.

Для реализации патогенетического и индивидуализированного подхода к антигипертензивной терапии у беременных с ГБ необходимо проведение динамического контроля за показателями центрального кровообращения у каждой больной с относительно ранних сроков беременности – начала II триместра. Параметры центральной гемодинамики у больных ГБ определяем методом тетраполярной реографии – безопасным и необременительным для пациентки и легко воспроизводимым медработником.

При необходимости назначения антигипертензивной терапии следует использовать препараты, механизм действия которых обусловлен периферической вазодилатацией, а не снижением МОС. В случаях же, когда под влиянием антигипертензивной терапии происходит снижение ОПСС, но исходно низкий МОС рефлекторно не возрастает, следует дополнительно назначать средства, увеличивающие объем циркулирующей крови и улучшающие микроциркуляцию (реосорбилакт с гепарином, соединения крахмала).

**Каким беременным с ГБ показано антигипертензивное лечение?**

Согласно рекомендациям Клинического протокола [17], антигипертензивная терапия в период



беременности показана больным АГ 2-й и 3-й степени, т.е. при ДАД  $\geq 100$  мм рт. ст. У больных ГБ 3 степени лечение проводится на протяжении всей беременности, начиная с I триместра; у женщин с ГБ 2-й степени – со II триместра (12-14 нед беременности). Это связано с тем, что среди антигипертензивных препаратов нет ни одного абсолютно безопасного для будущего ребенка, а на ранних этапах беременности эмбрион и плод особенно чувствительны к воздействию любых ксенобиотиков, в т.ч. медикаментозных препаратов.

Согласно Протоколу, у пациенток с АГ 1-й степени антигипертензивное лечение в период беременности не показано вообще. Вместе с тем при использовании патогенетического подхода к терапии, предлагаемого нами, возможно исключение из этого правила. Его составляют женщины ГБ 1-й степени со значительным снижением МОС на фоне повышенного ОПСС, а также больные ГБ 1-й степени с плохим самочувствием (головной болью, головокружением), обусловленным повышенным ОПСС. Им назначаем субтерапевтические дозы препаратов, обладающих длительным периферическим вазодилатирующим действием, с целью нормализации параметров центрального кровообращения.

#### Какие антигипертензивные препараты возможно использовать у беременных?

Безусловно, как и любые другие медикаменты, назначаемые беременным, это должны быть средства, не оказывающие тератогенного, эмбрио- и фетотоксического действия.

Согласно Европейским рекомендациям [4], для длительной антигипертензивной терапии у беременных предпочтительно использовать: метилдофу ( $\alpha_2$ -агонист центрального действия), лабеталол ( $\beta$ -адреноблокатор с  $\alpha$ -блокирующим действием I поколения), блокаторы кальциевых каналов (прежде всего подгруппы дигидропиридинов).

В масштабном многоцентровом исследовании по лечению АГ у беременных CHIPS [19] для длительной антигипертензивной терапии назначались: метилдофа, лабеталол, нифедипин пролонгированного действия (кальциевый блокатор дигидропиридинового ряда II поколения), гидралазин (прямой периферический вазодилататор), клонидин ( $\alpha_2$ -агонист центрального действия) в трансдермальной форме.

Препараты из группы  $\beta$ -адреноблокаторов без  $\alpha$ -блокирующего действия в последнее время значительно реже применяются у беременных. Они не оказывают тератогенного действия, однако могут вызывать задержку внутриутробного роста плода (особенно атенолол), повышение сократительной способности матки и угрозу невынашивания беременности, нарушение постнатальной адаптации ребенка [4]. Антигипертензивное действие препаратов этой группы обусловлено снижением ударного объема, числа сердечных сокращений и, следовательно, МОС. При этом ОПСС не изменяется или начинает повышаться. Другими словами, воспроизводится

или усугубляется гемодинамический эффект, способствующий нарушению маточно-плацентарно-плодового кровотока.

Для длительной антигипертензивной терапии у беременных противопоказано применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина, мочегонных средств [4, 17] и резерпина.

Причины отказа от применения этих препаратов следующие.

В большом исследовании О. Соорер et al. [22] было показано, что у детей, матери которых использовали ингибиторы АПФ в I триместре беременности, в три раза чаще, чем у детей, матери которых не принимали антигипертензивных препаратов, наблюдались врожденные пороки развития, особенно часто со стороны сердца и нервной системы. При применении других антигипертензивных средств на ранних сроках беременности увеличения числа пороков развития не наблюдалось.

При применении ингибиторов АПФ (каптоприла, эналаприла) во II и III триместрах беременности как в условиях эксперимента, так и в клинической практике отмечались случаи нарушения функции почек у плода и, как следствие, выраженное маловодие или безводие, приводящее к деформации лицевого черепа и контрактурам; гибель плода или новорожденного от почечной недостаточности [4, 17].

Данных об отрицательном влиянии на плод блокаторов рецепторов ангиотензина не имеется. Вместе с тем ввиду близости механизмов их действия с ингибиторами АПФ предполагается, что вероятны такие же негативные последствия для плода и новорожденного в результате применения препаратов этой группы, как и при использовании ингибиторов АПФ.

Мочегонные препараты не рекомендуются применять у беременных с АГ в связи с уменьшением под их влиянием объема циркулирующей крови, что может ухудшать маточно-плацентарно-плодовое кровообращение. Диуретики категорически противопоказаны для лечения преэклампсии [4]!

При применении на ранних сроках беременности препаратов резерпина не исключается возможность их тератогенного действия. При использовании в поздние сроки беременности, особенно в высоких дозах, возможно развитие так называемого резерпинового симптомокомплекса у новорожденного: серые кожные покровы, заторможенность, заложенность носа, нарушение акта сосания груди.

В Украине гидралазин в последние годы не регистрируется, а лабеталол для применения внутрь никогда не регистрировался. Для длительной антигипертензивной терапии у беременных могут быть использованы метилдофа (допегит), а также блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда: нифедипин (коринфар) и амлодипин (нормодипин).

По нашему мнению, в настоящее время препаратом первого выбора для длительной



антигипертензивной терапии у беременных с ГБ является амлодипин (нормодипин).

Амлодипин – первый и наиболее изученный антагонист кальция дигидропиридинового ряда III поколения, успешно применяется у беременных с АГ в последние годы.

Как и у всех дигидропиридинов гемодинамический эффект этого препарата обусловлен периферической вазодилатацией. При этом, как правило, происходит увеличение сердечного выброса и наблюдается улучшение кровоснабжения органов и тканей. Как и другие дигидропиридины амлодипин положительно влияет на состояние свертывающей системы крови и микроциркуляцию, оказывает нефропротекторное действие, позитивно влияет на эндотелиальную функцию, способствует нормализации нарушенного липидного обмена, улучшает или не влияет на толерантность к глюкозе.

От дигидропиридинов I и II поколения (нифедипина и нифедипина ретардного) амлодипин выгодно отличается высокой эффективностью, очень низкой частотой побочных действий, плавностью развития антигипертензивного эффекта, большим диапазоном дозирования, длительностью действия (более 24 ч), с учетом чего может использоваться 1 раз в сутки. Согласно инструкции по применению, не противопоказан беременным женщинам.

В настоящее время в Украине зарегистрировано около полутора десятка препаратов амлодипина, выпускаемых различными фармфирмами. Изготавливаемые из различного сырья по разным технологиям, они имеют особенности при применении. С учетом этого в настоящее время у беременных нами используется в основном только один препарат. Это нормодипин, амлодипин производства фармзавода «Гедон Рихтер». Нормодипин имеет доказанное соответствие брендовому препарату, поэтому все сказанное об амлодипине в полной мере относится и к нормодипину. В отличие от ряда других генерических препаратов амлодипина нормодипин не противопоказан беременным.

Наш опыт применения нормодипина у беременных с ГБ свидетельствует о высокой эффективности препарата, очень хорошей его переносимости, очевидном нефропротекторном действии. Каких-либо отрицательных воздействий нормодипина на состояние плода или новорожденного не наблюдалось.

У беременных с ГБ 2-й и 3-й степени нормодипин назначаем в дозе 5,0-7,5-10,0 мг/сут в 1 или 2 приема. Используем чаще в виде монотерапии или в сочетании с невысокими дозами допегита / клофелина или метопролола / бисопролола.

Благодаря присущим амлодипину (нормодипину) таким свойствам, как периферическое вазодилатирующее действие, длительность эффекта, очень хорошая переносимость, в настоящее время он является единственным препаратом, который в субтерапевтических дозах (2,5-3,75 мг/сут) может быть использован для проведения гемодинамической коррекции у беременных с ГБ 1-й степени. Нами

получен патент Украины на «Способ лечения беременных с гипертонической болезнью 1-й степени, сопровождающейся значительными нарушениями состояния центрального кровообращения» [23].

С конца 80-х годов прошлого века для лечения АГ у беременных широко применяются блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, сначала I, а затем II поколения – нифедипин и нифедипин ретард. Их эффективность, безопасность и даже преимущества использования у беременных с АГ по сравнению с лабеталолом, гидралазином, празозином и метилдофой были показаны в ряде исследований [24, 25]. Эти препараты рекомендуются для лечения беременных с АГ и Клиническим протоколом [17], и Европейскими рекомендациями [4]. Вместе с тем в инструкции к их применению и в настоящее время в числе противопоказаний к назначению фигурирует беременность. Следует отметить также, что, к сожалению, нередко нифедипин и нифедипин ретард плохо переносятся, вызывая головную боль (в ряде случаев очень сильную), а также сердцебиение. Это связано со значительными различиями между максимальным и минимальным уровнями концентрации препарата в плазме крови и активацией симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензиновой систем.

Метилдофа – агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов центрального действия – наиболее длительно применяется у беременных с АГ. Хорошо переносится. Не оказывает непосредственного отрицательного влияния на плод. При необходимости может быть использована в I триместре беременности [17]. Антигипертензивное действие метилдофы развивается медленно (у одних может проявляться через несколько часов, у других – на 2-4-е сутки после приема) и сохраняется длительное время (наблюдается в течение 24-48 ч после последнего приема).

В отличие от метилдофы центральный  $\alpha_2$ -агонист клонидин действует быстро (через 30-60 мин), но непродолжительно (4-8 ч). Его используют при необходимости быстрого снижения высокого АД с последующим переходом на лечение метилдофой или при неэффективности метилдофы в сочетании с дигидропиридинами. При продолжительном приеме клонидин назначают 4 раза в сутки через каждые 6 ч. Отменяют постепенно ввиду опасности возникновения синдрома отмены.

Особо следует подчеркнуть то, что и метилдофа, и клонидин, как показывают наши наблюдения, имеют двойное гемодинамическое действие. У одних больных под влиянием этих препаратов АД снижается за счет уменьшения ОПСС на фоне повышения или отсутствия изменений МОС (положительный гемодинамический эффект); у других – АД снижается в результате уменьшения МОС, на фоне чего ОПСС не изменяется или возрастает (отрицательное гемодинамическое действие). Последнее у беременных с ГБ встречается значительно чаще (у 60-70% женщин).

Продолжительное применение метилдофы или клонидина при отрицательном гемодинамическом



эффекте препарата, особенно в тех случаях, когда антигипертензивная терапия начинается с относительно ранних сроков беременности и/или проводится на фоне исходно невысоких показателей МОС, несмотря на снижение АД, рано или поздно ухудшает или усугубляет ранее имевшиеся нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока, что и приводит к развитию сочетанной преэклампсии и нарушений состояния плода у больных ГБ. Учитывая это, при назначении метилдофы или клоидина у беременных с ГБ необходимо обязательно осуществлять индивидуальный гемодинамический контроль за действием препарата у каждой больной.

К сожалению, контроль за показателями центрального кровообращения при лечении беременных с ГБ в настоящее время повсеместно не проводится. Поэтому для длительной антигипертензивной терапии этой категории больных в широкой практике значительно целесообразнее использовать не метилдофу, а дигидропиридины, в частности амлодипин (нормодипин), ввиду явных его преимуществ.

Необходимо отметить неправомерность назначения метилдофы беременным с ГБ 1-й степени, что часто имеет место на практике. Согласно Клиническому протоколу [17], антигипертензивное лечение таким больным не показано вообще. Применение же метилдофы без контроля за ее гемодинамическим действием у большинства из них не только не снижает, а, напротив, повышает риск развития сочетанной преэклампсии и нарушений состояния плода.

Научные исследования, проведенные в ГУ ИПАГ, 13-летний опыт использования их результатов в клинической практике свидетельствует о важном значении устранения дефицита магния для профилактики развития сочетанной преэклампсии и нарушений состояния плода и новорожденного у больных ГБ [26].

Магний является универсальным регулятором большинства физиологических и биохимических процессов в организме человека. Его дефицит приводит к различным нарушениям жизнедеятельности организма; играет важную роль в патогенезе целого ряда симптомов, синдромов и заболеваний, среди них и ГБ [27].

Во время беременности возникает повышенная потребность в магнии, что связано как с ростом плода, так и с определенными изменениями в организме женщины. Поэтому при недостатке приема магния с пищей, частых и/или тяжелых стрессах, патологии желудочно-кишечного тракта, при которой нарушается всасывание этого биоэлемента, даже у здоровых беременных часто развивается дефицит магния [28].

Нами было установлено, что у подавляющего большинства беременных с ГБ имеет место выраженная гипомagneмия. Наиболее низкое содержание магния в организме наблюдается у женщин с клиническими проявлениями сочетанной преэклампсии. И что особенно важно, выраженная

гипомagneмия предшествует клиническим проявлениям преэклампсии. Напротив, при нормальном или близком к нормальному содержании магния в крови клинических признаков этого осложнения в течение последующих 2-3 нед не отмечается [26].

С учетом вышеизложенного полагаем, что все беременные с ГБ нуждаются в нормализации содержания магния в организме с относительно ранних сроков беременности и поддержания его на достаточном уровне в течение всей беременности. Это достигается путем постоянного приема внутрь магнийсодержащего препарата Магне-В<sub>6</sub>.

Активные составляющие Магне-В<sub>6</sub> – магния лактат или пидолат или цитрат и витамин В<sub>6</sub>. В виде указанных органических соединений, в отличие от неорганических, магний хорошо всасывается в кишечнике и усваивается организмом. Пиридоксин способствует повышению всасывания магния, фиксации в клетках и усиливает его действие. Препарат Магне-В<sub>6</sub> отличается высокой эффективностью, безопасен и официально рекомендован для использования у беременных. Имеется большой положительный опыт его применения в акушерской практике [28].

Мы назначаем Магне-В<sub>6</sub> в дозе по 2 таблетки или по 10 мл питьевого раствора (содержимое 1 ампулы) трижды в день; препарат Магне-В<sub>6</sub> премиум – по 1 таблетке трижды в день. Терапию препаратом Магне-В<sub>6</sub> следует начинать с 12-14-й недели беременности, а при обращении в более поздние сроки – как можно раньше, и проводить ее до родов.

Наблюдения показывают, что при применении Магне-В<sub>6</sub> у беременных с ГБ происходят нормализация сна, улучшение психоэмоционального состояния (уменьшение или исчезновение раздражительности, подавленности, чувства тревоги), улучшается память, повышается концентрация внимания, нормализуется АД при исходно небольших его подъемах [26].

Прием беременными с ГБ Магне-В<sub>6</sub> в вышеуказанных дозах с II триместра беременности позволяет существенно снизить у них число случаев сочетанной преэклампсии, особенно тяжелой, ранней; количество нарушений состояния плода, в т.ч. задержку его внутриутробного роста, а также число преждевременных родов. Дети, матери которых получали терапию Магне-В<sub>6</sub>, рождаются с большей массой тела, имеют более высокую оценку по шкале Апгар, у них реже наблюдаются гипотрофия, асфиксия и другая патология новорожденных [26].

На украинском фармрынке имеется много пероральных магнийсодержащих препаратов. Однако для восполнения содержания магния в организме не могут применяться неорганические соединения – магния оксид, магния гипероксид, магния хлорат и др. По сравнению с органическими соединениями магния их биодоступность в несколько раз ниже, экскреторная способность меньше, а переносимость значительно хуже (чаще вызывают диспептические явления – диарею, рвоту, рези в животе). Назначаются только в ограниченных количествах в качестве антацидов.



Таблица. Медикаментозная терапия беременных с ГБ

Тяжесть болезни с учетом уровня АД	Триместр беременности	
	I	II - III
1-я степень АГ	–	Магне-В <sub>6</sub> Ацетилсалициловая кислота* Амлодипин (низкие дозы) **
2-я степень АГ	–	Магне-В <sub>6</sub> Ацетилсалициловая кислота  Амлодипин или Метилдофа или Нифедипин или Амлодипин + метилдофа или Метилдофа + нифедипин
3-я степень АГ	Метилдофа	Магне-В <sub>6</sub> Ацетилсалициловая кислота  Амлодипин + метилдофа или Метилдофа + нифедипин или Амлодипин  Реосорбилакт (при МОС < 4 л/мин)

\* Ацетилсалициловая кислота – при отягощенном акушерском анамнезе, у полных женщин

\*\* Амлодипин (низкие дозы) – при МОС↓, ОПСС↑

При использовании органических соединений магния более предпочтительными являются препараты, содержащие также пиридоксин, повышающий усвоение магния организмом и оказывающий синергическое действие.

В настоящее время только для препарата Магне-В<sub>6</sub> разработан режим дозирования с целью устранения дефицита магния у беременных с ГБ. Установлено, что назначение Магне-В<sub>6</sub> в вышеуказанных дозах, что соответствует 300 мг ионизированного магния в сутки, обеспечивает нормальный уровень магниемии у 80% беременных с ГБ, т.е. у подавляющего большинства больных [26]. При назначении других органических соединений магния необходимо проводить индивидуальный контроль магниемии у беременных в динамике лечения для подбора дозы препарата, обеспечивающей нормальное содержание магния в организме.

Для профилактики сочетанной преэклампсии и нарушений состояния плода у беременных с ГБ также мы широко используем низкие дозы (100 мг 1 раз в день) ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Препарат назначаем больным с высоким риском развития преэклампсии: при ГБ 2-й и 3-й степени, при ГБ 1-й степени в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, у повторнородящих с отягощенным акушерским анамнезом – тяжелой ранней преэклампсией при предыдущей беременности.

Предлагаемая нами медикаментозная терапия беременных с ГБ, направленная на предупреждение развития сочетанной преэклампсии и особенно тяжелых и ранних ее форм, представлена в таблице. Наши наблюдения показывают, что рано начатое лечение с проведением тщательного контроля за показателями центрального кровообращения у каждой больной в динамике позволяет существенно улучшить исходы беременности для матери и ребенка (рис. 5).



Рис. 5. Эффективность разработанной терапии беременных с ГБ в сравнении с контролем (# – достоверность различий показателей [p < 0,05])

1 – сочетанная преэклампсия, всего случаев (%); 2 – сочетанная преэклампсия тяжелая до 32 нед (%); 3 – преждевременные роды (%); 4 – перинатальная смертность (‰); 5 – тяжелые нарушения состояния новорожденных (%); 6 – масса новорожденных (г); 7 – оценка по шкале Апгар (балл)



## Литература

1. Венцковский Б.М. Интенсивное наблюдение и лечение при позднем гестозе / Венцковский Б.М., Витовский Я.М.: под ред. Б.М. Венцовского, Г.К. Степанковской // *Акушерство и гинекология. Неотложная помощь.* – М.: Эксмо, 2008. – Глава 4. – С. 51-83. - (Новейший медицинский справочник).
2. Сидорова И.С. Гестоз / Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. // *Руководство по акушерству.* – М.: Медицина, 2006. – С. 333-433.
3. Gilbert W.M. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study / Gilbert W.M., Young A.L., Danielsen B.J. // *Reprod. Med.* – 2007. – Vol.52, N11. – P. 1046-1051.
4. Hypertension in pregnancy / 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1503-1504.
5. Sibai B.M. Chronic Hypertension in Pregnancy / B.M. Sibai // *Obstetrics and Gynecology.* – 2002. – V.100. – P. 369-377.
6. Sun Y. Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors / Y. Sun, Y.L. Yang, H.X. Yang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2007. – Vol.42, N7. – P. 434-437.
7. Визначення частоти та структури гіпертензивних розладів у вагітних. оцінка якості діагностики гіпертонічної хвороби на етапі жіночої консультації / Мелліна І.М., Гутман Л.Б., Тутченко Л.І., Гудименко А.А. // *Здоров'я жінчини.* – 2007. – № 3 (31). – С. 67-69.
8. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / Шехтман М.М. – М., 2005. – 816 с.
9. Giannubilo S.R. Perinatal outcomes, blood pressure patterns and risk assessment of superimposed preeclampsia in mild chronic hypertensive pregnancy / S.R. Giannubilo, B.De P'Uomo, A.Tranquilli // *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology.* – 2006. – V. 126, N 1. – P. 63-67.
10. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorders of pregnancy: a seven-year experience of tertiary care center / G.Yucesoy, S.Ozkan, H.Bodur et al. // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2005. – V.273, N 1. – P.43-49.
11. Jacquemyn Y. Preeclampsia and birthweight by gestational age in singleton pregnancies in Flanders, Belgium: a prospective study / Y. Jacquemyn, F. Osmanovic, G. Martens // *Clinical and experimental obstetrics and gynecology.* – 2006. – V.33, N 2. – P. 96-98.
12. Hypertension in pregnancy: hospital based study / J. Prakash, L.K. Pandey, A.K. Singh, B.Kar // *The Journal of the Association of Physicians in India.* – 2006. – V. 54. – P. 273-278.
13. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study / K.Zetterstrom, S.N. Linderberg, B. Hagiund et al. // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 2005. – V.84, N 5. – P. 419-424.
14. BMI: new aspects of a classical risk factor for hypertensive disorders in pregnancy / Leeners B., Rath W., Kuse S. et al. // *Clinical Science.* – 2006. – V.111, N1. – P. 81-86.
15. Zetterstrom K. Chronic hypertension as risk factor for offspring to be born small for gestational age / K. Zetterstrom, S.N.Linderberg, B.Hagiund // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 2006. – V.85, N 9. – P. 1046-1050.
16. Удосконалення системи організаційних та лікувально-профілактичних заходів для вагітних з гіпертонічною хворобою / І.М. Мелліна, Л.Б. Гутман, Л.І. Тутченко, А.А. Гудименко // *Наукові засади програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: за ред. академіка АМН України В.М. Коваленка.* – К., 2010. – С. 117-140.
17. Гіпертензивні розлади під час вагітності / Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Наказ МОЗ України № 676 від 12.2004. – К., 2004. – С. 4-31.
18. Abalos E. et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review) – Copyright 2008. – The Cochrane Collaboration Published by John Wiley and Sons, Ltd. – 123 p.
19. Magee L.A., Von Dadelszen P., Chan S. et al. The Control of Hypertension in Pregnancy Study // *BJOG.* – 2007. – Vol. 114. – P. 770-778.
20. Мелліна І.М. Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения осложненной беременности при гипертонической болезни: Автореф. дис...док. мед. наук. – К., 1992. – 32 с.
21. Пат № 46144 UA МПК А61В5/02. Спосіб оцінки стану жінок з гіпертонічною хворобою в динаміці вагітності та лікування / Мелліна І.М. – 3. № u200906246 від 16.06.2009. – Опубл. 10.12.2009, Бюл. № 23.
22. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G. et al. Major Congenital Malformation after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors // *The New England Journal of Medicine.* – 2006. – V.354, N 23 (June 6). – P. 2443-2451.
23. Пат. 36586 Україна. МПК8 А61К31/00. / ДУ «ІПАГ АМН України» / Мелліна І.М., Гутман Л.Б., Тутченко Л.І., Гудименко А.А. Спосіб лікування вагітних з гіпертонічною хворобою I ступеня, що супроводжується значними порушеннями стану центрального кровообігу. – № u200808903; заявл. 07.07.2008; опубл. 27.10.2008. Бюл. № 20.
24. Мелліна І.М. Антигіпертензивная терапия у беременных: эффективность и безопасность нифедипина / Мелліна І.М., Медведь В.И. // *Український медичний часопис.* – № 2 (40). – С. 18-23
25. Рунихина Н.К., Барт Б.Я., Ткачева О.Н. Нифедипин в лечении артериальной гипертензии у беременных: за и против // *Практична ангіологія.* – 2008. – № 1. – С. 34.
26. Мелліна І.М., Павловская Т.Л. Недостаток магния и его влияние на течение беременности, состояние плода и новорожденного у беременных с гипертонической болезнью. Профилактика осложненной с помощью препарата магне-В6 // *Здоров'я жінчини.* – 2005. – № 2. – С. 39-42.
27. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М., 2006. – 176 с.
28. Громова О.А. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды / Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. // *Трудный пациент.* – 2008. – № 8. – С. 3-11.



# Бронхиальная астма у беременных

**С.В. Зайков**, д.мед. н., профессор кафедры фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова



В связи со значительной распространенностью аллергических заболеваний практикующим врачам все чаще приходится решать вопросы их диагностики и лечения во время беременности. Так, в настоящее время встречаемость аллергопатологии среди беременных колеблется от 5 до 20%, а бронхиальной астмы (БА) — от 2 до 9% [1, 2, 4, 6, 11]. БА чаще развивается в детском или юношеском возрасте и впервые во время беременности диагностируется редко. При этом физиологически обусловленные изменения нейро-иммунно-эндокринной регуляции у беременных, с одной стороны, могут существенно повлиять на клиническое течение этого заболевания [10, 17], а с другой — БА вследствие нарушения функционирования иммунной системы будущей матери также отражается на течении беременности [2, 10, 14]. Необходимо отметить, что при современном арсенале эффективных противоаллергических препаратов наличие аллергических заболеваний, в т.ч. и БА, вовсе не является противопоказанием для беременности и рождения ребенка. Беременность главным образом определяет специфические подходы к диагностике и лечению БА [24, 29, 31], которые и будут изложены ниже.

Во время беременности степень тяжести БА часто претерпевает изменения, и пациентки нуждаются в более строгом наблюдении и подборе терапии. Приблизительно у трети беременных данное заболевание протекает более тяжело, у трети — более легко и у трети — без изменений [23], что соответствует «правилу 1/3». По данным других авторов [21], улучшение состояния при БА во время беременности наблюдали у 30% женщин, ухудшение — у 20%, стабильное состояние — у 50%. В целом же БА в период гестации имеет склонность к прогрессирующему течению. Так, М. Шехтман [19] отмечал улучшение течения заболевания всего у 10,0% больных, стойкую ремиссию — у 20,0%, тяжелое течение — у 70,0% пациенток. Н.А. Распопина [16] наблюдала ухудшение течения БА у

44,0% женщин, уменьшение количества симптомов у 20,0%, стабильное течение у 36%. Кроме того, при исходно высоком уровне IgE независимо от степени тяжести обострение БА, как правило, развивалось во II триместре. Ближе к родам и в родах интенсивность симптомов БА снижалась, однако у 10-20% беременных наблюдалось ухудшение состояния в родах и при родоразрешении.

Вероятное неблагоприятное течение БА в родах или при родоразрешении прогнозируется клиницистами у 10-20% женщин [1]. Тем не менее это довольно условно, так как в основном ситуация зависит от степени тяжести БА и уровня ее контроля. Как правило, ухудшается состояние больных с тяжелой формой БА. Обычно обострение заболевания возникает на 24-36-й неделе беременности, а в течение последних 4 нед практически у всех женщин отмечается улучшение состояния, что обычно связано с повышением уровня свободного кортизола [29]. Как показали исследования ряда авторов [6, 24, 31], при БА средней и тяжелой степени у 42% беременных возникает необходимость в усилении базисной терапии, у 18% — в снижении ее интенсивности, а у 40% — нет необходимости в коррекции тактики ведения пациенток.

Клиническое течение БА на различных сроках гестации может иметь свои особенности. Так, российскими учеными были изучены особенности клинического течения БА у 114 больных в динамике беременности [14]. При этом легкое течение заболевания отмечалось у 62,3% пациенток, среднетяжелое — у 29,8%, тяжелое — у 7,9%. Обострения БА наблюдались в 68,4% случаев: в I триместре — у 40,5% женщин, во II — у 55,7%, в III — у 54,4%. Также в этом исследовании было установлено, что у 43,0% больных течение БА не претерпело изменений, у 14,0% — отмечалось улучшение состояния, а у 43,0% — ухудшение. По данным Т.А. Перцевой и Т.В. Чурсиновой [12], в нашей стране беременность приводит к обострению БА у 22,2% женщин, ухудшение



течения БА регистрируется у 75,0% больных на 20-34-й неделе гестационного периода. Стихание симптомов БА в предродовом периоде связывают с физиологическим повышением уровня свободного кортизола и прогестерона, а также активности гистаминазы, однако к 3-му месяцу после родов течение БА возвращается к исходному, т.е. к такому, каким оно было до беременности. Всего примерно 10% женщин отмечают симптомы БА во время родов, причем они выражены незначительно и легко контролируются [31]. Течение БА при последующих беременностях, как правило, повторяется, а ухудшение симптомов заболевания в сравнении с периодом до беременности наблюдается в редких случаях [1, 5].

Несмотря на то что существует определенная обеспокоенность по поводу использования лекарственных средств во время беременности, доказано, что именно плохой контроль БА у беременных ассоциируется с рядом негативных последствий для плода. В результате это приводит к повышению перинатальной смертности, повышению риска преждевременных родов, а также к низкой массе плода при рождении. В целом перинатальный прогноз для детей, рожденных от матерей с БА, получавших адекватную терапию в течение беременности, сопоставим с таковым для детей, рожденных здоровыми матерями. В связи с этим абсолютно оправданно использование медикаментозных препаратов для поддержания адекватного контроля БА у беременных.

Вряде исследований установлено [6, 24, 29, 31], что в большинстве случаев обострение БА у беременных и развитие более тяжелого ее клинического течения могут быть связаны с отсутствием оптимизированных схем лечения как до, так и во время беременности. При этом наличие тяжелой и плохо контролируемой БА в период гестации четко ассоциируется с увеличением количества преждевременных родов; рождением детей с гипотрофией; гипоксией новорожденных, их смертью, а также с развитием осложнений у матерей в виде крайне тяжелых и даже фатальных обострений БА. Поэтому необходимо проведение адекватного лечения БА во время беременности, чтобы избежать таких симптомов, как затруднение дыхания, и тем более обострений заболевания. Следует учитывать, что к обострению БА могут привести острые респираторные заболевания (в 22,2% случаев), гастроэзофагальный рефлюкс (11,1%) и особенно отмена базисной терапии (в 44,4% случаев). Именно поэтому женщины с БА в течение всей беременности должны наблюдаться у акушера-гинеколога, а также у терапевта (семейного врача), пульмонолога и аллерголога, а в послеродовой период – еще и у неонатолога [1, 5].

Весьма сложно предсказать, ожидает ли пациентку ухудшение течения БА во время беременности, поскольку варианты ее клиники определяются в этот период также и физиологическими особенностями бронхолегочной системы будущей матери. Известно, что во время беременности отмечается незначительное снижение общей емкости легких, которое особенно усиливается на 24-26-й неделе беременности [6, 24, 29, 31]. Поэтому в эти сроки чаще наблюдается обострение БА. Кроме того, отмечается уплощение купола диафрагмы за счет объема растущей матки и повышение внутригрудного давления. Поскольку у беременной примерно на 30% увеличивается потребность в кислороде, это приводит к увеличению дыхательного объема и повышению минутной вентиляции легких на 19-50% [10]. Кроме того, у нее отмечается повышение уровня парциального давления кислорода ( $pO_2$ ) и снижение – углекислого газа ( $pCO_2$ ), развивается компенсированный респираторный алкалоз с колебаниями pH от 7,4 до 7,47. У плода  $pO_2$  составляет лишь 1/3-1/4 от  $pO_2$  взрослого человека, поэтому плод и становится крайне чувствительным к гипоксии. Длительная гипоксия может привести к преждевременно развивающимся регрессивным изменениям ворсинок плаценты, затрудняющим газообмен, и способствовать развитию внутриутробной гипотрофии плода [6, 10, 24, 29, 31].

Вместе с тем не только беременность влияет на течение БА, но и наоборот. Нередко у пациенток с БА более тяжело протекает гестоз как в первой, так и во второй половине беременности; может развиваться неукротимая рвота; начинают беспокоить головная боль, головокружение, отсутствие аппетита; возможно развитие вагинальных кровотечений, что также следует учитывать при ведении подобных пациенток [6, 10].

Диагностика БА при беременности имеет ряд особенностей, поскольку не все традиционные методы аллергологического обследования могут быть использованы в полном объеме. Она основана на результатах сбора аллергологического анамнеза, клинической оценки приступов затрудненного дыхания, лабораторных данных уровня аллергенспецифического IgE, показателей спирографии и пикфлоуметрии. Так, анализ результатов аллергологического анамнеза позволяет выяснить группу аллергенов, «виновных» в возникновении БА, что крайне необходимо для дальнейших рекомендаций по их возможной элиминации. Данное заболевание может проявляться типичными приступами экспираторной одышки и в виде эквивалентов – эпизодов бронхоспазма с появлением сухого приступообразного кашля, сухих хрипов, чувства тяжести в груди. Симптомы при легком течении БА быстро проходят самостоятельно либо лег-



ко купируются, и этим часто объясняется несвоевременное обращение пациенток к врачу. Возможно сочетание БА с симптомами аллергического ринита, полипозом носа, крапивницей, отеком Квинке, атопическим дерматитом. При этом проведение таких информативных аллергологических тестов, как кожные и провокационные, с причинно-значимыми аллергенами, противопоказано в связи с возможностью развития системных проявлений аллергических реакций. Во время беременности также запрещается применение провокационных ингаляционных тестов с гистамином, метахолином, ацетилхолином и другими медиаторами. В тех случаях, когда симптомы аллергопатологии впервые возникают на фоне беременности, а данные анамнеза не позволяют окончательно определить аллергический характер реакции, то для выявления спектра причинно-значимых аллергенов используют лабораторные методы специфической аллергодиагностики (радиоаллергосорбентный тест, иммуноферментный анализ, метод хемилюминесценции, базофильные тесты и пр.), выбор которых зависит от преобладающего типа аллергической реакции по классификации Gell-Coombs.

Поскольку БА относится к бронхообструктивным заболеваниям, то для ее диагностики важны результаты исследования функции внешнего дыхания. При спирометрическом исследовании регистрируют нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному или смешанному типу. Пикфлоуметрия необходима для выявления скрытого бронхоспазма и определения его выраженности, а в дальнейшем — для контроля лечения, подбора  $\beta_2$ -агонистов, диагностического поиска «виновного» аллергена. Комплексная оценка функции внешнего дыхания у больных БА во время беременности с использованием методов спирометрии и зональной реографии легких позволяет выявить ранние признаки скрытой дыхательной недостаточности и диагностировать ухудшение течения данного заболевания на ранних этапах развития [13, 14].

Проблема выбора тактики ведения женщин с БА в гестационный период актуальна по многим причинам. В частности, в ряде работ различных авторов установлено [3, 5, 9, 10, 14, 10]:

- повышение риска обострения БА и других аллергических заболеваний во время беременности, что часто коррелирует с длительностью течения заболевания у пациентки;
- возможность развития сочетанного гестоза (у 48% беременных);
- повышение риска таких осложнений беременности, как невынашивание (26% случаев), преждевременные роды (до 14% случаев) самопроизвольные аборты, артериальная гипертензия, преэклампсия;

- развитие патологии плода: гипоксия, гипотрофия, транзиторное тахипноэ, врожденные пороки (синдром заячьей губы), неврологические расстройства, гипербилирубинемия (до 15,2-16,1% случаев);
- внутриутробная, перинатальная и ранняя детская смертность;
- возникновение у ребенка в будущем аллергического заболевания, хронического обструктивного заболевания легких;
- стимулированные, осложненные роды, кесарево сечение (10-20% случаев);
- материнская смертность при плохом контроле БА.

В связи со всем вышесказанным беременных с БА следует отнести к группе высокого риска [15]. Однако необходимо отметить, что существуют и более оптимистичные взгляды на течение БА в период гестации. Так, в одном из обзоров [27] приведены результаты исследований, в которых не выявлено различий в показателях здоровья детей (масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар, наличие врожденных пороков и пр.), родившихся от матерей с контролируемой (леченой) БА и здоровых женщин. Посему глубоко ошибочным является мнение части пациенток и даже врачей, что во время беременности следует отказаться от лечения БА и прекратить прием лекарственных средств вследствие их возможных побочных эффектов. Как правило, такой подход является основной причиной развития обострений и осложнений как самой БА, так и течения беременности и родов.

Современные стандарты лечения БА у беременных включают использование:

- образовательных программ для пациенток;
- элиминационной терапии;
- фармакотерапии;
- аллергенспецифической иммунотерапии.

Проведение образовательных программ и элиминационной терапии для пациенток с БА, которые ожидают наступления беременности или уже беременны, имеет очень большое значение. В идеале аллергологическое обследование для них должно быть завершено еще до наступления беременности. Затем у аллерголога следует получить рекомендации по организации гипоаллергенных мероприятий. Исключение или максимальное уменьшение воздействия триггерных факторов позволяет добиться улучшения течения заболевания и снижения риска его обострений при том же или даже меньшем объеме лекарственной терапии, что особенно важно при беременности. К таким факторам относятся причинно-значимые аллергены: высокоаллергенные пищевые продукты, косметические средства и средства бытовой химии, раздражающая тело одежда, производственные факторы, активное и пассивное курение, респираторные инфекции и пр. Пациентке с БА желательно



пройти курс обучения в астма-школе, что позволит ей лучше ознакомиться с принципами элиминационной терапии, освоить технику проведения ингаляционной терапии, использования спейсера, небулайзера, технику проведения пикфлоуметрии и т.д. При наличии сопутствующих заболеваний, требующих проведения плановой терапии, необходима консультация специалиста соответствующего профиля для коррекции лечения с учетом планируемой или имеющейся беременности. Важное значение также имеют санация очагов хронической инфекции, иммунопрофилактика вирусных и бактериальных инфекций, дегельминтизация.

Основной стратегией в лечении БА при беременности является использование лекарственных средств, способных эффективно контролировать симптомы заболевания, но не влияющих на течение беременности и развитие плода, т.е. с доказанным уровнем безопасности. Особо строгие требования должны предъявляться к терапии в I триместре беременности как наиболее опасном с точки зрения возникновения последствий любого медикаментозного воздействия. При этом идеальным является организация консилиума в составе аллерголога, пульмонолога, акушера-гинеколога, а при необходимости и других специалистов с целью определения тактики лечения БА. На таком консилиуме в первую очередь должны обсуждаться вопросы безопасности использования у беременных с БА глюкокортикостероидов (ГКС), бронхолитиков, муколитиков, кромонов, ксантинов, а при наличии сопутствующего аллергического ринита – антигистаминных препаратов (АГП) и деконгестантов. На основании анализа регистрационных документов на указанные препараты в Украине и России [7, 17, 18] нами дана характеристика возможности или невозможности их применения при беременности (табл.).

Эксперты FDA (США) классифицировали все лекарственные средства по риску тератогенности, распределив их в зависимости от их потенциального вреда для эмбриона и плода на пять групп. Данная принадлежность препаратов маркируется с помощью букв А, В, С, D, Х в инструкции-вкладыше для практического применения:

- **А** – при специальных исследованиях вредное действие лекарства на плод не обнаружено;
- **В** – в экспериментах на животных не выявлено вредных последствий для плода, информация о вреде для человека отсутствует (специальные исследования не проводились);
- **С** – в экспериментах на животных были выявлены вредные последствия для плода, однако в отношении человека такой информации нет. Препараты этой группы назначают беременной лишь в случаях, когда ожидаемый положительный эффект превышает риск потенциального вреда от приема препарата;

- **D** – имеются доказательства вредного воздействия препарата на плод человека, однако его назначение беременным может быть оправданно, несмотря на риск (т.е., в угрожающих жизни ситуациях, при тяжелых заболеваниях, когда более безопасные лекарственные средства не эффективны);
- **Х** – безусловно вредный для плода препарат, вредное воздействие его перевешивает любую возможную пользу для организма женщины. Препараты из этой группы абсолютно противопоказаны беременным и женщинам, которые в ближайшее время собираются завести ребенка.

К категории А, к сожалению, не относится ни один из препаратов, применяемых для лечения БА. В категорию В входят такие лекарственные средства, как ипратропиум бромид, салметерол, салбутамол, тербуталин, кромолин натрия, недокромил, zileuton, зафирлукаст, будесонид, хлорфенирамин, клемастин, лоратадин, цетиризин. К категории С относятся преднизон, преднизолон, дексаметазон, беклометазон, флунизолид, флутиказон, тримцинолон, теофиллин, альбутерол, адренергические и антихолинергические препараты.

Как и для всех пациенток с БА, лечение этого заболевания при беременности состоит из базисной терапии, направленной на контроль над воспалением, и применения препаратов для облегчения симптомов и лечения обострений. Основной задачей базисной терапии БА при беременности является сохранение нормальной функции легких, снижение частоты и тяжести обострений, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Применение адекватной базисной терапии значительно снижает риск обострений и позволяет свести к минимуму потребность в препаратах для облегчения симптомов. Выбор плановой базисной терапии для контроля БА обязательно должен соответствовать тяжести заболевания, что является необходимым условием снижения потребности в медикаментозных препаратах. Если степень тяжести БА требует обязательной базисной терапии, а пациентка только купирует симптомы заболевания, астма становится неконтролируемой, опасной для матери и наносит вред плоду. Назначение плановой терапии, необходимой для контроля этого заболевания, предупреждает приступы и обострения, вызывающие гипоксию плода, т.е. способствует не только нормальному течению беременности, но и нормальному развитию ребенка.

Наиболее эффективными препаратами в составе базисной терапии БА у беременных традиционно во всех ее случаях, кроме самых легких, остаются ингаляционные ГКС. В ряде исследований ранее была доказана их относительная безопасность в лечении БА у беременных. Наиболее хорошо изученным в этом плане является



Таблица. Применение лекарственных средств при лечении беременных с БА

Препараты	Влияние на эмбрион, плод, беременность, роды	Применение при беременности
<b>Топические ГКС</b>		
Беклометазон	Данных недостаточно	С осторожностью (после оценки критерия польза/риск)
Бетаметазон	–	Только в исключительных ситуациях
Будесонид	–	Противопоказан в I триместре, с осторожностью во II и III триместрах
Гидрокортизон	Нарушение развития плода у животных	Опасно (необходима оценка критерия польза/риск)
Клобетазол	–	Противопоказан
Метилпреднизолона ацепонат	–	С осторожностью (необходима оценка критерия польза/риск)
Мометазон	–	Возможно (необходима оценка критерия польза/риск)
Триамцинолон	Отмечена тератогенность у животных	Противопоказан к применению в первые 5 мес беременности
Флуоцинолона ацетонид	–	Противопоказан
Флутиказон	–	С осторожностью (необходима оценка критерия польза/риск)
<b>Системные ГКС</b>		
Гидрокортизон	Нарушение развития плода у животных	Противопоказан
Бетаметазон	–	Только в исключительных ситуациях
Дексаметазон	Возможно нарушение роста плода, в III триместре беременности – атрофия надпочечников	Опасно (необходима оценка критерия польза/риск), особенно в I триместре
Метилпреднизолон	–	Противопоказан
Преднизолон/преднизон	–	Применяется по жизненным показаниям, особенно в I триместре
Триамцинолон	Отмечено тератогенное влияние у животных	Противопоказан к применению в первые 5 мес беременности
<b>Кромоны</b>		
Кромоглициевая кислота	Токсическое действие на самок животных	Противопоказан в I триместре, с осторожностью во II и III триместрах
Недокромил	–	С осторожностью, особенно в I триместре
<b>Бронхолитики</b>		
<i>Адренергические</i>		
Кленбутерол	Токолитическое действие	Противопоказан в I триместре и перед родами
Орципреналин	–	С осторожностью
Салметерол	–	С осторожностью (необходима оценка критерия польза/риск)
Сальбутамол	Проникает через плаценту; тератогенность у животных	С особой осторожностью
Тривентол	–	Противопоказан
Фенотерол	Не проникает через плаценту	С осторожностью в I триместре
Формотерол	Адекватные исследования не проводились	Ограничено (необходима оценка критерия польза/риск)
<i>Антихолинергические</i>		
Ипратропия бромид	–	Противопоказан в I триместре
Тиотропия бромид	–	Противопоказан в I триместре
<b>Ксантины</b>		
Аминофиллин	Проникает через плаценту	Противопоказан
Теофиллин	Проникает через плаценту	С осторожностью
<b>Муколитики</b>		
Амброксол	Проникает через плаценту	Противопоказан в I триместре
Ацетилцистеин	Проникает через плаценту	По строгим показаниям



Препараты	Влияние на эмбрион, плод, беременность, роды	Применение при беременности
Бромгексин	Проникает через плаценту	Противопоказан в I триместре
Гвайфенезин	Безопасность не установлена	По строгим показаниям
Карбоцистеин	–	Противопоказан в I триместре, с осторожностью во II и III триместрах
<b>Антилейкотриены</b>		
Зафирлукаст	Безопасность не установлена	Противопоказан
Монтелукаст	–	По строгим показаниям
<b>Антитела против IgE</b>		
Омализумаб	Молекулы IgG проникают через плаценту	С осторожностью (необходима оценка критерия польза/риск)
<b>Антигистаминные</b>		
Азеластин	–	Противопоказан (особенно в I триместре)
Акривастин	–	Противопоказан
Астемизол	–	По строгим показаниям
Гидроксизин	–	Противопоказан
Дезлоратадин	Проникает через плаценту	Противопоказан
Диметинден	–	Противопоказан в I триместре, по строгим показаниям во II и III триместрах
Дифенгидрамин	–	С осторожностью, особенно в III триместре
Кетотифен	–	Противопоказан
Клемастин	–	По строгим показаниям
Левوعетиризин	–	Противопоказан
Лоратадин	–	С осторожностью
Мebгидролин	–	С осторожностью
Прометазин	Проникает через плаценту	С осторожностью
Фексофенадин	В высоких дозах тератогенность у животных	С осторожностью (необходима оценка критерия польза/риск)
Хифенадин	–	Противопоказан в I триместре
Хлоропирамин	–	Противопоказан
Цетиризин	–	С осторожностью
Ципрогептадин	Может проникать через плаценту	Противопоказан
Эбастин	–	Противопоказан

применение беклометазона и будесонида, в связи с чем рекомендовано их первоочередное применение. Использование ингаляционных ГКС при беременности имеет свои особенности. Если препарат назначают впервые, то предпочтение следует отдавать будесониду. Подтверждением этому служит анализ 2014 беременностей, проведенный в 2000 г., в котором не было обнаружено повышения риска для плода у женщин, применявших в период беременности будесонид [5, 15]. Также можно использовать и беклометазон. Если же до беременности БА успешно контролировалась другим ингаляционным ГКС, то возможно продолжение этой терапии. При назначении ГКС рекомендуется применять ингаляторы, не содержащие фреон, ингалирование необходимо проводить со спейсером для снижения риска побочных эффектов. Схемы и дозы введения ингаляционных ГКС при БА у беременных такие же, как и у небеременных пациенток.

Парентеральное и пероральное введение ГКС (преднизолона, дексаметазона) возможно лишь по строгим показаниям. Однако при наличии БА или других аллергических заболеваний в период гестации категорически не рекомендуется применение депонированных форм системных ГКС длительного действия (кеналога, дипроспана).

В ряде исследований [1, 5, 15, 28] доказаны безопасность и хорошая переносимость препаратов кромоглициевой кислоты в качестве базисной профилактической терапии при легком течении БА, хотя их применение при ее более тяжелых формах нельзя считать оправданным. Дозы этих препаратов и схемы лечения для беременных являются такими же, как и для других пациенток с аллергическими заболеваниями. Если препарат назначают впервые во время беременности, то в этом случае применяют кромогликат натрия. Если же женщина до беременности получала



недокромил, то в случае хорошего эффекта терапию этим препаратом можно продолжить. Если же кромоны не обеспечивают адекватный контроль заболевания, то их следует заменить ингаляционными ГКС.

$\beta_2$ -агонисты короткого действия, особенно их ингаляционные формы, являются главными препаратами в терапии обострения БА. Применение большинства из них (за исключением кленбутерола и М-холиноблокатора тровентола) достаточно безопасно при беременности. При этом предпочтение следует отдавать наиболее селективным препаратам, избирательно воздействующим на бронхи при минимальном влиянии на сердечно-сосудистую систему. При обострении БА у беременных лучше пользоваться небулайзерными формами  $\beta_2$ -агонистов. Наиболее эффективными и изученными из них являются сальбутамол и тербуталин, несколько меньше – фенотерол. Применение фенотерола и комбинации его с холинолитиком в I триместре беременности допускается, если ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода. При использовании ингаляционных холинолитиков (ипратропия бромид) не выявлено отрицательного влияния на развитие плода, однако этот препарат обычно применяют для лечения БА только в комбинациях с  $\beta_2$ -агонистами, поскольку действие его развивается более медленно.

Назначение инъекционных форм  $\beta_2$ -агонистов при беременности требует осторожности и врачебного наблюдения. Ограничения прежде всего связаны с тем, что эти препараты способны расслаблять мускулатуру матки. В связи с этим при угрозе выкидыша в I и II триместрах беременности, преждевременной отслойке плаценты, кровотечениях и токсикозе в III триместре существует возможность усиления кровотечения. В ингаляционной форме и в рекомендованных дозах влияние  $\beta_2$ -агонистов на мускулатуру матки весьма незначительно, однако теоретический риск следует учитывать. Бесконтрольное применение бронхолитиков в конце беременности способно удлинить продолжительность родов.

На сегодняшний день имеется недостаточно данных относительно безопасности применения пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов (салметерола, формотерола) и антихолинергических средств (тиотропия бромид) при БА во время беременности. Поэтому рекомендуется отдавать предпочтение препаратам короткого действия. Несмотря на то что ксантины (например теофиллин) не обладают тератогенным действием на плод, их использование необходимо при обострении БА у беременных только в исключительных случаях, особенно в III триместре, поскольку скорость выведения теофиллина из организма снижается. В результате препарат свободно проникает через плаценту и может вызвать тахикардию, наруше-

ние сердечного ритма у плода и новорожденного. При беременности абсолютно противопоказано применение любых препаратов эфедрина, так как он усугубляет гипоксию плода. Назначение адреналина при обострениях БА не рекомендуется.

Антагонисты лейкотриенов при БА у беременных следует применять с осторожностью и только по строгим показаниям. АГП не используют, однако потребность в них может быть связана с наличием других заболеваний, например аллергического ринита или атопического дерматита. Из муколитических средств противопоказаны препараты йода и йодсодержащие вещества (йодид калия), поскольку они могут повлиять на функцию щитовидной железы плода. Также в I триместре беременности противопоказано применение амброксола, ацетилцистеина, карбоцистеина, бромгексина.

В целом нет оснований предполагать наличие повышенного риска развития побочных эффектов на плод при применении большинства препаратов для лечения БА. Исключение составляют  $\alpha$ -адренергические лекарственные средства, бромфенирамин и эпинефрин. При адекватном наблюдении лечение беременных с БА ингаляционными ГКС (беклометазона дипропионатом, будесонидом) и ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами (сальбутамолом), М-холиноблокатором тровентолом, кромонами и даже теофиллином не сопровождается повышением частоты врожденных пороков развития плода [6, 24, 29, 31]. Так, исследованиями установлено, что ингаляционные ГКС позволяют предотвратить обострение БА, особенно во время беременности. Быстро развивающееся обострение следует лечить очень активно во избежание развития гипоксии плода. При обострении БА женщина должна быть госпитализирована, даже при удовлетворительном состоянии, поскольку дальнейшее течение заболевания может быть непредсказуемым. Терапия обострения БА должна включать применение  $\beta_2$ -агонистов быстрого действия через небулайзер с кислородом, а при необходимости – и системных ГКС, среди которых наиболее предпочтителен преднизолон. При обострении, вызванном инфекцией, лечение рекомендуется дополнить антибактериальными препаратами. Следует помнить, что женщинам в период гестации противопоказан прием препаратов, содержащих йод (может быть причиной врожденной зобноизмененной щитовидной железы), седативных препаратов (угнетают дыхательный центр и тормозят кашлевой рефлекс), антибиотиков тетрациклинового ряда (влияют на зачатки зубов у плода), сульфаниламидов, азитромицина, кларитромицина, нестероидных противовоспалительных средств (у лиц с аспириновой астмой), эфедрина (усиливает гипоксию плода) и др. Акушер-гинеколог должен постоянно осуществлять контроль за состоянием плода.



Стандартные рекомендации по купированию обострения БА в период беременности [1]:

- оксигенотерапия для предупреждения гипоксии матери и плода;
- применение бронхолитиков – сальбутамол 5 мг или тербуталин 10 мг и ипратропиум бромид 0,5 мг через небулайзер или по 1 дозе дозированного аэрозольного ингалятора (сальбутамол или его комбинация с антихолинэргическим препаратом) через спейсер; повторять при необходимости до 10-20 раз;
- прием 40-50 мг преднизолона (метипреда в пересчете на преднизолон) или 100 мг гидрокортизона; продолжительность курса лечения не должна превышать 7-14 сут. После восстановления бронхиальной проходимости следует возобновить терапию ингаляционными ГКС в средних или высоких дозах;
- при недостаточной эффективности терапии можно использовать внутривенное введение 2,4% раствора аминофиллина в дозе 5-10 мл;
- возможно применение ингаляционных ГКС через небулайзер.

При достижении контроля над БА в дальнейшем следует максимально уменьшить объем базисной терапии и контролировать эффективность лечения с помощью показателей пикфлоуметрии. Объем противовоспалительной терапии необходимо пересматривать через каждые 3-6 мес.

Рекомендации по лечению БА у беременных были также сформулированы в международном соглашении GINA (2006) [23]. В нем указывается, что использование таких препаратов, как теофиллин, ингаляционные ГКС (наиболее изучен будесонид),  $\beta_2$ -агонисты и модификаторы лейкотриенов (только монтелукаст), не ассоциируется с повышением случаев аномалий развития у плода. В ряде исследований было продемонстрировано, что ингаляционные ГКС предотвращают возникновение обострений БА во время беременности. В период гестации, как и в любых других ситуациях, необходимо ориентироваться на поддержание адекватного контроля над симптомами БА и нормальной функции легких. Обострения БА у беременных нуждаются в активной терапии для предупреждения гипоксии плода. В лечение следует включать быстродействующие  $\beta_2$ -агонисты в небулайзерах и кислород, а также ингаляционные ГКС. Все пациентки с БА должны иметь возможность обсуждать со своим лечащим врачом вопросы безопасности используемых для их лечения препаратов. Важно также проводить среди них разъяснительную работу о вреде для их ребенка плохого контроля заболевания и безопасности современных средств для лечения БА.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) сегодня считается эффективным патогенетическим методом лечения большинства аллергических заболеваний. В литературных источни-

ках давно дискутируется вопрос о возможности проведения ее во время беременности. Ранее в Украине, России и других странах СНГ беременность являлась противопоказанием для проведения АСИТ. В последние годы в США, некоторых странах Европы (Италия, Испания) была доказана безопасность и целесообразность проведения АСИТ во время беременности. Согласно литературным данным, у детей, рожденных от матерей, которым в период гестации проводили АСИТ, никаких признаков повышенной склонности к астматическим приступам не выявлено [6].

В настоящее время сформулированы следующие рекомендации относительно проведения АСИТ аллергенами у беременных:

- если беременность наступила во время проведения АСИТ, то лечение следует довести до конца;
- не рекомендуется назначать курс АСИТ во время беременности;
- проведение АСИТ во время беременности должно проходить строго индивидуально, а повышать дозу последующего введения аллергена необходимо более постепенно, нежели у небеременных пациенток.

Тяжелое течение БА, дыхательная недостаточность, неэффективность проводимой терапии могут быть основанием для прерывания беременности или досрочного родоразрешения. При необходимости последнего на сроках беременности 37-38 нед следует провести предродовую подготовку. Она заключается во введении преднизолона в дозе 30-40 мг/сут в течение 3-6 дней для предупреждения ухудшения течения БА в родах и для стимуляции сурфактантной системы легких плода. Кесарево сечение показано при тяжелой дыхательной недостаточности и признаках недостаточности кровообращения. При неконтролируемой БА (снижение объема форсированного выдоха за 1 с до 30% от нормы), сократительной несостоятельности миокарда, легочной гипертензии встает вопрос о проведении оперативного родоразрешения. Необходимо помнить, что при тяжелом течении БА материнская смертность достигает 28%, а при легком и контролируемом течении в 83% случаев развиваются самопроизвольные роды. В выборе способа родоразрешения принимают участие акушер-гинеколог, пульмонолог и неонатолог.

Особенности ведения родов, выбор сроков и методов родоразрешения, ведение послеродового периода у рожениц с БА нашли свое отражение в целом ряде публикаций [8, 16, 20, 22, 25, 26, 28, 30] и сводятся к следующему.

1. Естественное родоразрешение беременных с легким течением заболевания при адекватном обезболивании и корригирующей медикаментозной терапии не представляет затруднений и не вызывает ухудшения состояния пациенток.

2. Обострения БА во время родов встречаются весьма редко, что связано с физиологическим



родовым стрессом, при котором происходит выброс эндогенных стероидов и эпинефрина, препятствующих развитию удушья.

3. Необходимо поддерживать адекватную оксигенацию и гидратацию, контролировать сатурацию кислорода, показатели функции внешнего дыхания и применять те препараты, которые использовались для лечения БА во время беременности.

4. Простагландины E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> и окситоцин – безопасны у больных БА, а простагландин 15-метил F<sub>2α</sub> эргоновин и другие алкалоиды спорыньи могут вызвать бронхоспазм и не должны применяться у беременных.

5. Роженицам с БА предпочтительнее назначать буторфанол или фентанил, чем морфин и меперидин, поскольку они меньше способствуют гистаминолиберации.

6. При необходимости обезболивания в родах предпочтение отдают эпидуральной анестезии, поскольку проведение наркоза сопряжено с риском инфекции грудной клетки и образования ателектазов. Эпидуральная анестезия снижает интенсивность бронхоспазма, потребление кислорода и минутную вентиляцию легких.

7. Для укорочения второго периода родов производят эпизиотомию.

8. Системные ГКС, получаемые пациенткой несколько недель, подавляют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковое взаимодействие в течение последующего года, что ослабляет физиологический выброс надпочечниковых кортикостероидов в стрессовых ситуациях (операция, родовая акт и т.д.).

9. С целью профилактики возникновения адреналового кризиса в родах предлагается эмпирическое назначение ГКС женщинам, получавшим терапию этими препаратами в течение не менее 2-4 нед на протяжении последнего года.

10. Если в родах с целью профилактики ГКС не назначали, то в послеродовом периоде необходимо следить за появлением симптоматики надпочечниковой недостаточности (анорексии, тошноты, рвоты, слабости, гипотензии, гипонатриемии и гиперкалиемии).

11. Рекомендуемая схема применения ГКС в родах: гидрокортизон 100 мг внутривенно каждые 8 ч в день родов и 50 мг – каждые 8 ч в течение суток после родов. Далее следует перейти на прием пероральных ГКС с их постепенной отменой.

12. Показаниями к оперативному родоразрешению беременных с БА являются признаки легочно-сердечной недостаточности после купирования тяжелого обострения заболевания, наличие спонтанного пневмоторакса в анамнезе.

13. Кесарево сечение может быть проведено по акушерским показаниям (наличие несостоятельного рубца на матке после предыдущей операции, узкий таз и т.д.).

14. Послеродовой период не ассоциируется с повышенной частотой обострения БА и требует проведения обычной терапии заболевания.

15. Грудное вскармливание при проведении терапии БА не противопоказано, напротив, кормление грудью в течение 1-6 мес после родов на 30-50% снижает риск развития атопии у подростков в 17-летнем возрасте.

Естественно, что значительный интерес представляют также данные о влиянии БА на состояние иммунной системы новорожденных и риск развития у них аллергопатологии в дальнейшем. В работах ряда авторов [8, 16, 20, 22, 25, 28-30] приведены следующие данные:

- риск развития астмы у новорожденного варьирует от 6 до 30% в зависимости от наличия БА у отца или наличия/отсутствия атопии у матери или отца;
- риск развития БА у ребенка, рожденного путем кесарева сечения, выше, чем при родах через естественные родовые пути (относительный риск 1,3 против 1,0 соответственно). Это связано с более высокой вероятностью развития атопии при абдоминальном способе родоразрешения;
- при проведении кесарева сечения имеет место отсроченная колонизация кишечника нормальной микрофлорой, что ослабляет иммунитет новорожденных, так как становление иммунной системы происходит при участии биотопа кишечника;
- новорожденный лишен иммуностимулирующих импульсов в критический период жизни, и у него происходит задержка в формировании иммунного кишечного барьера;
- тип иммунного ответа (Th<sub>2</sub> или провоспалительный) с изменением продукции интерлейкина 10 (IL-10) и трансформирующего фактора роста β (TGF-β) у новорожденного предрасполагает к развитию атопических заболеваний, в т.ч. и БА.

Таким образом, беременность и БА могут взаимно отягощать свое клиническое течение, что требует особых подходов к ведению беременности и терапии заболевания. Диагностика и лечение БА у беременных требуют особого контроля врачей с акцентом на проведение профилактических мероприятий. При лечении беременных необходимо учитывать возможные побочные эффекты медикаментозных препаратов. Назначение современных и эффективных лекарственных средств позволяет в большинстве случаев контролировать течение заболевания и избегать развития побочных эффектов медикаментозных препаратов. В связи с этим наличие БА ни в коем случае не должно служить причиной отказа от желания иметь детей, однако беременность в таких ситуациях следует планировать с учетом индивидуального течения заболевания.

**Литература**

1. Алешина Р.М. Аллергические заболевания и беременность // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 4. – С. 39-49.
2. Архипов В.В., Валеєв Р.Ш., Махмутходжаєв А.Ш. и др. Заболевания легких при беременности / Под ред. Чучалина А.Г., Краснопольского В.И., Фассахова Р.С. – М.: Атмосфера, 2002. – 88 с.
3. Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. Глава 21. Бронхиальная астма и беременность / Под ред. М.Э. Гершвина. – М.: Медицина, 1984. – С. 403-410.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002. Русская версия / Под ред. акад. РАМН Чучалина А.Г. – М.: Атмосфера, 2002. – С. 1-160.
5. Зайков С.В., Михальчук Н.А. Рациональная терапия аллергических заболеваний у беременных // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 3/1. Спецвыпуск. – С. 54-60.
6. Клиническая алергологія: руководство для практических врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.
7. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2009. – 2224 с.
8. Махмутходжаєв А.Ш., Радионченко А.А., Огородова Л.М. Беременность и роды у женщин с бронхиальной астмой // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2002. – № 1. – С. 7-11.
9. Охотнікова О.М. Пренатальні та перинатальні фактори ризику розвитку бронхіальної астми в дітей раннього віку // Сімейна медицина. – 2005. – № 2. – С. 17-20.
10. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР-медицина, 2000. – 768 с.
11. Палеев Н., Черейская Н. Беременность у больных бронхиальной астмой // Врач. – 2006. – № 12. – С. 42-47.
12. Перцева Т.А., Чурсинова Т.В. Особенности течения бронхиальной астмы у женщин в период беременности // Астма та алергія. – 2009. – № 1-2. – С. 144.
13. Приходько О.Б. Нейровегетативная регуляция и состояние гемодинамики у беременных с бронхиальной астмой // Аллергологія и иммунологія. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 84-85.
14. Приходько О.Б., Ландышев Ю.С., Романцова Е.Б. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в различные периоды беременности // Пульмонологія. – 2005. – № 1. – С. 73-76.
15. Прямова Ю.В. Бронхиальная астма и беременность // Пульмонологія. – 2002. – № 1. – С. 109-116.
16. Распопина Н.А. Бронхиальная астма и беременность: автореф. дис. ... д. мед. наук. – М., 2004. – 44 с.
17. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: руководство для практикующих врачей / Под ред. Р.М. Хаитова и др. – М.: Литера, 2007. – 504с.
18. Формулярная система. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств: выпуск VI. – М.: Эхо, 2005. – 968 с.
19. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. – М.: Триада. – 2006. – 816 с.
20. Шугинин И.О. Беременность и роды у женщин с хроническими неспецифическими заболеваниями легких: автореф. дис... д. мед. наук. – М., 2004. – 43 с.
21. Burdon J.G.W., Goss G. Asthma and pregnancy // Aust. N. Z. J. Med. – 1994. – Vol. 24 (1). – P. 3-4.
22. Dewyea V.A., Nelson M.R., Martin B.L. Asthma in pregnancy // Allergy Asthma Proc. – 2005. – Vol. 26. – P. 323-325.
23. Global strategy for asthma management and prevention (Global initiative for Asthma, GINA). – Revised 2006. – 110 p.
24. Greenberger P.A., Patterson R. The outcome of pregnancy complicated by severe asthma // Allergy Proc. – 1988. – Vol. 9. – P. 539.
25. Holland S.M., Thomson K.D. Acute severe asthma presenting in late pregnancy // Int. J. Obstet. Anesth. – 2006. – Vol. 15. – P. 75-78.
26. Murphy V.E., Gibson P, Talbot P.I., Clifton V.L. Severe asthma exacerbations during pregnancy // Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 106. – P. 1046-1054.
27. Schatz M. Asthma during pregnancy: interrelationships and management // Ann. Allergy. – 1992. – Vol. 68. – P. 123-131.
28. Schatz M. The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy // Semin. Perinatol. – 2001. – Vol. 25, N 3. – P. 145-152.
29. Schatz M., Zeiger R.S. Asthma and allergic rhinitis during the pregnancy // Ann. Allergy. – 1990. – Vol. 65. – P. 427.
30. Sheiner E., Mazor M., Levy A. et al. Pregnancy outcome of asthmatic patients: a population-based study // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2005. – Vol. 18. – P. 237-240.
31. Stenius-Aarniala R. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies // Thorax. – 1988. – Vol. 43. – P. 12.



# Особенности современного консультирования по вопросам контрацепции

С.И. Жук, д.мед.н., профессор, заслуженный врач Украины, заведующая кафедрой;  
Л.Д. Захурдаева  
Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика

Международными программами по планированию семьи уже давно одобрен принцип выбора метода контрацепции, основанный на объективном информировании женщин и мужчин о его преимуществах и недостатках. Специалист рекомендует метод, который должен быть не только удобным в применении, но и прежде всего безопасным для партнеров. Согласно данным международного проекта USAID по исследованию здоровья населения Украины (2007), среди всех женщин репродуктивного возраста показатель использования эффективной контрацепции (внутриматочной [ВМК], гормональной [ГК], стерилизации) в стране составляет менее 20%. О методах контрацепции знают все, и несмотря на это актуальными остаются следующие вопросы:

- предпочтение (желание использовать тот или иной метод) остается низким (табл. 1);
- методом контрацепции пользуются недолго (меньше года или 1-2 года);
- ГК назначают преимущественно с лечебной, а не контрацептивной целью.

Проанализировав результаты различных исследований, мы пришли к выводу, что консультация специалиста является основополагающей при выборе метода контрацепции. Врач и его убеждения формируют общественное мнение.

Таблица 1. Выбор методов контрацепции (USAID, 2007)

Метод	Знает о методе, %	Отдает предпочтение, %
ВМК	94,0	12,1
ОК (КОК, ПТП)	93,5	3,7
Презервативы	98,8	21,2
Женская стерилизация	79,5	0,5

ОК – оральная контрацепция; КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ПТП – противозачаточная таблетка прогестагенного ряда.

Поэтому его суждение должно быть объективным, основанным в первую очередь на данных доказательной медицины и лишенным собственной эмоциональной окраски. Отношение пациентки формируется в зависимости от полученной от консультанта информации. Семейная пара будет длительно использовать метод контрацепции только в том случае, если врач сможет аргументированно информировать о его преимуществах и недостатках, спрогнозировать ситуацию на будущее и рассказать об ожидаемых эффектах. До получения консультации о выборе метода контрацепции у женщин на первом месте стоит не его эффективность, а удобство, на втором – безопасность (Демина Т.Н., Вовк И.Б., Татарчук Т.Ф., 2008). В большинстве случаев пара, которая приходит на консультацию, не знает всех особенностей метода контрацепции и медицинских аспектов данного вопроса. Пациентки не сразу обращают внимание на различные преимущества метода (эффективность, безопасность, цену, доступность). Большинство участниц исследования отметили, что их выбор зависел от рекомендации врача (76,1%), а также от вида и состава препаратов (69,6%). Таким образом, от рекомендаций специалиста зависит, будет ли женщина в дальнейшем пользоваться методом контрацепции, и если будет, то как долго. Качество консультирования и акценты, которые расставляет врач, обуславливают выбор пациенток.

Если ориентироваться только на желание семейной пары, которая не имеет медицинского образования, то таким образом мы можем ограничить возможность ее выбора. Это связано с тем, что пациенты не знают всех преимуществ метода контрацепции. Консультант может опираться на их желание только тогда, когда предоставит им полную информацию о существующих методах. Почему в выборе контрацепции нельзя делать акценты, основываясь только лишь на



удобстве ее применения? Известно, что в мире все относительно, и «удобство» — это субъективное понятие, которое различными людьми интерпретируется по-разному в зависимости от ряда факторов. Изменчивость данного понятия подтверждается тем фактом, что в исследованиях, основанных на опросе общественного мнения, получают различные результаты. Вместе с тем это не означает, что испытания проведены некорректно, а свидетельствует лишь о том, что удобство является субъективным критерием. Подтверждением этого были данные международного исследования, в котором удобство при выборе метода контрацепции стоит на 6-м месте (табл. 2).

**Таблица 2. Причины, из-за которых женщины прекращают использование КОК (2007)**

Причина	К-во женщин, %
Побочные эффекты	23,3 %
Проблемы со здоровьем	18,8%
Высокая стоимость	6,3%
Предпочли бы более эффективный метод	3,2%
Чтобы организм отдохнул	3,0%
Неудобно использовать	1,8%
Недостаточный доступ	0,3%
Другое (нечастый секс/муж в отъезде, хотела забеременеть, развод, менопауза)	33,5%

Как видно из таблицы 2, главными причинами неиспользования КОК являются побочные эффекты и проблемы со здоровьем. В этой ситуации неправильное консультирование, некорректное назначение контрацепции или отсутствие объяснения временного и обратимого характера побочных эффектов могут стать причиной отказа от противозачаточных средств. Фактор удобства в данной ситуации не будет иметь никакого значения. Именно поэтому в консультировании на первом месте должен стоять правильный, индивидуальный подбор метода контрацепции с учетом соотношения польза/риск, а не только желание пары, которая в основном ориентируется на удобство его использования.

По нашему мнению, если при консультировании делать акцент только на удобстве, мы будем зависеть от меняющегося мнения в этом вопросе (завтра может быть удобным то, что вчера было неудобным). Точка зрения пары об удобстве метода ГК будет меняться в зависимости от следующих факторов:

- в какой момент задается им этот вопрос — до или после использования метода/консультирования. Если после, то они сами могут оце-

нить преимущества и недостатки метода контрацепции;

- от появления новой информации, которой они не владели, а получили при консультировании.

Иными словами, женщины на первое место в выборе контрацепции ставят удобство по причине того, что этот фактор им понятен и знаком. Семейная пара ограничивает свой выбор из-за незнания преимуществ метода ГК для здоровья, которые обозначены терминами «безопасность», «эффективность». Проводя собственное анкетирование, мы задавали женщинам открытый вопрос, т.е. без перечисленных ответов: «Что для вас есть удобство в контрацепции?».

По мнению женщин, удобство приема КОК зависело от следующих факторов:

- частоты использования препаратов;
- связи их приема с половым актом;
- возможности поместить упаковку в женскую сумку;
- забывчивости;
- не снижаются ли ощущения во время полового акта;
- не мешает ли метод половому акту;
- не вызывает ли ГК непредвиденных ситуаций (появление кровянистых выделений в различные дни менструального цикла).

В конечном счете респонденты оценивали метод контрацепции не с позиции выгод для здоровья, а с позиции потребителя. Так, для некоторых женщин больше подходит внутриматочная система (ВМС), потому что при ее использовании не снижаются половые ощущения, она не требует применения при каждом половом акте, как, например, презервативы. Если следовать этому принципу, то выходит, что презервативы по удобству уступают ВМС. Однако если женщина опасается инфекций, передающихся половым путем (ИППП), что для нее весьма актуально, а ВМС не гарантирует защиты от инфицирования, то наиболее удобным для нее будет метод, который обеспечивает защиту при интимных отношениях, т.е. презерватив.

Нам необходимо разобраться и найти ответы на вопросы: во-первых, почему, несмотря на высокую информированность о методе, использование его в Украине намного ниже, чем в мире; во-вторых, по какой причине семейная пара после выбора метода контрацепции пользуется им меньше 1 года или 1-2 года?

Г. Бартфай (2010), в частности, отмечает следующие факторы, влияющие на отказ от применения того или иного метода контрацепции:

- демографические;
- социальные;
- религиозные;
- экономические;



- недостаточное консультирование женщин при выборе метода контрацепции;
- возникновение побочных эффектов.

Следует отметить, что те пациентки, которым изначально подбирались контрацептивы для предупреждения незапланированной беременности, продолжали принимать препараты длительно, а те из них, которым назначали КОК с лечебной целью в зависимости от гинекологической патологии, прекращали их прием. Причины отказа были следующие: «нет полового партнера», «мы уже чувствуем себя хорошо, симптомы заболевания прошли», «дорого», «страх гормонов при длительном использовании», «мы слышали (мы читали в интернете), что надо делать перерывы в приеме».

С учетом всего вышесказанного мы начали искать новые подходы в консультировании семейных пар. С этой целью было проведено исследование путем анкетирования 210 женщин, которые хотели прекратить прием КОК; пациентки, продолжавшие прием КОК, из исследования были исключены. Анкеты заполнялись до и после консультирования и включали одни и те же вопросы. В анкетах присутствовали как открытые (женщина сама вписывала ответы), так и закрытые (давались варианты ответов в анкете) вопросы. Вопросы № 3 (открытый) и № 7 (закрытый) были одинаковы и направлены на выявление мотивации поступка, сравнивались ответы по количеству совпадений.

Таким образом, анкета, которую заполняли участницы исследования, содержала следующие вопросы.

1. С какой целью вы начали прием КОК?
2. Что вы запомнили после первого консультирования?
3. Что вас беспокоит в использовании КОК?
4. Что вы знаете о лечебных эффектах КОК?
5. Известно ли вам о данных доказательной медицины, что применение КОК снижает:
  - заболеваемость раком кишечника (да/нет)?
  - заболеваемость раком яичника (да/нет)?
  - заболеваемость раком матки (да/нет)?
  - вероятность возникновения анемии (да/нет)?
  - симптомы предменструального синдрома (ПМС) (да/нет)?

6. Есть ли у вас постоянный партнер (да/нет)?
7. Почему вы хотите прекратить прием КОК?

- нет полового партнера;
- чувствую себя хорошо, симптомы заболевания прошли;
- высокая стоимость;
- страх гормонов при длительном приеме;
- слышала (читала в интернете), что надо делать перерывы в использовании КОК.

По результатам анкетирования женщины были рандомизированы на три группы (табл. 3).

Большинство женщин в возрасте до 35 лет хотели прекратить прием КОК на 6-м месяце использования: из-за отсутствия постоянного полового партнера 12% пациенток, боятся последствий приема гормонов 10%, прошли симптомы у 72%, высокая стоимость для 6% лиц. Женщины старше 35 лет преимущественно хотели прекратить ГК после 12 мес приема: нет постоянного полового партнера у 4% пациенток, боятся последствий приема гормонов 10%, прошли симптомы у 56%, высокая стоимость для 6%, нужен перерыв 24% пациенткам.

При обобщенном анализе анкет стало видно, что все женщины принимали КОК с лечебной целью. После первого консультирования они запомнили только то, что эти препараты «их лечат». При этом 95% анкетуемых не знали об онкопротективных эффектах КОК. Низкий уровень запоминания информации о КОК после первого визита к врачу был связан с отсутствием специализированного медицинского образования у женщин, сосредоточением на своем диагнозе, большим потоком новых данных. Цена не являлась основной причиной отказа от метода контрацепции, так как женщины принимали доступные препараты Линдинет 20, Линдинет 30, Новинет, Регулон. Так как основная часть женщин (95%) не знали об онкопротективных эффектах КОК, мы проводили второе консультирование, где рассказывали об основывающемся на данных доказательной медицины профилактическом действии гормональных препаратов относительно онкопатологии. Онкопротективное действие КОК в основном изучали при использовании КОК с производными 19-норстероидов. Женщинам, которых мы анкетировали, были

**Таблица 3. Распределение женщин по группам в зависимости от желания прекратить прием КОК**

Сроки, в которые пациентки хотели прекратить использование КОК	Возраст, лет					
	До 20		20-35		старше 35	
	n	%	n	%	n	%
	70	33	70	33	70	33
После 6 мес приема	32	15	28	13	5	2
После 9 мес приема	5	2	10	5	35	17
После 12 мес приема	33	16	32	15	30	14



назначены КОК с прогестинами производными 19-норстероидов – препараты Линдинет 20, Линдинет 30, Новинет, Регулон.

Во время консультирования внимание женщин концентрировалось на следующих фактах:

1. Прием КОК снижает относительный риск развития колоректального рака на 18%.
2. При использовании КОК снижается риск развития рака яичников; **достигнутый эффект сохраняется на протяжении 30 лет после прекращения их приема.**
3. Риск возникновения онкопатологии снижается **при продолжительном приеме КОК.**
4. Прием КОК снижает риск развития рака матки (при длительном применении); **достигнутый эффект сохраняется на протяжении 15 лет после отмены препаратов.**

По окончании консультирования проводили повторное анкетирование. До его начала все женщины, которые принимали КОК с лечебной целью, хотели отказаться от применения ГК. После анализа повторного консультирования из 210 женщин продолжили прием КОК 82%, у 16% не было постоянного партнера, 2% захотели сделать перерыв в приеме по причине планирования беременности.

Таким образом, увеличение продолжительности приема КОК было достигнуто вследствие того, что женщина была проинформирована и осознала преимущества метода ГК за счет наличия онкопротективных эффектов. Удобство не является основным критерием в выборе метода контрацепции.

В консультировании можно выделить несколько основных этапов:

- определение потребности семейной пары;
- информирование о методах контрацепции;

- сравнение всех методов контрацепции вместе с пациенткой и совместный выбор наиболее подходящего для нее;
- индивидуальный подбор на основе конституциональных особенностей организма (если пара выбирает КОК);
- акцент на онкопротективных эффектах (если пара выбирает КОК).

При консультировании вначале мы делаем акцент на индивидуальном подборе не только метода, а и препарата. Несколько лет назад мы начали исследование, целью которого было изучение возможности снижения в первые 3 мес (период адаптации) процента возникновения побочных эффектов на фоне приема КОК. Как известно, в этот период больше всего женщин отказывается от метода ГК. И не всегда выбор КОК при режимах применения 24 + 4 и 21 + 7 позволяет достичь ожидаемого результата. Побочные эффекты могут возникнуть при любом режиме использования и связаны не только с пиковыми выбросами фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в период отмены, а также с изменением уровня гормонов в крови до и на фоне приема препаратов. Именно изменение концентрации гормонов в крови на фоне приема КОК часто является причиной возникновения побочных эффектов. Мы пришли к выводу, что повысить приемственность метода ГК можно тремя путями. Первый путь – это консультирование. Если женщине сообщить о безопасности метода, о том, что эти побочные эффекты временны, возникают не всегда и проходят самостоятельно, тогда она по-другому отнесется к методу ГК и не прекратит прием препаратов. Второй путь – индивидуальный конституциональный подбор препаратов. Неслучайно на фармацевтическом рынке



Рисунок. Выбор КОК на основе конституциональных особенностей организма



присутствуют КОК с разными прогестинами, которые отличаются по индексам селективности, т.е. по-разному взаимодействуют с рецепторами к прогестерону и андрогенам. Поэтому мы предложили подбирать КОК с учетом взаимодействия их прогестинов с рецепторами, т.е. на основе конституциональных особенностей организма (рисунок). Третий путь – информирование женщин об онкопротективных эффектах КОК.

Конституция организма как и индивидуальность, в отличие от фенотипа, не меняется. Назначение препарата на основании конституциональных особенностей – это подбор контрацептивов с учетом гормонального и генетического статусов. В данном случае влияние на организм КОК будет минимальным и более низким показателем возникновения побочных эффектов, что в свою очередь увеличит переносимость препаратов и обеспечит длительность их приема.

Преимущества выбора КОК по конституциональному типу:

- безопасность;
- простота приема – нет необходимости в специальном оборудовании;
- экономичность – не требуются дополнительные финансовые затраты на исследования. Препараты Новинет, Регулон, Линдинет 20 и Линдинет 30 доступны по цене;
- эффективность – снижение частоты менструальных кровянистых выделений, повышение приверженности женщин к данному методу, улучшение переносимости. При этом сохраняется стабильный вес, не снижается благоприятное воздействие гормонов (андрогенов, эстрогенов, прогестерона);
- индивидуальность – подбор не только препарата, но и режима его назначения 21 + 7; 63 + 7.

Тем женщинам, у которых конституциональный тип формировался под влиянием андрогенов и прогестерона, подбирают КОК с дезогестрелом (Новинет или Регулон). При этом есть категория лиц, которым в первую очередь необходимо рекомендовать КОК с минимальным содержанием этинилэстрадиола (20 мкг), а именно:

- женщинам любого возраста, впервые начинающим прием КОК;
- девушкам в возрасте до 25 лет – у них только сформировались гипоталамо-гипофизарно-яичниковые связи, произошло становление менструального цикла и т. д.;

- лицам старше 35 лет, которые нуждаются в минимальной гормональной нагрузке.

Таким образом, женщинам, у которых конституциональный тип формировался преимущественно под влиянием андрогенов и прогестерона, рекомендованы КОК с дезогестрелом – Новинет, а для женщин в возрасте 20-35 лет – Регулон. Лицам, конституциональный тип которых формировался преимущественно под влиянием эстрогенов, рекомендуется применять КОК с гестоденом: в возрасте до 25 и после 35 лет – Линдинет 20, а в возрасте 25-35 лет – Линдинет 30. В тех случаях, когда у женщины имеются гормональные нарушения, ей также можно назначить КОК, основываясь на конституциональном подборе. Например, при проявлениях гиперандрогении рекомендуются Новинет и Регулон (в зависимости от возраста); а при дисгормональных заболеваниях молочных желез, ПМС, эндометриозе (эстрогензависимых состояниях) – Линдинет 20 или Линдинет 30 (в зависимости от возраста). Конституциональный подбор в данном случае имеет основное преимущество над выбором КОК по принципу «болезнь – прогестин» (например при гиперандрогениях назначают КОК, содержащие прогестины с антиандрогенным эффектом) – универсальность. Универсальность конституционального подбора заключается в том, что этот метод подходит здоровым женщинам, а также тем, у кого есть какие-либо отклонения в гормональном статусе.

Подводя итоги, следует отметить, что ответственность и выбор метода контрацепции зависят от правильного консультирования женщин, так как переносимость и продолжительность использования КОК напрямую зависят от тех рекомендаций, которые дает профессиональный консультант. Консультирование должно проходить в несколько этапов.

**Мы при консультировании делаем акцент на конституциональном индивидуальном подборе и на онкопротективных эффектах КОК.**

Обращение внимания на профилактическое действие и (в последнюю очередь) на удобство в приеме препаратов позволило увеличить продолжительность их использования. Это связано с тем, что удобство – величина изменчивая и зависит от субъективного суждения пациентки. Профилактические эффекты КОК актуальны для женщин всех возрастов, так как связаны с качеством жизни и здоровьем в будущем. **Для практически здоровых женщин наилучшим является тот метод контрацепции, который они выберут сами для себя после правильного консультирования!**



# Состояние молочных желез на фоне приема КОК у девочек-подростков и молодых женщин

М.Ю. Сергиенко, к.мед.н.

Донецкий государственный медицинский университет им. Максима Горького  
Донецкий региональный центр охраны материнства и детства



**И**зобретение гормональной контрацепции (ГК) по праву относится к главным достижениям XX века. Это один из самых надежных способов предохранения от нежелательной беременности, единственный метод, позволяющий современной женщине проявлять высокую социальную активность, самой планировать время наступления беременности и количество детей, не вступая при этом в конфликт с физиологией своего организма. Это объясняется тем, что ГК имитирует состояние, соответствующее беременности малого срока. Применение ГК сделало гинекологию менее агрессивной, позволило избежать оперативного вмешательства у пациенток с функциональными кистами яичников, меноррагией, предупреждать прогрессирование гиперпластических процессов органов половой системы. Это особенно важно, когда речь идет о женщинах, которые еще не выполнили своей репродуктивной функции.

Многогранность клинического действия комбинированных оральных контрацептивов (КОК) позволяет применять их в детской гинекологии, а также считать их препаратами первого выбора для предупреждения нежелательной беременности у сексуально активных подростков [5-8].

В мире КОК используют около 150 млн женщин, а в нашей стране, по разным данным, этот показатель не превышает 4%. Существует мнение, что одной из причин, ограничивающих применение КОК, является напряжение и болезненность молочных желез (МЖ) – мастодиния, возникающая на фоне приема препаратов.

Симптомы мастодинии объясняют сдавливанием нервных окончаний вследствие задержки жидкости (отека), которая возникает в результате выработки в больших количествах биологически активных веществ, в частности гистамина, серотонина, простагландинов и болевых аминов. Болезненное циклическое нагрубание МЖ при приеме ГК наблюдается с различной частотой (от 10 до 40%) в зависимости от состава препарата, чаще в первые месяцы (так называемый период адаптации) [1-4].

Целью настоящего исследования явились оценка реакции МЖ на прием КОК, а также изучение от-

ношения к этой проблеме пациенток и врачей путем проведения анкетирования.

## Материалы и методы исследования

Анкетированием были охвачены девочки-подростки 13-17 лет и молодые нерожавшие женщины в возрасте до 24 лет, имеющие опыт приема КОК или принимающие их в настоящее время. Опрос производили при обращении пациенток за консультативной помощью к детскому гинекологу или акушеру-гинекологу отделения Молодежной клиники Донецкого регионального центра охраны материнства и детства. Анкеты респонденты заполняли самостоятельно, в случае возникновения затруднений предполагалась помощь врача. Опросник содержал 20 вопросов, касающихся цели и длительности использования КОК, состояния МЖ до, во время и после приема КОК, данных гинекологического анамнеза.

Вторая часть исследования состояла в анкетировании врачей – детских гинекологов и акушеров-гинекологов женских консультаций г. Донецка и области. Анкету заполняли анонимно, для получения более объективной информации об отношении врачей к назначению КОК, эффектах, ограничивающих их применение, изменениях со стороны МЖ и тактике ведения пациенток в этих случаях.

Таким образом, 152 анкеты были заполнены женщинами, 165 – врачами.

## Результаты исследования и их обсуждение

Реакцию со стороны МЖ с началом приема КОК отметила каждая четвертая опрошенная – 39 (25%) пациенток; из них 18 (11,8%) – расценили эти изменения как жалобы (табл. 1, 2). В остальных случаях увеличение размеров и повышение упругости МЖ пациентки оценивали как положительный эффект.

Обращает на себя внимание тот факт, что среди 13-14-летних не выявлено жалоб на изменения со стороны МЖ на фоне приема КОК. Объяснение этому может заключаться в следующем. Все девочки этой возрастной группы получали гормональные препараты исключительно с лечебной целью: проведение гормонального гемостаза, лечение



функциональных кист яичника. Вероятно, наличие самой проблемы было для них таким потрясением, что возможная реакция со стороны МЖ оказалась незамеченной или несущественной.

В более старших возрастных группах интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) была оценена в диапазоне 2-6 баллов. ВАШ для оценки интенсивности боли представляет собой прямую линию длиной 10 см. Начальная точка линии обозначает отсутствие боли – 0 баллов, затем следует слабая, умеренная, сильная, сильнейшая, невыносимая боль – 10 баллов. От пациентки требуется отметить уровень боли точкой на этой прямой от 0 до 10.

Максимальное количество баллов (5-6) было зафиксировано пятью пациентками, которые отмечали наличие болезненности МЖ в покое. Все они получали ГК с целью уменьшения симптомов мастодинии. Наличие дополнительной мотивации к приему КОК (кроме контрацептивного, получение еще и лечебного эффекта) положительно повлияло на решение продолжать прием препаратов при существовании жалоб со стороны МЖ.

В остальных случаях (72,2% от предъявлявших жалобы) интенсивность мастодинии была оценена в 2-3 балла. Лишь треть пациенток обращалась по этому поводу к врачу. Узнав, что масталгия не является признаком негативных изменений в состоянии МЖ и носит временный характер, большинство опрошенных женщин не применяли дополнительных препаратов для уменьшения болезненности или прошли курс терапии не полностью. Самостоятельно прием КОК по причине изменений в МЖ не прекратил никто.

В старшей возрастной группе у четверти пациенток до назначения КОК (в основном с целью контрацепции) существовал периодический дискомфорт со стороны МЖ (нагрубание, болезненность, неоднородность структуры). С началом использования препаратов жалобы постепенно уменьшились или были купированы полностью. Среди тех жен-

щин, кто прекратил прием контрацептивов, возобновление жалоб не происходило.

В анкетировании принимали участие врачи со стажем работы от 2 до 37 лет, имеющие опыт назначения КОК как с контрацептивной, так и с лечебной целью. На вопрос о том, какие эффекты КОК ограничивают их назначение, 9% респондентов не дали ответа (стаж работы от 1 до 18 лет); 18 (14,5%) специалистов не отметили никаких ограничений, кроме указанных в инструкции. Среди нежелательных эффектов приема КОК 45 (27,2%) опрошенных назвали увеличение массы тела; каждый десятый (18 [10,9%]) врач указал на состояния периода адаптации: мастодинию, тошноту, отсутствие контроля цикла, боязнь тромбозов, неблагоприятное влияние на печень.

Блок вопросов касался страхов пациенток, начинающих применять КОК, и выяснения причин, по которым был прекращен их прием. Все женщины указали, что, начав принимать КОК, они больше всего опасаются прибавки в весе. Второе место занимает риск появления избыточного оволосения (36 [21,8%] опрошенных), третье – возможные нарушения репродуктивной функции после отмены КОК (10 [9%] женщин).

Каждый десятый акушер-гинеколог ответил, что пациентки практически никогда не прекращают прием КОК самостоятельно, что свидетельствует о качественном консультировании перед назначением ГК. Среди причин, по которым женщины самостоятельно отменяют прием КОК, в каждом третьем случае указывалось на изменение репродуктивных планов, отсутствие необходимости в контрацепции или на окончание курса лечения; в каждом пятом – на увеличение веса, межменструальные кровянистые выделения, «боязнь гормонов», что может быть связано с низким уровнем консультирования или недостаточным доверием пациентки.

Руководствуясь рекомендацией ВОЗ, большинство врачей назначают КОК женщинам с мастопатией. Дополнительным аргументом в пользу такого

Таблица 1. Цель назначения КОК и частота мастодинии в разных возрастных группах

Возраст, лет	Общее к-во пациенток	Цель назначения КОК						Жалобы со стороны МЖ	
		Контрацептивная		Контрацептивная + лечебная		Лечебная			
		п	%	п	%	п	%	п	%
13-14	11	–		–		11	100	–	
15-17	56	5	8,9	16	28,6	35	62,5	7	12,5
18-24	85	34	40,0	42	49,5	9	10,6	11	12,9

Таблица 2. Характер жалоб со стороны МЖ на фоне приема КОК

Возраст, лет	К-во женщин	Жалобы со стороны МЖ					
		Болезненность в покое	Болезненность только при пальпации, физической нагрузке	Нагрубание	Увеличение размеров	Выделение из соска	Появление стрий багрового цвета
13-14	11	–	–	–	–	–	–
15-17	56	2	5	7	5	–	–
18-24	85	3	8	11	11	–	–



решения являлась необходимость достижения дополнительных лечебных эффектов (косметического, профилактики гиперпластических процессов и др.). Только в каждом 4-5-м случае опрошенные предпочитали не назначать КОК пациенткам с мастопатией, опасаясь усиления мастодинии на фоне приема ГК.

Во всем мире КОК применяются в терапии мастопатии, однако отрицательной стороной их приема может быть появление боли, напряжения, выделений из МЖ. Некоторыми исследователями высказывается определенная онконастороженность относительно развития рака МЖ в дальнейшем при использовании КОК, особенно нерожавшими женщинами.

Именно поэтому первым важным требованием, предъявляемым к КОК, является низкая доза эстрогенов, вторым – наличие высокой селективности входящих в их состав гестагенов, а также отсутствие эстрогено- и андрогеноподобного эффектов, третьим – наличие дополнительного профилактического действия.

Перечисленным требованиям отвечает комбинация 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 75 мкг гестодена в составе препарата Линдинет 20. Дозировка ЭЭ 20 мкг является минимальной в современных КОК. Гестоден – высокоселективный гестаген 3-го поколения. Наряду с тем, что прогестагены нортестостеронового ряда последнего поколения обладают очень слабой остаточной андрогенной активностью, присутствие эстрогенного компонента КОК повышает синтез сексостероидсвязывающего глобулина, связывающего свободный тестостерон. Поэтому КОК, содержащие гестоден, не только не проявляют андрогенного влияния, но и обладают антиандрогенной активностью.

Для гестодена, в отличие от всех других синтетических прогестинов, свойственны антиминералокортикоидный эффект и снижение уровня циркулирующего ренина, что объясняет более низкую частоту возникновения таких побочных эффектов, как головная боль, напряжение МЖ, изменение артериального давления, массы тела.

Касательно опасения повышения риска развития рака МЖ следует отметить, что гестоден подавляет экспрессию эстрогенных рецепторов в клетках-мишенях, тем самым предупреждая чрезмерную стимуляцию этих клеток эстрогенами. При сравнительном исследовании способности различных прогестагенов стимулировать активность  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогенных рецепторов в культуре клеток COS 7 обнаружено, что гестоден – единственный прогестаген, не обладающий такой активностью.

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 свойства гестодена дозозависимым образом подавлять рост клеток рака МЖ (Чайка В.К. и соавт., 2007).

Еще одним преимуществом гестодена является то, что он как липофильное соединение быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, не подвергается

метаболическим преобразованиям в печени. Это весьма существенно, поскольку у каждой четвертой девочки с мастопатией (23,1%) выявлялась патология гепатобилиарной системы (Чайка В.К. и соавт., 2006).

Гестоден, входящий в состав Линдинета 20, обладает выраженным антиэстрогенным эффектом. Он проявляет первичную активность в плазме крови и имеет стопроцентную биологическую доступность, так как не претерпевает метаболических изменений, что способствует быстрому снижению уровня эстрадиола. Приведенные фармакологические свойства гестодена и минимальное содержание ЭЭ обосновывают применение препарата Линдинет 20 у пациенток с гиперэстрогенией.

Ввиду того, что одним из опасений женщин и врачей акушеров-гинекологов является влияние КОК на массу тела, представляется важным тот факт, что вследствие использования Линдинета 20 за счет низкого содержания ЭЭ и гестодена не увеличивается вес и не изменяется индекс массы тела пациенток. Так, в клиническом исследовании с участием 800 женщин (преобладающий возраст от 20 до 29 лет), которые на протяжении шести циклов принимали КОК, повышение индекса массы тела не наблюдалось, более того, даже была отмечена тенденция к его снижению (Lech M.M., Ostrowska L., 2002).

На вопрос: если на фоне приема КОК развивается мастодиния, отменяет ли врач препарат? – 24 (14,5%) респондента ответили утвердительно; каждый второй сообщил, что после консультации маммолога будет планировать замену препарата. Только в 9 (5,5%) анкетах указывалось, что масталгия в первые месяцы приема КОК служит основанием для отмены контрацептива. Большинство анкетированных считает, что при появлении подобных жалоб на фоне длительного приема ГК показано дообследование: УЗИ МЖ и щитовидной железы, определение уровня гормонов крови, консультация маммолога.

Часто, как бы банально это ни звучало, в таких случаях важно собрать тщательный анамнез и попробовать выяснить наличие факторов, которые могли бы привести к возникновению мастодинии. Приводим два клинических наблюдения.

Молодая женщина М., 24 лет, в течение длительного периода времени (четыре года) принимает Линдинет 20 с целью контрацепции. Период адаптации протекал без особенностей, побочных эффектов не наблюдалось. Обратилась к врачу с жалобой, что уже около 1,5 мес у нее очень болит грудь, предположив, что, возможно, из-за очень длительного приема гормонов. При осмотре установлено, что нагрубание обеих МЖ выражено умеренно, пальпация болезненная, структура однородная. При опросе было выяснено, что уже долгое время пациентка плохо спит, постоянно находится в стрессовом состоянии из-за проблем на работе.

Известно, что МЖ у женщин – чутко реагирующий на психоэмоциональный стресс орган. Неприятности на работе или дома, хроническая неудовлетворенность, усталость, тревожные состояния, депрессия – все это может вызывать, поддерживать



или усиливать боль. В зависимости от психоэмоционального состояния пациентки в схему комплексного лечения мастопатии целесообразно включить успокоительные средства, вначале отдав предпочтение легким препаратам растительного происхождения (настойке пустырника, валерианы и т.д.), а в случае необходимости – более сильнодействующим седативным средствам. Пациентке была назначена седативная терапия. Через неделю жалобы значительно уменьшились, прием КОК был продолжен.

Выше мы уже писали о предпочтительном назначении Линдинета 20 женщинам с мастопатией или для ее профилактики. В рассматриваемом примере препарат выполнял защитную функцию по отношению к МЖ. Если бы данный препарат не назначили, проявления мастодии могли быть более выраженными.

Второй пример – обращение к врачу по телефону: «Я принимаю Диане 35. В последнее время стала очень болеть грудь, кроме того, появились выделения из сосков. Что делать?». Сразу напрашивается ассоциация – жалобы пациентки связаны с применением КОК.

На приеме в беседе выясняем, что пациентка Я., 18 лет, в течение 8 мес с целью лечения угревой болезни принимает КОК различного состава. Период адаптации к гормональным препаратам протекал без особенностей, значительно улучшилось состояние кожи. Последние 3 мес девушка находится под наблюдением психотерапевта вследствие проблем с молодым человеком, получает антидепрессанты. Последние 2 нед терапия усилена назначением солиана. Препарат обладает антидопаминергическим действием, к побочным эффектам со стороны обмена веществ относится обратимое повышение уровня пролактина, приводящее к галакторее, аменорее, нагрубанию МЖ. Таким образом, стало очевидным, что заключение «прием КОК вызвал проблемы со стороны МЖ» оказалось неверным.

## Выводы

- Изменения со стороны МЖ в первые месяцы приема КОК наблюдаются достаточно часто, в нашем исследовании – у каждой четвертой опрошенной женщины. Однако только каждой десятой из них они были расценены как жалобы, в остальных случаях улучшение формы и упругость МЖ воспринимались как положительный эффект. Только в 3% случаев масталгия оценивалась в 5-6 баллов по ВАШ, вызвала серьезное беспокойство пациентки и требовала медикаментозной коррекции.
- Уверенность женщин в том, что реакция со стороны МЖ не является патологической и носит временный характер, позволила им «отпустить» ситуацию (изменить отношение к проблеме). Таким образом, большинство пациенток не получали дополнительной терапии.
- Прием КОК способен купировать или уменьшить дискомфорт со стороны МЖ, существовавший до начала приема контрацептивов.

- При назначении ГК врачи по-прежнему опасаются развития мастодии (в нашем исследовании каждый десятый врач). Пациенток же волнует вероятность увеличения массы тела, появления гирсутного синдрома, нарушения репродуктивной функции.
- Качественное консультирование формирует правильное отношение женщин к изменениям со стороны МЖ, обеспечивает их длительной, надежной и эффективной контрацепцией. Назначение КОК приводит к уменьшению количества случаев фиброаденом на 40%, гиперплазии протоков МЖ на 40% (Vessey M., 2007). У принимавших КОК риск госпитализации по поводу доброкачественных образований МЖ был понижен (Vessey M., Yeates D., 2007). В США применение КОК ежегодно предупреждает госпитализацию с мастопатией около 20 тыс. женщин.
- Профилактические эффекты ГК проявляются при длительном (более 12 мес) ее применении. При УЗИ МЖ у каждой второй женщины, которая длительно применяла КОК, наблюдается регресс диффузных гиперпластических процессов (Пашенко С.М., Резниченко Г.И., Волошин М.А., 2011).
- У пациенток с мастопатией и предменструальным синдромом, проявляющимся мастодией, препаратом выбора для ГК является Линдинет 20.

## Литература

1. Габуня М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2001. – № 4 (6). – С. 55-58.
2. Ласачко С.А. Сравнительные аспекты применения различных комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с доброкачественной дисплазией молочных желез // Здоровье женщины. – № 2 (22). – 2005. – С. 1-4.
3. Schindler A.E., Campagnoli C. et al. Aspects of progestin activity on breast // Maturitas. – 1998. – 29. – 61-5.
4. С.А. Ласачко, В.П. Квашенко, Е.Г. Яшина, Газета «Новости медицины и фармации» 3(207), 2007 / Справочник специалиста [http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-3297/article-3356/3\(207\)2007/](http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-3297/article-3356/3(207)2007/) / Справочник специалиста
5. Сергиенко М.Ю. Актуальные вопросы детской маммологии // Труды Крымского ГМУ им. С.И. Георгиевского: Проблемы. Достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь: Издательский центр КГМУ, 2009. – С. 250-254.
6. Яковлева Э.Б., Касьянова Н.В., Сергиенко М.Ю. Состояние молочной железы у пациенток раннего и активного репродуктивного возраста с патологическим пубертатным периодом // Украинский медицинский альманах. – 2009. – Т. 12, № 3. – С. 216-217.
7. Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Шпатусько Н.И. Репродуктивное здоровье и репродуктивное поведение девочек Донецкой области: 3б. науч. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2008. – С. 387-392.
8. Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Чурилова О.А. Проблемы репродуктивного здоровья девочек Донецкой области // Медицинские аспекты квалитологии. – 2006. – Вып. 2. – С. 51-64.

□



# Проблема гіперпролактинемії в гінекологічній практиці

Останніми роками проблема гіперпролактинемії є предметом всебічних клінічних досліджень. Пріоритетне значення надається вивченню порушень генеративної сфери у жінок з урахуванням вираженого впливу даної патології на жіночу репродуктивну систему. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, діагностику пацієнок із безпліддям слід починати з визначення рівня пролактину в крові. Надлишкову продукцію цього гормону виявляють при первинному ураженні пролактинсекретуючих структур передньої долі гіпофіза, різних за патогенезом і клінічними проявами захворювання (первинному гіпотиреозі, синдромі полікістозних яєчників [СПКЯ], недостатності кори наднирників, цирозі печінки, хронічній нирковій недостатності та ін.), на фоні медикаментозної терапії, а також за фізіологічних умов (вагітності, лактації, наявності фізичного і психологічного стресу, під час сну, статевого акту, внаслідок вживання продуктів із високим вмістом білків тощо). Все вищеперераховане вносить певні труднощі в інтерпретацію особливостей перебігу гіперпролактинемії, трактування результатів обстежень та у вибір тактики ведення цієї категорії хворих.

У Тернополі 7-8 квітня цього року проходила Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасного акушерства», де зокрема розглядалася проблема гіперпролактинемії в гінекологічній практиці. Основні підходи до лікування цієї патології у своїй доповіді висвітлила член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідувачка відділу ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» Т.Ф. Татарчук.



На сьогоднішній день демографічна ситуація в нашій країні продовжує викликати суспільне занепокоєння, а аналіз статистичних даних вказує на існування тенденції до зниження народжуваності та старіння нації порівняно з країнами Євросоюзу, що безпосередньо пов'язано зі станом здоров'я населення. Так, показники в Україні та країнах Євросоюзу на 1 тис. чоловік населення становлять відповідно: смертності – 15,3 і 6,7 випадку; очікуваної тривалості життя – 68,1 і 74,0 роки; очікуваної тривалості здорового життя – 59,2 і 67,0 років; природного приросту населення – -4,2 і +4,1.

За даними ВООЗ, у загальній сукупності чинників, що впливають на стан здоров'я людини, спосіб життя становить 50-55%, стан навколишнього середовища – 20-25%, генетичні фактори – 15-20%, рівень і доступність медичної допомоги – 10-15%. Таким чином, дотримання норм здорового способу життя набуває особливого значення для профілактики захворюваності. При цьому завдання лікаря полягає у санітарно-просвітницькій роботі, інформуванні своїх пацієнок щодо заходів попередження розвитку патології, а за її наявності – у наданні їм якісних медичних послуг.

ВООЗ були сформульовані Концепції безпечно-го материнства (1996), на яких базуються наступні принципи.

- Людське життя безцінне.
- Безпечне материнство – це право людини.
- Всі жінки повинні мати доступ до невідкладної акушерської допомоги.
- На всіх пологах повинен бути присутній висококваліфікований персонал.

Крім того, експерти ВООЗ виділили вісім цілей розвитку тисячоліття (2005), а саме:

- подолати злиденність і голод;
- досягти глобальної початкової освіти;
- сприяти гендерній рівності та делегуванню повноважень жінкам;
- знизити показник дитячої смертності;
- покращити стан здоров'я матерів;
- боротися з поширенням ВІЛ/СНІДу, малярії та туберкульозу;
- забезпечити стійкість навколишнього середовища;
- розвивати глобальне партнерство для загально-го розвитку.

Гіперпролактинемія – причина порушень менструальної та генеративної функцій у жінок більш ніж у 25-30% випадків (Yen S.C., Jaffe R.B., 2007).

При цьому пролактин має здатність:

- підвищувати вміст ДНК і РНК;
- прискорювати синтез білка;
- підвищувати активність фосфатаз;
- зберігати глікоген на сталому рівні;
- зменшувати споживання глюкози і кисню;
- проявляти виражену адаптивну дію, що дозволяє підтримувати гомеостаз організму в екстремальних умовах (Dixon D., Flake G.P., Moore A.B. et al., 2002; Baban R.S., Al-Zuheiri, Farid Y.Y., 2008).

Отже, цей гормон є адаптивним, і його кількість зменшується, коли людина знаходиться в тяжких



чи екстремальних умовах. Це особливо актуально з огляду на збільшення психоемоційної напруги серед населення та сучасні темп і спосіб життя.

Фізіологічна гіперпролактинемія може спостерігатися під час сну, після фізичних навантажень, стресових переживань, у пізній фолікуліновій фазі, на фоні вагітності, лактації, в перинатальному періоду плода і новонародженого.

Доведено, що зміна часових поясів впливає на нічний пік вироблення пролактину і залежить від звичних циркадних ритмів. Повне відновлення його рівня відбувається через 11-21 днів або після повернення у свій часовий пояс (Yen S.S., Jaffe R.B., 1999).

Пролактин секретується лактотрофними клітинами передньої долі гіпофіза. Регуляція його синтезу знаходиться під контролем гіпоталамуса, що продукує пролактинінгібуючий фактор дофамін. Останній має пряму гальмівну дію на гіпофізарні лактотрофи. Дофамін потрапляє до них через портальну систему, де зв'язується з D<sub>2</sub>-рецепторами. Іншими інгібіторами пролактину є γ-аміномасляна кислота і гонадотропін-рилізінг фактор (вазоінтестинальний пептид), проте їхня активність у 100 разів нижча, ніж у дофаміну. Регулюючий ефект на рівень пролактину проявляють і периферичні гормони – глюкокортикоїди (інгібітори секреції), інсулін та естрогени (стимулятори).

Підвищений вміст пролактину має інгібуючий вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему за типом зворотного зв'язку. Таким чином, за наявності гіперпролактинемії підвищується рівень дофаміну, що в свою чергу пригнічує виділення гонадотропін-рилізінг гормона (Гн-РГ). Внаслідок цього знижується синтез гонадотропних гормонів – фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) – і блокується їхній вплив на яєчники. У результаті спостерігаються виключення функції яєчників, ановуляція, виникнення фолікулярних кіст, гіпофункція жовтого тіла (зниження синтезу ФСГ призводить до порушення фолікулогенезу, неадекватної експресії рецепторів до ЛГ і дефекту лютеїнізації).

Метаболічні ефекти пролактину:

- зниження мінеральної щільності кісткової тканини шляхом безпосереднього та опосередкованого пригнічення стероїдогенезу в яєчниках;
- підвищення активності β-клітин підшлункової залози (інсулінорезистентність);
- зниження синтезу сексстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ) в печінці;
- зростання продукції андрогенів у наднирниках (Biller A. et al., 2006; Bieber J., 2006).

Основні нейроендокринні і метаболічні ефекти гіперпролактинемії представлені на схемі.

У 20-30% пацієнток із СПКЯ діагностують помірну гіперпролактинемію (Azziz, 2007). Крім того, у таких хворих спостерігається підвищений рівень тиреотропного гормону, тестостерону, співвідношення ЛГ/ФСГ, а також знижена відповідь ФСГ на стимуляцію Гн-РГ (Luciano A.A., 1984).

**Схема. Нейроендокринні і метаболічні ефекти гіперпролактинемії**



Рецептори до пролактину знаходяться в молочній залозі, міометрії, тканинах лейоміоми. Гормон має міотичну активність щодо гладком'язових клітин матки, пригнічує апоптоз, стимулює синтез інсуліноподібного фактора росту I типу. Матка – другий після гіпофіза орган за кількістю синтезованого пролактину (Dixon D., Flake G.P., Moore A.B. et al., 2002; Baban R.S., Al-Zuheiri, Farid Y.Y., 2008).

За результатами дослідження, проведеного співробітниками ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», концентрація пролактину в сироватці крові у здорових жінок (n = 40) становить 12,6 ± 3,1 нг/мл, у хворих на лейоміому матки (n = 75) – 23,4 ± 3,9 нг/мл, а у пацієнток із лейоміомою матки і дисгормональними захворюваннями молочної залози (ДЗМЗ) (n = 68) – 45,7 ± 4,6 нг/мл.

До ДЗМЗ відносять:

- фіброаденоми;
  - кісти;
  - дифузну фіброзно-кістозну гіперплазію молочних залоз;
  - мастодинію (біль у молочних залозах):
    - циклічну (переважно дисгормональної природи);
    - нециклічну (здебільшого запальної етіології).
- Нециклічний біль в одній молочній залозі вимагає проведення обстеження (УЗД або мамографії) та термінової консультації мамолога.

У більшості випадків гінекологи виявляють гіперпролактинемію у своїх пацієнток при ДЗМЗ, гіпогонадотропній аменореї, передменструальному синдромі (ПМС), недостатності лютеїнової фази (НЛФ), дієнцефальному пубертатному синдромі, остеопенічному синдромі, за наявності гірсутизму, вірилізації, зниження лібідо.

Симптоми, що супроводжують патологічну гіперпролактинемію, представлені у жінок НЛФ, ановуляцією, олігоменореєю, аменореєю, галактореєю, себореєю, гірсутизмом, вірилізацією; у чоловіків – зниженням лібідо і потенції, клінічним гіпогонадізмом, галактореєю.



Лікування гіперпролактинемії передбачає призначення агоністів дофаміну трьох поколінь: препарати 1-го покоління – ергот і його похідні; 2-го покоління – неерготвмісні дофаміноміметики; 3-го покоління – дофамінергічний дериват ерголіну. Ці лікарські засоби застосовують при гіперпролактинемії тяжкого ступеня з лабораторно підтвердженим підвищеним рівнем пролактину, а також при макро- чи мікроаденомі гіпофіза за результатами МРТ.

При клінічних проявах транзиторної гіперпролактинемії, що виникає за фізіологічних умов, рекомендований прийом фітопрепаратів Мастодинон, Циклодинон. Можливим є призначення цих лікарських засобів *ex juvantibus* при відсутності лабораторного підтвердження підвищеної концентрації пролактину. Застосування фітотерапії при гіперпролактинемії сприяє пригніченню секреції пролактину, нормалізації гонадотропної функції гіпофіза, регуляції стероїдогенезу в яєчниках, підтримці функціонування жовтого тіла.

Мастодинон – комплексний гомеопатичний препарат виробництва компанії «Біонорика», основним активним компонентом якого є екстракт *Agnus castus* (прутняк звичайний, вітекс священний або Авраамове дерево). Він діє на дофамінові D<sub>2</sub>-рецептори гіпоталамуса, знижуючи секрецію пролактину. Зниження вмісту останнього сприяє регресії патологічних процесів в молочних залозах і купірує циклічний больовий синдром. Внаслідок ритмічного утворення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів при нормальному рівні пролактину усуваються недостатність жовтого тіла і пов'язані з цим порушення менструального циклу та безпліддя. Крім того, ліквідується дисбаланс між концентрацією естрадіолу і прогестерону. При зниженні вмісту пролактину створюються передумови для зворотного розвитку патологічного процесу при фіброзно-кістозній мастопатії.

До складу препарату входять ще п'ять гомеопатичних компонентів рослинного походження: *Caulophyllum thalictroides* (стеблелист василисникоподібний), *Cyclamen purpurascens* (фіалка пурпурна), *Strychnos ignatia* (грудошник гіркий), *Iris versicolor* (півник різнобарвний), *Lilium tigrinum* (лілея тигрова), – які мають позитивний вплив на нервову та вегето-судинну системи.

У дослідженні, яке проводилося на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» за участю 80 пацієнток віком 32-45 років з ДЗМЗ і лейоміомою матки, вивчалися підходи до лікування у них симптомів масталгії і мастодинії. Жінки були розподілені на дві групи. У першій групі (n = 36) пацієнткам проводили комплексну терапію (дієта, прийом текому, адаптолу, вітамінів), у другій (n = 44) – призначали вищевказану комплексну терапію з додаванням препарату Мастодинон по 30 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс. Результати лікування визначалися за оцінкою больових відчуттів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Так, у першій групі обстежуваних кількість балів до терапії становила 63,2 ± 8,9, через 3 міс після неї – 41,7 ± 6,3; у другій групі – 68,6 ± 10,3 і 18,8 ± 7,1

## Мастодинон®



### При мастопатії, мастодинії і ПМС

- Восстанавливает гормональный баланс
- Устраняет боль и напряжение в молочных железах
- Не содержит гормонов

**Состав и форма выпуска.** Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения. Капли для приема внутрь по 50 и 100 мл во флаконе. Таблетки по 60 шт. в упаковке. 100 грамм капель содержат: *Agnus castus* D1 (Витекс священный или прутняк) 20 г, *Caulophyllum thalictroides* D4 (Стеблелист василисникоподібний) 10 г, *Cyclamen* D4 (Цикламен європейський) 10 г, *Ignatia* D6 (Чилибуха Ігнація) 10 г, *Iris* D2 (Ірис різноцвітний) 20 г, *Lilium tigrinum* D3 (Лілія тигрова) 10 г. Содержание этанола: 47,0 - 53,0 % (в объёмном отношении). 1 таблетка содержит: *Agnus castus* D1 (Витекс священный или прутняк) 162,0 мг, *Caulophyllum thalictroides* D4 (Стеблелист василисникоподібний) 81,0 мг, *Cyclamen* D4 (Цикламен європейський) 81,0 мг, *Ignatia* D6 (Чилибуха Ігнація) 81,0 мг, *Iris* D2 (Ірис різноцвітний) 162,0 мг, *Lilium tigrinum* D3 (Лілія тигрова) 81,0 мг. **Фармакологическое действие.** Основным активным компонентом Мастодинона является прутняк. Доламинаргические эффекты препарата вызывают снижение продукции пролактина, то есть устраняют основную причину предменструального синдрома - гиперпролактинемии. В отличие от эстрагенов и других гормонов, пролактин оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в молочных железах, усиливая образование соединительной ткани и вызывая дилатацию молочных протоков. Снижение содержания пролактина приводит к обратному развитию патологических процессов в молочных железах и купирует болевой синдром, нормализуется недостаточность желтого тела. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации второй фазы менструального цикла. **Показания.** Фиброзно-кистозная мастопатия; мастодиния; предменструальный синдром (мастодиния, психическая лабильность, запоры, отёки, головная боль/мигрень); нарушения менструального цикла и/или бесплодие, вызванные недостаточностью жёлтого тела. **Побочные действия.** В очень редких случаях возможны боли в желудке, тошнота, небольшое увеличение веса, зудящие экзантемы, угри и головные боли. В единичных случаях может возникать временное психомоторное возбуждение. В этих случаях необходимо отменить прием препарат и обратиться к врачу. **Режим дозирования.** Препарат принимают по 30 капель или по 1-й таблетке 2 раза в день (утром и вечером). Таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости. Мастодинон® должен приниматься не менее 3 месяцев, в том числе во время менструации. Улучшение обычно наступает через 6 недель. Если после прекращения приёма жалобы возобновляются, то необходимо проконсультироваться с врачом и продолжить лечение. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. P.c. UA/6239/01/01 от 16.04.2007; UA/6239/02/01 от 15.08.08.



ООО "БИОНОРИКА"  
Україна, г. Київ, ул. Мінська 9,  
тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01  
e-mail: office@bionorica.com.ua

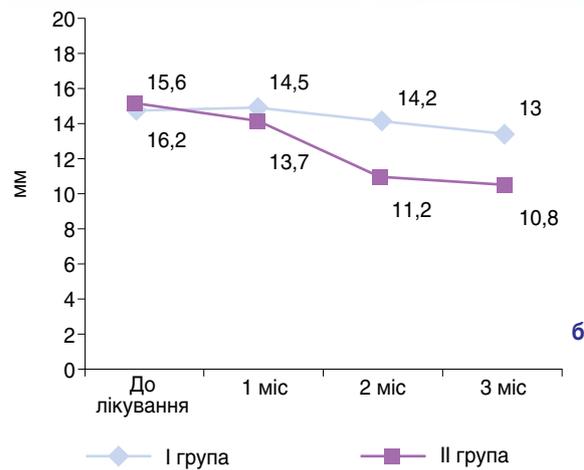
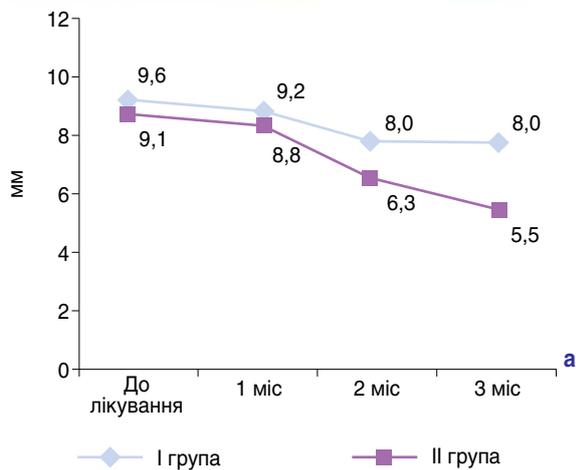
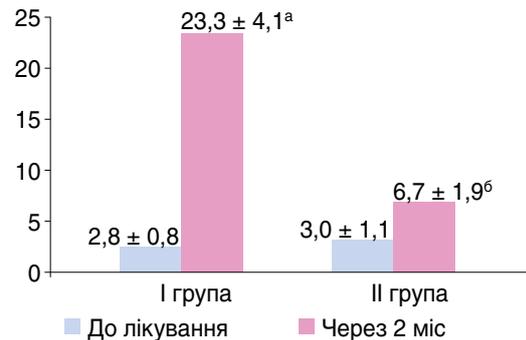


Рис. 1. Динаміка кількості дрібних кіст (до 5,0 мм) – а і середнього діаметра кіст великих розмірів – б

відповідно. Таким чином, купірування масталгії і мастодинії було більш ефективним у пацієнок, які приймали Мастодинон. Окрім того, у цих жінок спостерігалось більш виражене зменшення кількості і середнього діаметра кіст в молочних залозах порівняно з першою групою (рис. 1).

Мета іншого дослідження, що також проводилося на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» за участю 88 пацієнок віком 35-42 роки з ПМС і мастодинією, полягала в оптимізації методів купірування цієї симптоматики. Жінок розподілили на дві групи. У першій групі (n = 42) пацієнтки проходили курс негормональної терапії (ноофен, актовегін, мулімен, вітамінотерапія), у другій (n = 46) – вищевказану негормональну терапію з додаванням препарату Мастодинон по 30 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс. Результати лікування оцінювали за кількістю балів ВАШ. Так, у першій групі обстежуваних кількість балів до терапії становила  $75,6 \pm 9,1$ , через 3 міс після неї –  $60,1 \pm 8,7$ ; у другій групі –  $72,4 \pm 12,1$  і  $25,4 \pm 8,4$  відповідно. Отже, додавання до звичної схеми негормонального лікування препарату Мастодинон сприяє суттєвому і більш швидкому зменшенню больових відчуттів у пацієнок з мастодинією при ПМС.

У ще одному дослідженні, яке проводилося на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» за участю 69 пацієнок віком 45-55 років з клімактеричним синдромом тяжкого ступеня на фоні ДЗМЗ, вивчалися підходи до лікування цієї патології (Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Ефименко О.А., 2001). Жінки були розподілені на дві групи. У першій групі (n = 37) пацієнткам призначили замісну гормональну терапію (ЗГТ), у другій (n = 32) – ЗГТ з додаванням препарату Мастодинон по 30 крапель 2 рази на добу протягом 2 міс. Після терапії у другій групі пацієнок не виявлено значного підвищення середнього рангового індексу болю згідно з Мак-Гілловським опитувальником на відміну від першої групи жінок, в лікувальну програму яких не було включено препарат Мастодинон (рис. 2). Крім того, підвищення ступеня сприйнятливості до лікування спостерігалось саме у пацієнок другої групи за рахунок прийому Мастодинону



Примітки:

а – різниця достовірна відносно показника до лікування ( $p < 0,05$ );

б – різниця достовірна відносно показника першої групи ( $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Динаміка середнього рангового індексу болю згідно з Мак-Гілловським опитувальником

на фоні ЗГТ (запобігання розвитку побічних ефектів від призначення екзогенних естрогенів).

### Висновки

- У структурі ендокринної патології питома вага гіперпролактинемії становить 40-43% і є найчастішою причиною ендокринного безпліддя.
- Безпліддя на фоні гіперпролактинемії – частина компенсаторної реакції, результатами якої є перебудова організму на самозбереження і блокування репродуктивної системи з метою накопичення енергії та запобігання народженню неповноцінного потомства.
- Пролактин – надзвичайно поліфункціональний гормон з багатьма метаболічними ефектами.
- Гіперпролактинемія – пристосувальна реакція на хронічний стрес.
- При функціональній (стресіндукованій) гіперпролактинемії рекомендується прийом фітопрепаратів з дофамінергічною дією (Мастодинону).
- Мастодинон ефективний у лікуванні ДЗМЗ, лейоміоми матки, НЛФ, мастодинії і масталгії у жінок з ПМС, при застосуванні ЗГТ та комбінованих оральних контрацептивів.

Підготувала Марина Малей





# Исторические и современные аспекты аутодонорства в акушерстве и гинекологии

В.К. Чайка, член-корреспондент НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой

С.В. Чермных, к.мед.н., доцент

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького

**В** истории медицины немало интересных страниц посвящено применению крови в качестве лечебного средства. Гемотрансфузия как метод лечения прошла сложный путь развития — от единичных случаев применения гемотерапии до самостоятельной науки трансфузиологии, значение которой очень расширилось к настоящему времени. История аутогемотрансфузии (АГТ) тесно связана с развитием общей трансфузиологии, которая насыщена интересными событиями и очень важными открытиями. Историки медицины выделяют несколько периодов развития трансфузиологии.

**I период** (от древности до конца XIX в.) — формирование представлений о лечебных свойствах крови, физиологии крови и кровообращении. Было дано экспериментальное обоснование и приобретен первый клинический опыт использования крови для лечения.

**II период** (первая половина XX в.) — решение главных проблем трансфузиологии: гемолиза (эритроцитов донорской крови) и тромбоза (предупреждения свертывания крови вне организма).

**III период** (вторая половина XX в.) — основной доктриной трансфузиологии стала компонентная гемотерапия; дальнейшее развитие получили методы аутогемодонорства, экстракорпоральной гемокоррекции.

**IV период** (конец XX-начало XXI в.) — расцвет преимущественного применения препаратной гемотрансфузиологии (препараты из компонентов донорской крови и препараты крови, полученные методами биотехнологии и генной инженерии).

Начало лечения кровью совпадает с периодом зарождения медицины. Еще древние философы, врачи, поэты, воины понимали значение крови в жизнедеятельности организма. Так, Гиппократу принадлежит теория жидкостного управления функциями организма, а Герофилу — работа «О пульсе», в которой описан ритм работы сердца. Эразистрат повествовал о том, что кровь приводится в движение сердцем и переносит пищу в организме. Влия-

тельный философ периода Раннего Возрождения, астролог Фичино (Marsilio Ficino) призывал вводить старикам кровь молодых здоровых людей. Известный врач эпохи Возрождения, математик, астролог Кардано (Girolamo Cardano) рекомендовал улучшать моральный облик пожилых господ прямым переливанием крови от высокоморальных граждан. В XVI в. были проведены первые попытки переливания крови от животного животному и от животного человеку.

Английский врач Вильям Гарвей (William Harvey) в «Анатомическом трактате о движении сердца и крови у животных» (1628) описал замкнутую систему кровообращения с ее малым и большим кругом.

В 1661 г. Марчелло Мальпиги открыл капилляры, и была создана анатомо-физиологическая база для введения крови и лечебных растворов в кровеносное русло.

Пять лет спустя английский ученый Ричард Лоуэр (Richard Lower) (Оксфорд) провел первые опыты по трансфузии на собаках, а также успешно вводил другие жидкости в вену животным, после чего рекомендовал использование этих методов для лечения людей.

В 1667 г. придворный врач Людовика XIV, математик и философ Жан Дэни (Jean-Baptiste Dennis) и Поль Эммерец (Paul Emmerez) первыми перелили кровь от ягненка человеку. Однако после смерти очередного пациента от осложнений, переливание крови без разрешения медицинского факультета Парижского университета не допускалось. Через восемь лет Ватикан издал запретительный эдикт, и исследования по трансфузиологии были свернуты на два столетия.

Переломным в истории трансфузиологии является XIX в. Несмотря на неудачи, мысли о возможности лечения кровью не покидали врачей. Так, в 90-х годах XVIII в. в Италии, Англии, Дании и Франции возобновляются эксперименты по переливанию крови. В 1848 г. А.М. Филомафитский, профессор физиологии Московского университета, опубликовал труд «Трактат о переливании крови», где дал обоснование гемотрансфузии при кровопотере.



Знаменитый немецкий хирург Эрнст фон Бергман в своем труде «О судьбе переливания крови в последнем десятилетии» обрисовал ряд проблем, актуальных и в настоящее время: определение четких показаний к переливанию, разделение понятий объемного и качественного восполнения кровопотери, осознание донорской крови как чужеродной трансплантированной ткани, решение проблемы стабилизации крови, осознание опасности передачи инфекций с переливаемой кровью.

Многие ученые приписывают честь первой реинфузии своим соотечественникам. Вместе с тем европейские исследователи приводят множество доказательств того, что первые опыты по проведению обратного переливания крови на животных проводил именно выдающийся английский ученый, акушер и физиолог Джеймс Бланделл (James Blundell). Он провел серию удачных экспериментов по реинфузии крови на собаках. Все животные, которым возвращали собственную излившуюся кровь, выживали.



Джеймс Бланделл (1790-1878)

В 1818 г. пылкий ученый впервые применил реинфузию крови, излившейся при послеродовых маточных кровотечениях, десяти роженицам, пятерых из которых удалось спасти. Дж. Бланделл описал по фазам клиническую картину кровопотери, вплоть до остановки сердца, и доказал, что адекватная по объему трансфузия помогает избежать гибели пациентов. Кроме того, он выяснил, что нет принципиальной клинической разницы между переливанием артериальной и венозной крови. Также ученый смог доказать, что аутологичная кровь является оптимальной для восполнения кровопотери, и дал рекомендации по подбору крови при осложненных трансфузиях. И, наконец, он пришел к выводу о вредности переливания крови животных человеку и сконструировал специальный помпово-гравитационный аппарат и ряд приспособлений для трансфузий. Таким образом, именно Дж. Бланделл положил начало трансфузиологии как клинической дисциплине.

Совершенно очевидно, что акушерство и гинекология стали той клинической областью, где преимущества гемотрансфузий и аутореинфузий оказались неоспоримыми.

В 1832 г. городской акушер, доктор медицины из Петербурга А.М. Вольф провел первое в России переливание крови женщине, погибавшей после ро-

дов от маточного кровотечения. Донором был муж роженицы, трансфузия прошла успешно.

В 1865 г. В.В. Сутугин, доктор медицины, приват-доцент кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской медико-хирургической академии, в своей диссертации «О переливании крови» высказал идею переливания больному собственной крови, излившейся в естественные полости и собранной во время операции: «В больших повивальных институтах, на перевязочных пунктах на войне можно иметь кровь в запасе, собирая ее при кровотечениях; такая кровь может быть годна для переливания в течение недели, если только есть возможность сохранить ее при температуре 0 °С».

В 1914 г. Johannes Thies, лейпцигский гинеколог, возродил и успешно применил реинфузию крови из брюшной полости в трех случаях нарушенной внематочной беременности, убедившись при микроскопическом исследовании в том, что кровь была стерильна, отсутствовали сгустки и эритроциты не были разрушены. Он успешно реанимировал погибавших пациенток, реинфузируя им кровь из брюшной полости, демонстрируя широчайшие возможности этого метода.

В XIX в. успехи гемотрансфузий были случайны, а неудачи – необъяснимы. Переливание крови все-таки применяли редко из-за опасности развития осложнений (65% трансфузий заканчивались смертью), гемотрансфузии заменяли переливанием солевых растворов. Основными причинами этого были незнание изосерологии и невозможность предупреждения свертывания крови во время переливания.

Начало XX в. для трансфузиологии отмечено поистине эпохальным событием. В 1901 г. австрийский врач, бактериолог и иммунолог Карл Ландштейнер открыл группы крови 0, А, В, а спустя несколько лет (1907) чешский серолог и психоневролог Ян Янский – группу крови АВ. В 1930 г. это открытие было удостоено Нобелевской премии, больным стали переливать одногруппную кровь. В 1940 г. К. Ландштейнер и А. Виннер открыли в эритроцитах новый антиген – резус-фактор (Rh).

Важной технической проблемой тогдашних гемотрансфузий была коагуляция крови в устройстве для переливания. Средством антикоагуляции в то время служила дефибринизация. Процедура состояла в быстром перемешивании палочкой крови до тех пор, пока палочка не обволакивалась слоем выпавшего фибрина, при этом оставшаяся кровь больше не сворачивалась.

В 1910 г. В.А. Юревич и Н.К. Розенберг впервые предложили использовать цитрат натрия для предупреждения свертывания крови. Консервация и хранение крови в жидком состоянии в течение нескольких недель впервые дали возможность отделить процесс заготовки крови от ее переливания, т.е. перейти к непосредственному способу переливания крови. Эти же ученые после длительного перерыва в эксперименте изучили возможность использования АГТ.



В 1925 г. А.Н. Филатов осуществил реинфузию крови пациентке с внутрибрюшным кровотечением при внематочной беременности. Он доказал факт дефибринирования крови, излившейся в серозные полости при остром кровотечении, и ее пригодность для реинфузии в первые часы после кровопотери.

В 1926 г. под руководством А.А. Богданова в Москве был открыт первый в мире научный Институт переливания крови, а в 1930 г. такой же институт – в Харькове. Задачи этих учреждений состояли в организации массового донорства крови; изучении механизмов действия переливаемой крови; в определении показаний и противопоказаний к применению методов трансфузионной терапии, техники консервирования, фракционирования, хранения донорской крови; разработке кровезаменителей, качественных компонентов и новых препаратов, пластиковых контейнеров, центрифуг; в развитии сети станций переливания крови; анализе посттрансфузионных осложнений. Несомненным стимулом для развития гемотрансфузиологии послужили войны, в которых воюющие стороны стали использовать переливание консервированной крови, в т.ч. и аутологичной, для спасения раненых зачастую прямо на поле боя.

В послевоенные годы активно развивается донорское движение и об АГТ надолго забывают.

В настоящее время значительно расширился спектр гемотрансмиссивных инфекций и было заявлено об эпидемии вирусных гепатитов и СПИДа. Поэтому в связи с необходимостью создания безопасных инфузионно-трансфузионных программ интерес практических врачей и ученых, в частности

акушеров-гинекологов, к методикам аутологичного донорства резко возрос. Еще в 1968 г. комитет экспертов ВОЗ рекомендовал АГТ как эффективный метод лечения кровопотери в качестве правила, а не исключения при подготовке к плановому оперативному вмешательству. В условиях прогнозируемой кровопотери идеальным донором выступает сам пациент.

На современном этапе развития трансфузионной медицины перед врачом, переливающим компоненты и препараты крови, встает вопрос о соотношении лечебной эффективности гемотрансфузионного средства и потенциальной опасности его применения. В проблеме безопасности трансфузий аллогенных гемокомпонентов целесообразно выделить два ключевых аспекта: иммунологическую и инфекционную безопасность. Виды и частота посттрансфузионных осложнений иммунного генеза представлены в таблице 1.

Современные технические возможности обследования донорской крови не дают полной гарантии ее вирусной безопасности. Основное место среди современных гемотрансмиссивных микроорганизмов занимают вирусы. Тяжелые инфекции, передающиеся трансфузионным путем, достаточно широко распространены среди населения. При этом невысок уровень тестирования доноров на эти инфекции перед заготовкой компонентов крови. Особенно тяжелая ситуация складывается с диагностикой гепатита С, поскольку в 50% наблюдений данное заболевание протекает бессимптомно и имеет очень низкий титр антител HCV, нередко технические ошибки при тестировании либо донор находится в инкубационном периоде заболевания.

**Таблица 1. Неблагоприятные последствия гемотрансфузий иммунного генеза**

Вид	Частота
Острый гемолиз:	
• всего	1:500 000-1:800 000
• с летальным исходом	1:6000-1:33 000
Отсроченный гемолиз	1:4000
Аллоиммунизация антигенами эритроцитов	1:200
Фебрильная негемолитическая реакция	1:200; индуцирована цитокинами, чаще встречается у реципиентов с множественными трансфузиями в анамнезе
Аллоиммунизация антигенами лейкоцитов и тромбоцитов	1:100; распространенность у реципиентов с множественными трансфузиями клеточных компонентов в анамнезе достигает 100%
Аллергическая реакция	1:300; распространенность у реципиентов с множественными трансфузиями в анамнезе плазмы достигает 3%
Острое поражение легких	1:5000; в основном связано с антилейкоцитарными антителами в плазме донора, часто не регистрируется
Анафилаксия	1:20 000-1:50 000; в основном связана с продукцией специфических антител у пациентов с дефицитом IgA
Пурпура	Редко
Болезнь «трансплантат против хозяина»	Редко
Иммуносупрессия	–



### Основные современные гемотрансмиссивные микроорганизмы

#### Вирусы:

- ВИЧ типов I и II;
- вирусы гепатита В, С, D, А, Е;
- Т-лимфотропные вирусы человека типов I и II;
- вирусы группы герпеса:
  - вирусы простого герпеса типов 1 и 2;
  - вирус опоясывающего герпеса;
  - вирус Эпштейна – Барр;
  - цитомегаловирус;
  - вирусы герпеса человека типов 6, 7 и 8;
- парвовирус В19;
- вирус гепатита ТТ;
- вирус лихорадки Западного Нила.

#### Бактерии:

- бледная трепонема;
- возбудители бруцеллеза, сальмонеллеза, иерсиниоза, риккетсиоза, проказы.

#### Простейшие:

- возбудители малярии, трипаносомоза, лейшманиоза, токсоплазмоза.

#### Прионы.

Расчетный остаточный риск того, что доза свежзамороженной плазмы может содержать вирусы, составляет для ВИЧ 1,0 на 10 млн; для вируса гепатита С 0,2 на 10 млн; для вируса гепатита В 0,83 на 10 млн. В мире более 5% людей заражаются ВИЧ в результате переливания инфицированной крови, при этом такой путь передачи инфекции почти в 100% приводит к развитию заболевания.

Зарубежные специалисты оценивают риск инфицирования реципиентов от единичного негативного донора примерно в 1:500 000 для ВИЧ, 1:100 000 для гепатита С, 1: 63 000 для гепатита В. В 20-30% случаев доноры-носители вируса гепатита В не выявляются на ранних стадиях заболевания с применением теста на детекцию поверхностного антигена гепатита В. Ложноотрицательные результаты возможны при подпороговом уровне вирусного заражения. Это может происходить в ранней стадии вирусной инфекции, так называемом асимптоматическом периоде «окна», или в позднем периоде хронического носительства, когда вирусемия или серологический ответ организма хозяина существенно снижается (табл. 2). Один из подходов для «закрытия» этого раннего «окна», заключается в карантинизации свежзамороженной плазмы на достаточное время для повторного тестирования первоначально серонегативных доноров. Совершенствование методов тестирования крови снижает опасность трансмиссии вирусов. Для лабораторного исследования крови все шире при-

меняется ПЦР-генотестирование. В экономически развитых странах идут по пути более эффективных способов борьбы с гемотрансмиссивными инфекциями: применение более информативных методов анализа (NAT-диагностика); удаление лейкоцитов, инаktivация и удаление вирусов (облучение видимым светом плазмы, обработанной метиленовым синим; облучение ультрафиолетом плазмы, обработанной псораленом; облучение ультрафиолетом плазмы, обработанной рибофлавином; прогревание плазмы; нанофильтрация, обработка методом «растворитель/детергент»; пастеризация).

Риск заражения гемотрансмиссивными инфекциями напрямую зависит от числа получаемых трансфузий. Увеличение объема гемотрансфузий нередко приводит к ухудшению состояния организма (из-за изоантигенного различия крови). Переливание донорской крови угнетает гемопоэз реципиента и ведет к резкому замедлению восстановления состава крови в послеоперационном периоде. При этом наблюдается угнетение иммунологической реактивности организма с нарушением функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы. У женщин, получавших трансфузии донорской крови, в 37% случаев было отмечено развитие анемии в позднем послеродовом периоде, что является следствием феномена секвестрирования донорских эритроцитов.

Несмотря на тщательный подбор и обследование доноров, совершенствование технологии консервирования донорской крови и ее переливания, обязательное определение групповой и Rh-принадлежности, постановку проб на совместимость перед каждой гемотрансфузией, каждое пятое переливание гомологичной крови сопровождается каким-нибудь нежелательным побочным эффектом.

Таким образом, при использовании компонентов донорской крови возникает вопрос о безопасности данной трансфузии для реципиента. При несоблюдении принципов безопасности трансфузионной терапии в акушерстве существует реальная опасность не только для здоровья и жизни пациенток, но и в отношении снижения их репродуктивной функции и увеличения перинатальных потерь. За последние 10 лет при проведении аудита трансфузионной практики в разных странах, при различных видах патологии, методиках и объемах исследований необоснованными признаются до 55,3% использований эритроцитарной массы, 67% – свежзамороженной плазмы и 78% – тромбоцитарной массы.

Следует отметить, что единственным действенным компонентом крови является заместительное –

Таблица 2. Продолжительность фазы «окна» у различных вирусов

Вирусы	Фаза «окна», дни	Диапазон колебаний, дни
ВИЧ	22	6-38
Гепатит С	82	54-193
Гепатит В (HBsAg)	59	37-81
Т-клеточная лимфома	51	36-72







## Донорский плазмаферез

В настоящее время широкое распространение получил такой перспективный метод аутодонорства, как аутоплазмотрансфузия – заготовка собственной плазмы методом плазмафереза и переливание ее при операции.

Свежезамороженная плазма является основным источником факторов свертывания, поэтому имеет смысл заготавливать ее тем беременным, у которых планируется проведение абдоминального родоразрешения.

### *Преимущества аутоплазмодонорства:*

- отсутствие риска развития анемии;
- отказ от применения препаратов железа;
- сокращение перерывов между сеансами плазмафереза с целью увеличения необходимого объема плазмы;
- длительный срок хранения свежезамороженной аутоплазмы.

### *Противопоказания для заготовки аутоплазмы:*

- анемия (уровень гемоглобина < 90 г/л, гематокрита < 30%, эритроцитов < 2,5 Т/л);
- гипопротейнемия (уровень общего белка плазмы < 55-60 г/л);
- другие противопоказания к проведению гемоэксфузии.

В акушерстве проводится дробная заготовка аутоплазмы в количестве 500-700 мл за две эксфузии с интервалом не менее 48 ч. Начать заготовку можно за 1-2 мес до предполагаемого срока родоразрешения, а при необходимости (центральное предлежание плаценты) и раньше. Кровь эксфузируется в пластиковые контейнеры объемом в среднем 5-7 мл/кг массы тела, с обязательной инфузией плазмозамещающих растворов (до, во время или после гемоэксфузии) в соотношении 1:1. Контейнер с кровью помещают в центрифугу, режим работы которой таков: скорость вращения ротора 2800 об/мин, время вращения 12 мин. Затем плазма с помощью плазмоекстрактора отделяется во второй контейнер (который маркируется соответствующим образом), замораживается при температуре от -25 до -30 °С (обычно в течение часа) и в дальнейшем хранится при этой температуре на протяжении 12 мес. Заготовленная аутоплазма используется в полном объеме во время оперативного вмешательства или по показаниям в родильном зале у пациенток в раннем послеродовом периоде.

При проведении донорского плазмафереза не зарегистрировано снижения гемокоагуляционного потенциала, показателей общего белка, красной крови, а также негативного влияния на состояние плода и новорожденного. Применение трансфузии аутоплазмы во время родоразрешения способствует нормализации гемостатического потенциала у родильниц; снижению частоты кровотечения в 2,8 раза, послеоперационных осложнений в 4-5 раз; отсутствию массивной кровопотери, тромботических и посттрансфузионных осложнений; более быстрому становлению лактации.

Процедура аутодонорского плазмафереза безопасна для беременной и плода независимо от типа кровообращения матери. Российские коллеги рекомендуют учитывать то, что у беременных с гипокинетическим типом кровообращения во время аутодонорского плазмафереза могут наблюдаться эпизоды снижения сердечного индекса. При этом индекс доставки кислорода остается в пределах нормативных значений за счет исходно высоких гемоконцентрационных показателей крови. Это свидетельствует об отсутствии условий для развития кислородного дефицита в организме женщины. Во время изучения состояния системы гемостаза у аутодоноров выявлено следующее. Трансфузия аутоплазмы, заготовленной у беременных с нехарактерной для срока гестации изокоагуляцией, при возникновении кровотечения не дает достаточного гемостатического эффекта и требует дополнительного применения донорской свежезамороженной плазмы. Использование аутоплазмы, заготовленной у пациенток с гиперкоагуляцией, способствует повышению коагуляционного потенциала крови и профилактике массивной кровопотери в родах. Однако при физиологической кровопотере во время родоразрешения на фоне выраженной гиперкоагуляции трансфузия аутоплазмы противопоказана, поскольку возрастает риск возникновения тромботических осложнений в послеродовом периоде.

Для выполнения программы аутоплазмодонорства медицинское учреждение должно быть оснащено аппаратом для донорского плазмафереза или центрифугой для получения компонентов крови, морозильной камерой.

В гинекологической практике предпочтительнее заготавливать эритроцитную массу за 2-7 дней до операции в количестве 200-300 мл за 1 или 2 эксфузии. Возмещение объема циркулирующей крови (ОЦК) осуществляется введением коллоидного или кристаллоидного раствора в соотношении 1:1, аутоплазма реинфузируется или замораживается.

### *Основные этапы заготовки компонентов аутокрови:*

- эксфузия крови и ее консервирование;
- разделение крови на компоненты;
- ретрансфузия эритроцитов при плазмаферезе;
- хранение компонентов аутокрови;
- трансфузия компонентов аутокрови.

## **Влияние эксфузии крови на организм пациента-донора**

Каждая эксфузия крови в объеме, не превышающем 10% ОЦК (200-500 мл), вызывает ряд изменений в организме донора. Непосредственно после гемоэксфузии отмечается соответствующая реакция центральной гемодинамики на кровопотерю – снижение артериального и центрального венозного давления, ускорение кровотока, незначительное учащение пульса. Однако эта реакция, как правило, непродолжительна, и компенсация сердечно-сосудистой деятельности наступает через 30-60 мин.



Полное восстановление ОЦК происходит в течение 24-72 ч, а к 4-м суткам после дозированной гемоэкспфузии отмечается максимальная активизация гемопоэтической функции костного мозга. Скорость восстановления показателей красной крови определяется как объемом эксфузии, так и исходным их уровнем.

Забор крови способствует активизации свертывающей системы крови, нормализация ее показателей происходит быстро, и через 3-8 дней после гемоэкспфузии их значения возвращаются к исходным. Отмечается стимулирующее влияние эксфузии на активность естественного иммунитета, заметно возрастает фагоцитирующая активность лейкоцитов и улучшаются бактерицидные свойства сыворотки крови, а последующая АГТ пролонгирует это действие.

Участие пациенток в программе аутодонорства, метод заготовки аутокрови и/или ее компонентов, дозировка, кратность и интервал между гемоэкспфузиями определяются индивидуально в каждом конкретном случае. При этом учитываются характер заболевания и предстоящей операции, объем возможной кровопотери, клиническое состояние больной, ее компенсаторные возможности в соответствии с перспективой необходимости переливания крови и ее компонентов, отсутствие противопоказаний.

В настоящее время существует законодательная база для развития программ аутодонорства. Так, основами законодательства об охране здоровья граждан предусмотрено предварительное информированное добровольное согласие пациентов на любое медицинское вмешательство. Переливание компонентов донорской крови и альтернативные методы, различные варианты АГТ сопряжены с развитием негативных реакций и осложнений и требуют оформления таких документов на их проведение: «Информированное добровольное согласие пациента на взятие и переливание его крови и ее компонентов», «Информированное добровольное согласие пациента на переливание донорской крови и ее компонентов», «Информированное добровольное согласие пациента на использование методов, альтернативных донорской крови и ее компонентам». Как и при аллогенных трансфузиях, проведение трансфузии аутологичной крови без клинических показаний повышает риск развития неблагоприятных реакций и стоимость медицинской помощи.

Согласно нашему практическому опыту, частота побочных реакций у беременных не превышает таковую у здоровых доноров крови: у 1,5-2% пациенток отмечалась кратковременная гипотоническая реакция, не требующая специальной медикаментозной терапии и обусловленная чаще всего «синдромом нижней полой вены».

Установлено, что участие беременной в программе аутодонорства не оказывает отрицательного влияния на плод и течение раннего неонатального периода у новорожденных.

Возмещение ОЦК в каждом конкретном случае определяется дозой извлекаемой крови, состоянием и реакцией организма пациентки на гемоэкспфузию.

При проведении предоперационной заготовки компонентов аутокрови следует иметь в виду, что однократно можно забирать не более: 25% объема циркулирующей плазмы, 13% ОЦК и 15% объема циркулирующих эритроцитов; за 3-5 дней до операции конечный гематокрит должен быть не менее 25-30%.

При предполагаемой кровопотере до 700 мл (около 10% ОЦК) целесообразна заготовка аутоплазмы (500-600 мл), при кровопотере 700-1200 мл (15-20% ОЦК) – аутоэритроцитов в количестве 300-400 мл эритроцитарной массы. При кровопотере более 1200 мл применяют комбинированный подход к ведению больной с использованием предоперационной заготовки аутокомпонентов, интраоперационного сбора и реинфузии крови.

Технически гемоэкспфузию, донорский плазмаферез и бактериологический контроль осуществляют согласно существующим инструкциям и нормативным документам. При этом особое внимание уделяют мерам асептики, правильной маркировке и условиям хранения, заполнению соответствующей документации.

Упакованные и герметизированные контейнеры с эритроцитарной массой в минимально возможный срок помещают на хранение в отдельный холодильник при температуре 4-6 °С. Контейнеры с плазмой замораживаются при температуре от -25 до -30 °С, хранятся при температуре от -18 до -25 °С в течение 3 мес, от -25 до -30 °С – 12 мес.

В большинстве случаев аутокровь и ее компоненты переливают пациентке во время операции, родов или в раннем послеоперационном (послеродовом) периоде.

Согласно литературным источникам, 30-50% взятой до операции аутокрови (компонентов) утилизируется в связи с отсутствием предполагавшейся кровопотери или по другим причинам. Мы считаем, что при правильном отборе больных для проведения программы АГТ, плазмотрансфузии этот показатель должен быть намного ниже. Если у пациентки заготовлена ауто- и гомологичная кровь, сначала следует перелить аутокровь и ее компоненты. АГТ проводят по всем правилам переливания гомологичной крови.

Аутокровь нельзя применять для переливания другому больному. Не использованная по каким-либо причинам аутокровь подлежит утилизации (согласно приказам МЗ).

**Методы управляемой гемодилюции** как альтернатива переливанию донорской крови были внедрены в клиническую практику еще в начале 70-х годов прошлого века. Выделяют следующие виды гемодилюции.

*В зависимости от времени проведения:*

- предоперационная;
- интраоперационная.



*В зависимости от уровня гематокрита:*

- гиперволемическая (уровень гематокрита < 40%),
- нормоволемическая (> 40%).

При применении гемодилюции часть ОЦК больного после гемоэкфузии замещается кровезаменителями до оптимального уровня гематокрита – не ниже 30%. Высокие показатели предоперационного гематокрита свидетельствуют о повышении риска возникновения послеоперационных осложнений, в частности тромбоэмболических. Умеренная гемодилюция не только обеспечивает наличие аутокрови для реинфузии, но и приводит к снижению вязкости крови и к улучшению органного кровотока, обеспечивает идеальное соотношение между текучестью крови и ее кислородотранспортной функцией. Положительным является то, что последующая кровопотеря происходит с более низким показателем гематокрита.

**Управляемая гемодилюция рекомендуется** больным с нормальными показателями гемограммы, с достаточным резервом функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, а также в условиях, когда нет времени на заготовку аутокрови до операции.

*Противопоказаниями к гемодилюции являются:*

- исходная анемия (уровень гемоглобина < 110 г/л, гематокрита < 30%, количество эритроцитов <  $3,5 \times 10^{12}/л$ );
- выраженная коронарная патология;
- обструктивные заболевания легких;
- тяжелая почечная патология;
- выраженная гипертензия;
- цирроз печени;
- дефекты в системе гемостаза;
- эндогенные интоксикации;
- незначительная предполагаемая операционная кровопотеря.

Многие специалисты рекомендуют использовать *методику гиперволемической гемодилюции* при поведении кесарева сечения. Суть ее состоит в предварительном переливании растворов с высоким коллоидно-осмотическим давлением или осмолярностью. Высокая молекулярная масса коллоидов дает им возможность длительно удерживаться в сосудистом русле.

*Преимущества* метода заключаются в улучшении микроциркуляции (в частности в маточно-плацентарном круге кровообращения) и реологических свойств крови, в профилактике тромбозов и гнойно-септических осложнений, в усилении лактации. Для гиперволемической гемодилюции рекомендуется использовать растворы гидроксиэтилированного крахмала, которые хорошо переносятся, улучшают тканевую перфузию, длительно циркулируют в сосудистом русле и не представляют риска для беременной и плода.

*Противопоказания* к проведению данного метода – выраженная анемия, митральные пороки сердца, почечная недостаточность, гипокоагуляция, внутриутробное страдание плода.

*Нормоволемическую гемодилюцию* назначают при оперативных вмешательствах в гинекологии. Пациентке после введения наркоза производят эксфузию крови в количестве 500-800 мл с одновременной инфузией плазмозамещающих растворов в равном объеме. Заготовленная таким образом кровь реинфузируется после достижения хирургического гемостаза.

Нормоволемическая гемодилюция также может быть использована и в акушерстве. Показаниями к ее применению в акушерской практике являются плановые оперативные вмешательства с прогнозируемой кровопотерей 15-20% ОЦК, уровень гемоглобина > 100 г/л, гематокрита > 30%, принадлежность женщины к группе риска развития кровотечения или гемотрансфузионных осложнений (беременные с редкими группами крови, отказ пациентки от переливания донорских компонентов крови). К противопоказаниям относится наличие анемии (уровень гемоглобина < 100 г/л, гематокрит 30%), лейкоцитопении (<  $4 \times 10^9/л$ ), тромбоцитопении (<  $150 \times 10^9/л$ ), гипопроteinемии (общий белок < 60 г/л, альбумины < 35 г/л), гипотонии (АД < 100/60 мм рт. ст.), сердечно-сосудистой декомпенсации, выраженных нарушений функции почек с азотемией, поражений печени с гипербилирубинемией, гемофилии, эпилепсии, тромбозов, тяжелой формы бронхиальной астмы.

Процедуру выполняют на операционном столе до начала операции кесарева сечения либо после введения наркоза при участии врача-анестезиолога. Предварительно в локтевую вену проводится инфузия 250 мл 6% гидроксиэтилированного крахмала 200/0,5. Затем под постоянным контролем АД, ЧСС, уровня гематокрита, центрального венозного давления из другой локтевой вены выполняют эксфузию крови в количестве 5-7 мл/кг массы тела в стандартные пластиковые контейнеры с антикоагулянтном. Контейнеры с аутокровью обязательно маркируют и хранят в операционной при комнатной температуре. После эксфузии крови вводят еще 250 мл 6% раствора гидроксиэтилированного крахмала. При необходимости его доза может быть повышена до 20 мл/кг. По достижении хирургического гемостаза выполняют реинфузию заготовленной аутокрови. В ходе проведения острой нормоволемической гемодилюции обязательно осуществляют кардиомониторный контроль за состоянием плода. Основным условием при применении данного метода является поддержание нормоволемии, что обеспечивается использованием современных плазмозамещающих средств.

Таким образом, под влиянием острой нормоволемической гемодилюции происходит снижение вязкости крови, увеличение сердечного выброса, улучшение микроциркуляции и перфузии тканей, предупреждение образования микротромбов, повышение транспорта и экскреции кислорода тканям, уменьшение потери эритроцитов во время операции, обеспечение больной свежезаготовленными компонентами крови.





эритроцитов, их выживаемость, функциональная способность не отличаются от характеристик эритроцитов циркулирующей крови. Применение подобных систем существенно повышает безопасность аутотрансфузий, однако при этом резко возрастает цена процедуры.

При проведении операции кесарева сечения использование реинфузии также возможно, но при наличии соответствующей аппаратуры. Необходимо помнить о существовании тромбопластических субстанций в околоплодных водах и вероятности их переноса в сосудистое русло пациентки. Поэтому перед операцией у беременной целесообразно произвести амниотомию, а непосредственно после извлечения плода следует использовать второй насос для аспирации околоплодных вод, сыровидной смазки и мекония. Затем можно применить насос для сбора крови и реинфузии. Кроме того, в конструкции данного аппарата должен быть предусмотрен особый режим высококачественной отмывки большим количеством раствора, что делает процедуру безопасной при использовании в акушерстве.

#### **Показания к реинфузии в акушерстве:**

- повторное кесарево сечение, спаечный процесс в брюшной полости;
- кесарево сечение и консервативная миомэктомия;
- кесарево сечение с последующей ампутацией (экстирпацией) матки;
- варикозное расширение вен матки, гемангиомы органов малого таза;
- многоплодная беременность;
- предлежание и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- аномалии развития, разрыв матки.

Далеко не каждая операция кесарева сечения требует применения данного метода. В большинстве случаев достаточно предоперационной заготовки компонентов аутокрови. При профессионально выполненной интраоперационной реинфузии уровень гемоглобина у пациенток в послеоперационном периоде практически не снижается даже при массивных кровопотерях, улучшаются показатели гемостазиограммы; значительно повышаются (в сравнении с аллогемотрансфузией) показатели кислородотранспортной функции крови. Реинфузируемые эритроциты наиболее полноценно включаются в русло циркуляции, обладают более выраженным клиническим эффектом (гемодинамическим, противошоковым), и для достижения адекватного эффекта требуется в несколько раз меньший их объем, чем донорской крови даже малых сроков хранения.

Согласно анализу нашего исследования, применение реинфузии аутокрови при внематочной беременности позволяет полностью отказаться от переливания донорской крови.

Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов является высокоэффективным методом кровесбережения при кровопотере любого объема. Сочетание

реинфузии с аутоплазмодонорством позволяет не только восстановить популяцию эритроцитов в сосудистом русле, но и значительно уменьшить объем донорской плазмы, а в ряде случаев и полностью отказаться от ее использования. Абсолютными показаниями к применению данных методов являются миома матки, требующая консервативной миомэктомии во время проведения операции кесарева сечения, предлежание плаценты и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

С каждым годом во всем мире возрастает интерес к использованию пуповинной крови. Во-первых, на сегодняшний день она признана одним из наиболее перспективных источников кроветворных стволовых клеток. Во-вторых, специалистами доказано, что заготовка и применение компонентов аутопуповинной крови является перспективным и практически единственным возможным методом кровосбережения в неонатологии. Такой интерес обусловлен увеличением в большинстве стран мира числа глубоко недоношенных новорожденных и детей с врожденными пороками развития, подлежащими хирургической коррекции в первые сутки после рождения. Именно эти группы новорожденных наиболее часто нуждаются в трансфузии донорских компонентов крови.

В настоящее время достижения трансфузиологии заметно влияют на конечный результат работы родовспомогательных учреждений. В нашей клинике имеется более чем 15-летний опыт АГТ в акушерстве и гинекологии. За это время донорами сами для себя стали более 3000 пациенток, заготовлено более 700 л компонентов аутологичной крови.

Структура акушерской патологии у наших аутодоноров, послужившая показанием к оперативному родоразрешению, такова: излеченное бесплодие (50%), рубец на матке (25%), преэклампсия (19%), ауто- и изоиммунизация различными факторами (17%), миома матки (15%), многоплодная беременность (11%), тазовое предлежание плода (7%), предлежание плаценты (5%), перинатальные потери в анамнезе (5%).

Сопутствующая экстрагенитальная патология у аутодоноров включает: ожирение (12%), анемию (10,8%), антифосфолипидный синдром (5%), заболевания почек (5%), миопию (4%), сахарный диабет (3%), заболевания щитовидной железы (3%), варикозную болезнь (2,6%), заболевания сердечно-сосудистой системы (2,3%), артрит (1%), ЛОР-заболевания (1%), патологии нервной системы (1%).

Часть сеансов лечебного плазмафереза становится лечебно-донорской в том случае, если аутоплазма не утилизируется, а используется во время последующих сеансов или во время родоразрешения.

Применение комплексных мероприятий по обеспечению безопасности наших пациенток на всех этапах оказания акушерской помощи позволило в несколько раз уменьшить число гемотрансфузий и объемы переливаемых компонентов донорской крови.



## Выводы

В большинстве случаев при возникновении массивной акушерской кровопотери использование отдельно взятого метода АГТ не бывает достаточным для того, чтобы полностью отказаться от переливания донорской крови. Оптимальное применение комбинации методов кровесберегающих технологий позволяет уменьшить объем переливания компонентов донорской крови (в целом на 30-40%) либо вообще отказаться от него, а также значительно снизить материнскую заболеваемость и летальность вследствие массивных кровотечений, избежать опасности заражения ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом, иммунологических осложнений, ускорить выздоровление пациентов, сократить их пребывание в стационаре, что способствует сохранению репродуктивного здоровья женщин.

Трансфузионная медицина находится в преддверии больших перемен. В ближайшем будущем специалисты будут иметь в своем распоряжении заменители эритроцитов и тромбоцитов, вирус- и бактериоинактивированные компоненты крови. Новые технологии обследования доноров позволят существенно снизить риск трансфузионной передачи инфекций. На сегодняшний день не существует лучшего метода трансфузии, нежели аутотрансфузия. Аутодонорский плазмаферез уже давно должен стать рутинной процедурой во всех родовспомогательных учреждениях II-III уровня аккредитации.

## Литература

1. Акушерские кровотечения / В.Н. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова, И.И. Баранов. – М.: Триада-Х, 1998. – 96 с.
2. Апалуп М.В. Возможности использования пуповинной крови как альтернатива донорским трансфузиям в неонатологии / Материалы семинара «Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 114-120.
3. Барышев Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови: справочник для врачей. – [2-е изд., перераб. и доп.] / Барышев Б.А. – СПб.: Человек, 2005. – 160 с.
4. Безкровна медицина. Успіхи і перспективи: зб. наук. пр. / наук. ред. академік ЛМНУ М.П. Павловський. – Львів: Кварт, 2008. – 236 с.
5. Безкровная хирургия на пороге XXI века: материалы Международной научно-практической конференции / Под ред. проф. Ю.В. Таричко. – М., 2000. – 123 с.
6. Ветров В.В. Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре / Ветров В.В. – СПб.: СПбМАПО, 2008. – 208 с.
7. Жибурт Е.Б. Правила переливания плазмы / Е.Б. Жибурт. – М.: Медицина, Шико, 2008. – 240 с.
8. Зильбер А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия. Принципы и методы безкровной хирургии. – Петрозаводск: ПетрГУ, 1999. – 120 с.
9. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы) / В.Н. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова и др. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 206 с.
10. Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений: справочник для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Издательство Н-Л, 2006. – 60 с.
11. Кочемасов В.В., Саутина В.О., Воробьев А.И. Прогноз развития исследований по проблемам гематологии и трансфузиологии // Гематология и трансфузиология. – 2001. – Т. 46, № 2. – С. 3-9.
12. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М.: Триада-Х, 2001. – 336 с.
13. Очерки по производственной и клинической трансфузиологии / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2006. – 632 с.
14. Рогачевский О.В., Федорова Т.А. Современные технологии кровесбережения в акушерстве // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 34-38.
15. Русанов В.М. Вирусная безопасность донорской плазмы // Вестник службы крови России. – 2008. – № 2. – С. 34-37.
16. Суханов Ю.С., Аграненко В.А. Аутогемотрансфузии. – М.: ВНИИМП, 1999. – 204 с.
17. Трансфузиологическая гемокоррекция: учебное пособие для врачей / Под ред. А.А. Рагимова. – М.: Практическая медицина, 2008. – 597 с.
18. Уразов С.Х., Афонин Н.И. Карантинизация плазмы – фактор, гарантирующий вирусную безопасность трансфузионной терапии // Вестник службы крови России. – 2001. – № 1. – С. 7-11.
19. Фаткуллин И.Ф. Организационные аспекты внедрения органосохраняющих технологий при акушерских кровотечениях // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 38-40.
20. Чайка В.К., Чермных С.В., Демина Т.Н., Долгошапка О.Н. Акушерский центр гемокоррекции: 15-летний опыт работы // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2008. – Т. 144, Ч. 4. – С. 243-246.
21. Чайка В.К., Чермных С.В., Пилипенко О.Н., Говоруха И.Т., Слюсарь Т.И. Актуальные вопросы аутоплазмотрансфузии в акушерстве // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 353-357.
22. Чермних С.В. Аутогемотрансфузія в профілактиці післяопераційних ускладнень: при кесаревому розтині: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 / Чермних С.В. – Донецький медичний університет ім. М. Горького. – К., 1998. – 18 с.
23. Шевченко Ю.Л., Шабалин В.Н., Заривчак М.Ф., Селиванов Е.А.: руководство по общей и клинической трансфузиологии. – СПб: Фолиант, 2003. – 608 с.
24. Шейкина Т.В., Пучко Т.К., Рогачевский О.В. Аутоплазмадонорство и нормоволемическая гемодилюция при абдоминальном родоразрешении // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 15-19.



# Деякі особливості перебігу, діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у жінок

Ю.М. Панчишин, к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького



Зазвичай ішемічну хворобу серця (ІХС) вважають «прерогативою» чоловіків, тому переважна більшість масштабних досліджень, що стосуються коронарної хвороби серця, проводиться саме за їхньої участі. Рекомендації щодо лікування цієї патології розроблені переважно для чоловіків, а інформації про ефективність такої терапії у жінок недостатньо. За даними літератури (поодинокі праці), тромболітична терапія та інтервенційні втручання сприяють зменшенню проявів коронарної хвороби в чоловіків і жінок; неостаточно доведений позитивний ефект від використання ацетилсаліцилової кислоти у жінок для профілактики кардіоваскулярних подій; чоловіки та жінки по-різному реагують на застосування статинів;  $\beta$ -адреноблокатори діють краще на жінок [80]. У них клінічні прояви коронарної хвороби можуть мати певні особливості (велике значення має зниження рівня естрогенів у період менопаузи). Жінки хворіють на ІХС на 10-15 років пізніше, ніж чоловіки [1]; як і в чоловіків, ІХС – одна з основних причин жіночої смертності.

За даними М.А. Гуревич та співавт. (2006), у 2005 р. відбулася конференція, присвячена серцево-судинним захворюванням у жінок [2]. Метою заходу було проведення аналізу вже наявних задокументованих даних для відповіді на запитання: чому за останні роки зареєстровано зниження смертності в чоловіків, але не у жінок? Для цього була розроблена програма вивчення «жіночого серця» – ініціювання досліджень в галузі серцево-судинної патології у жінок. Суть цієї програми полягала в обґрунтованості лікування чоловіків і жінок за єдиними принципами, поданими в міжнародних експертних рекомендаціях, що базуються на дослідженнях з переважним включенням чоловіків [4]. У фремінгемському дослідженні, яке розпочалося 1949 р., вперше виявили суттєву різницю в клінічних проявах, особливостях перебігу та наслідках коронарної хвороби серця у жінок і чоловіків [29].

Найбільш частою клінічною формою ІХС у жінок є стенокардія (у чоловіків – гострий інфаркт міокарда [ІМ] з підйомом сегмента ST) [28].

Дослідження за участю понад 500 жінок з гострим ІМ свідчить, що першими ознаками коронарної хвороби серця у них є втома (71%), порушення сну (48%) та задишка (42%) [50].

Жінки частіше мають нетипові для стенокардії скарги: біль у середній чи нижній третині спини, шиї, плечі; задишку з нічними нападами ядухи; диспепсичні явища (нудоту, блювоту, втрату апетиту), загальну слабкість; запаморочення. У них часто поява болю пов'язана з емоційним стресом, рідше з фізичними навантаженнями (Исаева А.С. та співавт., 2010).

За деякими даними, смертність від серцево-судинних захворювань у жінок сягає 55%, у чоловіків – 43%. Наслідки ІХС є тяжкими для жінок. Результати дослідження Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry показують, що госпітальна смертність від ІМ становить 15% у жінок і 11% у чоловіків [41, 75]. Після перенесеного ІМ ризик раптової смерті в жінок є значно вищим, ніж у чоловіків [38, 47].

Результати багатьох досліджень свідчать, що відчуття болю у грудній клітці у жінок рідше, ніж у чоловіків, пов'язане з розвитком обструктивного коронарного стенозу [1].

У жінок з відсутністю доведеного ураження вінцевих артерій можлива клінічна картина так званої мікровазулярної стенокардії або коронарного синдрому X [1, 62].

Дослідження Coronary Artery Surgery Study (CASS) та деякі інші показали, що жінки, середній вік яких становив 54 роки, з відчуттям болю у грудній клітці мали нижчу ймовірність виявлення обструктивної ІХС при коронарографії, ніж чоловіки. Дослідженням Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) теж доведено, що у більшості жінок (середній вік  $59 \pm 12$  років) не було виявлено обструктивної ІХС при використанні інструментальних методів обстеження (39% пацієнток мали понад п'ятдесятвідсотковий стеноз більш ніж однієї коронарної артерії). Середній вік у жінок, яким проводять коронарографію,



більший, ніж у чоловіків. Із факторів ризику ІХС в осіб жіночої статі частіше виявляються артеріальна гіпертензія, нестабільна стенокардія, цукровий діабет (ЦД), клінічні маніфестації серцевої недостатності (для чоловіків більш характерні ІМ, стабільна стенокардія, безсимптомна лівошлуночкова дисфункція).

Найчастіше причинами кардіалгій у жінок за умови коронарографічно незмінених судин є остеохондроз шийно-грудного відділу хребта, постклімактерична міокардіодистрофія, коронарний синдром Х, що необхідно враховувати при проведенні диференціальної діагностики при встановленні діагнозу.

Середній діаметр коронарних судин в осіб жіночої статі достовірно менший, ніж у чоловіків. За даними літератури [1], у жінок частіше діагностуються ураження однієї чи двох вінцевих артерій, у чоловіків – трьох судин і стовбура лівої коронарної артерії.

У багатьох працях наводяться гендерні особливості основних анатомічних і патофізіологічних механізмів атеросклерозу. Вважається, що менший діаметр епікардіальних судин у жінок негативно впливає на проведення хірургічного лікування. При виконанні черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики чи аорто-коронарного шунтування ступінь технічних труднощів підвищується у міру зменшення розміру артерій. Такі особливості підтверджені ангіографічним матеріалом та даними автопсій, в яких виявлено, що передня низхідна гілка лівої коронарної артерії є меншою за діаметром у жінок [63]. S.E. Sheifer et al. [63] при проведенні внутрішньосудинного сонографічного дослідження підтвердили вказані вище анатомічні особливості, що може навести на думку про більшу схильність до оклюзій вінцевих судин у жінок. Швидке прогресування коронарної хвороби в них може зумовлюватися меншими кількістю та діаметром колатеральних судин, що також підтверджено ангіографією [5, 35, 62].

При проведенні навантажувальних тестів виявлено вищий ступінь ішемії при більшому періоді часу до настання ішемічних змін у чоловіків, тоді як позитивні результати цих проб реєструвалися частіше у жінок [1].

Декілька досліджень демонструють, що стандартне навантажувальне тестування, яким оцінювали викликані ним ішемічні зміни на ЕКГ, визначення дефектів перфузії та місцевих порушень руху стінок шлуночків мають обмежену цінність у жінок [1]. За даними контрольних коронарограм, істиннопозитивні навантажувальні тести спостерігалися у 3 рази частіше у чоловіків, у той час як хибнопозитивні зміни на ЕКГ – у 7-8 разів частіше у жінок.

Позитивні результати стрес-тестів із реєстрацією ЕКГ мають невелике прогностичне значення в діагностиці атеросклерозу в жінок.

Бразильські вчені [3] вивчали роль стрес-ехокардіографії (ЕхоКГ) з дипіридамолом для визначення ішемії міокарда в жінок та можливість використання даного дослідження для попередження кардіоваскулярної смерті, ІМ, нестабільної стенокардії, хірургічних коронарних утручань. Всього було обстежено 147 пацієнток. Позитивний результат дипіридамолової стрес-ЕхоКГ відмічено у 14 (9,5%) з них. Коронарні події були зафіксовані у восьми жінок, з яких семеро – мали позитивний тест. В уні- та мультиваріантному аналізах ідентифікували показники дипіридамолової стрес-ЕхоКГ, ЕКГ, фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), дисліпідемії, а також наявність в анамнезі ІМ і коронарних утручань як вагомих прогностичних предикторів кардіоваскулярних подій у жінок. Зниження коронарного резерву в передній низхідній гілці лівої вінцевої артерії у жінок і чоловіків з грудним болем і нормальними результатами дипіридамолової стрес-ЕхоКГ асоціюється з помітним підвищенням ризику розвитку ІХС, у той час як збережений кровоток через вказану артерію є предиктором кращого виживання, особливо у жінок [14].

За даними Д.М. Аронова (2002), проба з фізичним навантаженням у жінок має певні особливості – дозволяє отримати значно більше корисної діагностичної інформації лише у групі пацієнток із типовою і вірогідною стенокардією в порівнянні з клінічними даними. Чутливість проби з субмаксимальним навантаженням в діагностиці стенозуючого коронарного атеросклерозу в середньому становить 65-75%, специфічність – 50-90%. Неспецифічні зміни на ЕКГ у спокої в жінок підвищують вірогідність отримання хибнопозитивних результатів проби з навантаженням. Якщо проба з навантаженням у пацієнток не доведена до отримання субмаксимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) (85% від максимальної) або ЕКГ-критеріїв ішемії міокарда, то диференціювати хворих із незміненими та стенозованими коронарними артеріями практично неможливо. Зміни на ЕКГ при пробі з навантаженням у жінок, що не мають проявів стенокардії, не є доказом наявності у них безбольової ішемії міокарда. У пацієнток із кардіалгією наявність зниження сегмента ST при цій пробі є малоінформативним для визначення як коронарного атеросклерозу, так і вазоспастичної стенокардії або синдрому Х. Найважливішою діагностичною ознакою наявності ІХС у жінок при пробі з навантаженням є ішемічне зниження сегмента ST на 1 мм і більше з одночасним виникненням нападу стенокардії при невеликих значеннях ЧСС та при низькій толерантності до фізичного навантаження.

Проба з фізичним навантаженням у жінок може вважатися позитивною лише за наявності об'єктивних ознак ішемії міокарда (зміни на ЕКГ, порушення локальної скоротливості міокарда в двох сегментах і більше, локальне зниження перфузії міокарда на 40% і більше від вихідних цифр), незалежно від розвитку або відсутності нападу стенокардії.



Застосування при функціональній пробі, крім ЕКГ і ЕхоКГ, сцинтиграфії міокарда, радіонуклідної вентрикулографії та інших сучасних методів оцінки скоротливості й метаболізму міокарда підвищує її діагностичне значення при обстеженні жінок з підозрою на ІХС. Проба з фізичним навантаженням є лише додатковим методом обстеження таких пацієнток (має певну діагностичну межу і не у всіх випадках дозволяє визначити наявність коронарної недостатності). Значний відсоток хибнопозитивних навантажувальних тестів зумовлений наявністю у жінок коронарного синдрому Х (типова стенокардія та позитивні стрес-ЕКГ-тести при ангиографічно нормальних коронарних судинах). Така патологія є більш поширеною у жінок, що пов'язують із впливом естрогенної недостатності і менопаузи.

В одному з досліджень проводилося вивчення ЕКГ-характеристик жінок у менопаузі з підвищеним ризиком коронарної хвороби серця. Аналіз клінічних випадків 10 101 пацієнтки у трайлі Raloxifene Use for The Heart (RUTH) показав кореляцію між вихідними змінами ЕКГ та клінічними ознаками коронарної хвороби. Достовірно більша частина жінок із ЦД та підвищеним ризиком розвитку ІХС мали порушення на ЕКГ. Відсоток змін на ЕКГ достовірно підвищувався з віком. Стенокардія та коронарне шунтування (але не черезшкірне коронарне втручання) були предикторами порушень на ЕКГ [76]. Слід враховувати, що коронарографія дозволяє візуалізувати лише просвіт коронарних артерій, а інтраваскулярна сонографія дає можливість оцінити стінку артерій. M. Doyle et al. розглядають змінений рівень міокардіальної перфузії, визначений за допомогою МРТ, у жінок з підозрою на ішемію міокарда та необструктивну коронарну хворобу як прогностичну ознаку ІХС [19].

Жінкам частіше призначають терапію блокаторами кальцієвих каналів, а чоловікам –  $\beta$ -адреноблокаторами, ацитилсаліциловою кислотою і нітратами. За даними дослідження Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial (ТІМІ III), у жінок визначаються кращі віддалені результати лікування [68]. A. Carcagni et al. виявили, що смертність через 6 міс після ангиопластики і в жінок, і в чоловіків становить 0,8%, внаслідок ІМ – 1,29 та 0,52% відповідно; рестенози частіше виникають у жінок (29,3 і 27,6% відповідно) [8]. Ризик виникнення ускладнень під час і після процедури також вищий у хворих жіночої статі.

У жінок порівняно з чоловіками спостерігається гірше приживання шунтів, нижчий ступінь покращання симптоматики в післяопераційному періоді та більш часті випадки розвитку ІМ [65]. У них частіше розвивається серцева недостатність та вірогідніша потреба у повторній операції протягом 5 років після аорто-коронарного шунтування [40, 73].

Незалежними предикторами підвищення показника післяопераційної смертності є жіноча стать, зниження ФВЛШ, похилий вік та ступінь стенозу лівої коронарної артерії [36].

У Німеччині проводилося дослідження з метою з'ясування взаємозв'язку між статтю, віком та ранньою смертністю після хірургічного втручання на коронарних судинах. Виявлено, що в групі жінок віком до 50 років летальність була в 2,4 разу вищою, ніж у чоловіків відповідного віку, а у пацієнтів обох статей віком 80 років вона виявилася приблизно однаковою. До факторів ризику передчасної смерті після аорто-коронарного шунтування у жінок належать ІМ в анамнезі та кількість уражених коронарних артерій [60]. Проспективне багатоцентрове дослідження ESMUCICA (Аргентина) включало 3209 хворих. Жінки були старші за віком, мали частіше ЦД, артеріальну гіпертензію, прогресуючу стенокардію, ураження однієї та двох коронарних судин на відміну від учасників чоловічої статі. Тривалість операції аорто-коронарного шунтування у жінок виявилася меншою [72].

Інше спостереження (1014 чоловіків та 547 жінок віком старше 40 років) показало, що жінки, яких направляли на коронарографію, були незначно старшими, мали більшу надвагу, вищий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та систолічного АТ і належали до афро-американської популяції [61]. У 2006–2007 рр. у 22 країнах Європи проводився огляд EUROASPIRE III [16], присвячений вивченню статевих відмінностей у проведенні превентивних заходів після гострих коронарних подій, в якому 25,3% становили жінки. В результаті цього було виявлено, що жінки були достовірно старшими за чоловіків і мали нижчий рівень освіти; у них переважали ожиріння, високий рівень АТ, вищий рівень ХС ЛПНЩ та ЦД; вони частіше використовували антигіпертензивні та антидіабетичні лікарські засоби.

Останнім часом досліджувалися фактори ризику розвитку коронарної хвороби серця у жінок та смертності від неї. Так, R.D. Keele і M. Driscoll [37] в 2010 р. виявили, що серед білих жінок базовими умовами для виникнення 10-річної смертності від коронарної хвороби серця були: вік 51–65 років, підвищений рівень АТ (125–151 мм рт. ст.) та неналежний контроль за станом власного здоров'я.

За наявності неоднозначних літературних даних стосовно впливу замісної гормонотерапії (ЗГТ) на ризик розвитку коронарних подій у жінок у період менопаузи важливим завданням для спеціалістів є вивчення цього питання. Вважаємо за необхідне зупинитися на деяких моментах, які розглядаються в літературних джерелах.

ЗГТ значно поліпшує якість життя жінки в менопаузальний період, оскільки проводиться для зменшення вираженості симптомів менопаузи, а в деяких країнах – ще й з метою попередження пов'язаного з нею остеопорозу. Терапія естрогенами має сприятливу дію на ліпідний профіль, функцію ендотелію, запобігає коронарному склерозу та артеріальному тромбозу. До складу препаратів ЗГТ входить естрогенний компонент у поєднанні чи без прогестинного (синтетичної форми прогестерону).



У клінічних випробуваннях із використанням в менопаузі монотерапії премарином (суміш жіночих естрогенів) або в комбінації з медроксипрогестероном не виявлено зниження ризику серцево-судинних подій [10]. Результати досліджень Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), Estrogen Replacement and Atherosclerosis, праці V. Nguyen et al. [55] та інші свідчать про те, що зниження рівня ліпідів не супроводжувалося зменшенням числа випадків гострого коронарного синдрому в жінок.

У літературі описана як позитивна, так і негативна дія естрогенів на судини. Вони знижують рівень ХС ЛПНЩ і підвищують – холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), мають вазодилатуючу дію та запобігають атеросклеротичному ураженню судин. Але в той же час естрогени сприяють підвищенню вмісту тригліцеридів (ТГ) та С-реактивного протеїну, підвищують рівень протромбіну та знижують концентрацію антитромбіну ІІІ. Ефекти естрогенів зумовлені наявністю естрогенних рецепторів. Цікавим є факт зниженої експресії вказаних рецепторів в атеросклеротично змінених артеріях. Отже, рецепторозалежні механізми дії естрогенів на судини поєднуються з потенційно атерогенними, що сприяє зниженню чи нівелюванню ефектів в уражених судинах. Наведемо приклад: естрогени регулюють активність специфічних частинок матриксних металопротеїназ та погіршують позаклітинну матрицю артеріальної стінки. В неуражених артеріях викликане естрогенами збільшення кількості таких частинок не призводить до пошкодження стінки судин, а при наявності атеросклеротичної бляшки це збільшення пов'язане з підвищеним ризиком її розриву. У жінок, які до початку досліджень мали серцево-судинну патологію чи субклінічну форму атеросклерозу, що проявлялася збільшенням товщини intima media сонних артерій, використання ЗГТ не впливало на прогресування хвороби [81].

Проведені великі дослідження не дають відповіді на питання: в якому віці слід призначати ЗГТ, як змінюються прояви атеросклерозу після даного лікування, якою має бути доза та форма препарату, чи існують генетичні аспекти, пов'язані з такою терапією?

Прогестини здатні пригнічувати естрогенні рецептори та знижувати безпосередньо чи опосередковано (через прогестинові рецептори) дію естрогенів. У клінічних дослідженнях у жінок в постклімактеричному періоді (The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions [PEPI] Trial) призначений медроксипрогестерону ацетат послаблював пов'язане з дією естрогенів підвищення рівня ХС ЛПВЩ значно більше, ніж мікронізований прогестерон.

Багатьма нерандомізованими дослідженнями доведено більш низьку частоту розвитку ІХС у пацієнок, які приймали естрогени в постменопаузі. Особливо це було помітно при вторинній профілактиці коронарної хвороби. Так, у жінок, які застосовували гормональну терапію, на 35-80% зменшилася кількість ускладнень ІХС.

У дослідженнях «Ініціативи в ім'я здоров'я жінок» (Women's Health Initiative, WHI) і HERS не виявлено ніякої позитивної дії ЗГТ у вторинній профілактиці ІХС [22, 24, 32].

На початку серпня 2003 р. були опубліковані остаточні результати вивчення зв'язку між застосуванням ЗГТ і розвитком ІХС у практично здорових жінок у постменопаузі [46]. У цьому аналізі враховані події, що відбулися протягом всього періоду спостереження (в середньому 5,6 року). Було обстежено 16 608 жінок віком 50-79 років, яких розподілили на дві групи. Одна група пацієнок отримувала кон'юговані естрогени (0,625 мг/доб) та медроксипрогестерону ацетат (2,5 мг/доб), інша – плацебо. Ефективність лікування оцінювали за розвитком гострих коронарних подій (ІМ або смерть від ІХС). Відношення шансів (ВШ) виникнення ІХС при комбінованій гормональній терапії – 1,24. Підвищення ризику було більш вираженим через один рік застосування ЗГТ (ВШ 1,81). Вищий початковий рівень ХС ЛПНЩ асоціювався зі значно підвищеним ризиком ІХС серед жінок, які одержували гормональну терапію. Вищий рівень С-реактивного білка та інших маркерів запалення, а також клінічні характеристики пацієнок достовірно не впливали на підвищення ризику ІХС, пов'язаного із застосуванням ЗГТ. Очевидно, що комбіновану ЗГТ не слід застосовувати з метою попередження серцево-судинних подій. Варто відмітити, що в групі жінок, яким призначали гормональну терапію, достовірно більш вираженим виявилось зниження рівня ХС ЛПНЩ, підвищення ХС ЛПВЩ і зниження вмісту інсуліну в плазмі крові.

На основі проведеного дослідження автори зробили висновок, що зниження ризику кардіоваскулярних подій відсутнє при ЗГТ із використанням комбінації естрогенів з прогестином у перші два роки, включаючи жінок, які розпочали терапію через 10 років після менопаузи [69]. Можливий кардіопротективний ефект у пацієнок, які ініціювали гормональну терапію ближче до менопаузи, проявляється тільки після шести років прийому [69].

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні WELL-HEART брали участь три групи жінок, які знаходились у постклімактеричному періоді зі стенозом принаймні однієї коронарної артерії (226 осіб, середній вік 63,5 року). У першій групі учасниці приймали естрогени, в другій – комбіновані естроген-прогестинові препарати, в третій – плацебо [27]. Усі жінки отримували гіполіпемічні препарати; вміст ХС ЛПНЩ в крові у них підтримувався на рівні не вище 130 мг/дл. Ангіографію зробили повторно через 3,3 року (медіана). У всіх групах в середньому відбулося підвищення ступеня стенозу (на 1,89, 2,18 і 1,24% відповідно), різниця між ними була недостовірною. Кількість хворих із прогресуванням стенозів становила: у групі контролю 41% (плацебо),



у першій групі 58% (естрогенні препарати), у другій – 52% (естроген-прогестиніві препарати) пацієнток. Таким чином, ЗГТ з використанням естрогенних препаратів як ізольовано, так і в комбінації з прогестинівим компонентом ніяк не вплинула на перебіг атеросклерозу коронарних артерій у немолодих жінок з тривалою попередньою менопаузою [27].

Несподіваними виявилися результати дослідження HERS, в якому не було виявлено позитивної дії ЗГТ щодо зниження ризику кардіоваскулярних подій у жінок у більш пізньому періоді з часу настання менопаузи та навіть мало місце збільшення випадків коронарної хвороби у більш ранньому віці [54].

Аналіз показав, що ефективність гормонотерапії є вищою на початку лікування в ранній менопаузі. У жінок старшого віку такий ефект для первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних випадків відсутній, крім того, виявляється тенденція до виникнення побічних ефектів від використання цієї терапії [25, 56].

M.R. Vickers et al. акцентують увагу на тому, що ЗГТ підвищує кардіоваскулярний та тромбоемболічний ризик, якщо її призначають в середньому через 15 років після менопаузи [74]. J. Hsia et al. зазначають, що кон'юговані естрогени не мають протективного ефекту щодо запобігання виникненню ІМ чи кардіоваскулярних подій у загальній популяції жінок у постменопаузі протягом семи років їх використання. Можливо, їхній позитивний вплив проявляється у жінок віком 50-59 років [31].

За даними дослідження T.V. Clarkson et al., вивчення на мавпах ролі ЗГТ для розуміння контроверсійних та диференційних особливостей постменопаузальної гормонотерапії показало низький ефект (або його відсутність) лікування естрогенами, а також те, що застосування комбінованих естроген-прогестинівих препаратів часто підвищує ризик розвитку раку молочної залози (МЗ) [13].

Ще одні результати дослідження WHI стосувалися зв'язку ЗГТ з розвитком інсультів. Абсолютна частота інсультів, переважно ішемічних, виявилася невисокою – 1,8 і 1,3% відповідно в групах ЗГТ і плацебо. Показник ВШ щодо виникнення ішемічного інсульту при ЗГТ становив 1,44, тобто істотне підвищення ризику цього типу інсульту виявилось достовірним. Частота інсультів була вищою у рандомізованих до ЗГТ вікових групах; у всіх категоріях початкового ризику; за наявності чи відсутності гіпертонії; у тих, хто приймав чи не приймав статини, ацетилсаліцилову кислоту. Наявність інших чинників ризику розвитку інсульту (паління, високий АТ, ЦД, підвищення вмісту в крові маркерів запалення, підвищений гематокрит) не змінювала характеру зв'язку ЗГТ з виникненням інсультів.

Застосування комбінованих естроген-прогестинівих препаратів у практично здорових жінок у постменопаузі підвищує ризик ішемічного інсульту.

В іншому дослідженні обстежено 13 122 жінки в постменопаузальному періоді, у яких відсутні в анамнезі великі кардіо- і цереброваскулярні події та пухлини [44]. Із них 57,7% пацієнток ніколи не проходили гормональну терапію.

Результати дослідження свідчать, що у жінок з артеріальною гіпертензією при використанні ЗГТ достовірно підвищується ризик інсульту, а у пацієнток із нормальним рівнем АТ такий ризик відсутній [44]. Іншим дослідженням (19 898 осіб віком старше 45 років) доведено, що ЗГТ має протективний ефект щодо розвитку ІХС, проте достовірно підвищує ризик смерті у жінок з ІХС і ЦД [45].

Ралоксифен – селективний модулятор естрогенних рецепторів – знижує кардіоваскулярний ризик, проте його ефект на серцево-судинні події в жінок не вивчено [6, 77]. В одному з досліджень проаналізовано стан 7705 жінок у постменопаузі з остеопорозом, середній вік яких становив 67 років. Пацієнтки були розподілені на групи залежно від застосування певної дози ралоксифену (60 і 120 мг/доб) та плацебо [6].

Терапія препаратом протягом чотирьох років не впливала на розвиток кардіоваскулярних подій у всій когорті обстежених, але у жінок з потенційно високим ризиком їх виникнення істотно його знижувала [6].

У невеликих пілотних дослідженнях було доведено, що ралоксифен у США вживається для профілактики та лікування остеопорозу в жінок у менопаузі, а також для зниження рівня ХС, фібриногену та гомоцистеїну. У 1998 р. на підставі цих даних було ініційовано дослідження Raloxifene Used for The Heart (RUTH) за участю 10 тис. жінок віком старше 55 років з коронарною хворобою серця чи її ризиком. Одна група учасниць приймала щодня 60 мг ралоксифену, інша – плацебо. За період спостереження (медіана 5,6 року) не було зафіксовано різниці між групами у частоті випадків смерті від ІХС, нефатального ІМ, госпіталізацій з приводу гострого коронарного синдрому.

Показники захворюваності на інвазивний рак МЗ і частоти переломів хребців у групі ралоксифену були набагато нижчими, а захворюваність на венозний тромбоемболізм та фатальний інсульт була вищою.

Автори дослідження, яке спонсорувалося фірмою-виробником, дійшли висновку, що до призначення ралоксифену жінкам в менопаузі необхідно підходити індивідуально, добре зважувати ризик і користь від застосування препарату в кожному конкретному випадку. Подібні дані отримані в дослідженнях Study of Tamoxifen And Raloxifene (STAR). Вивчення ефектів ралоксифену (евісти) у жінок у пременопаузі не



проводилося (<http://www.israelmedicine.ru/breast-cancer/gland-treatment/Raloxifene/>).

Однозначної відповіді на питання щодо доцільності використання ЗГТ з метою профілактики коронарної хвороби у жінок різних вікових груп до цього часу немає.

У рамках WHI було припинено (2002) рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ефективності ЗГТ в первинній профілактиці хронічних хвороб, що тривало понад п'ять років [79]. Це було зумовлено тим, що частота виникнення раку МЗ перевищила передбачений планом поріг для цієї патології. При первинному аналізі у жінок, що застосовували ЗГТ, частота коронарних подій була вищою. Підвищення ризику раку МЗ підтверджено у великому рандомізованому контрольованому (WHI) [12] та масштабному проспективному популяційному [53] дослідженнях. У дослідженні WHI у 16 608 жінок мамографію та клінічне обстеження МЗ виконували до початку прийому гормональних препаратів і щорічно. Оцінювали частоту виявлення раку та його характеристики, а також число аномальних мамограм. У групі ЗГТ у порівнянні з групою плацебо відмічено підвищення частоти випадків раку МЗ (ВШ 1,24;  $p < 0,001$ ) і збільшення випадків інвазивних пухлин (ВШ 1,24;  $p < 0,003$ ). Гістологічно інвазивні пухлини в групі ЗГТ були такими ж, як і в групі плацебо, але більшими за розмірами (в середньому 1,7 та 1,5 см відповідно;  $p = 0,04$ ), виявлялися на більш пізніх стадіях (регіональне розповсюдження і метастази відмічені в 25,4 і 16% випадків відповідно;  $p = 0,04$ ). Через рік кількість жінок з аномальними мамограмами в групі ЗГТ (9,4%) була істотно і достовірно більшою, ніж у групі плацебо (5,4%;  $p < 0,001$ ).

Дослідники вважають, що комбінована ЗГТ може стимулювати ріст ракових пухлин МЗ і утруднювати їхню діагностику [12, 39].

У Великобританії протягом 1966–2001 рр. понад мільйон жінок віком 50–64 роки надавали інформацію про застосування ЗГТ. За ними вели спостереження лікарі та враховували випадки смерті від раку [53].

У жінок, які застосовували ЗГТ на момент включення в дослідження, в порівнянні з тими, хто ніколи не застосовував її, були достовірно вищими ризик розвитку раку МЗ та смерті від нього. Частота виникнення раку була найвищою у тих пацієток, які приймали комбіновані естроген-прогестинові препарати ( $p < 0,0001$ ).

Зв'язок між ЗГТ і раком МЗ не залежав від способу введення естрогенів. Ризик цієї патології підвищувався зі збільшенням тривалості проведення ЗГТ. Застосування комбінованих естроген-прогестинових препаратів протягом

10 років у 1000 жінок призвело до виникнення додаткових 19 випадків раку МЗ.

Обнадійливим є лише той факт, що у пацієток, які припинили прийом ЗГТ до початку дослідження, ризик раку МЗ і смерті від нього був таким же, як і у тих, кому ніколи не застосовували цю терапію.

Дані про смертність від раку МЗ дають змогу точно визначити позицію лікаря загальної практики: до призначення ЗГТ слід підходити дуже зважено; для жінок, які мають проблеми зі здоров'ям, зумовлені менопаузою, необхідно знаходити альтернативні рішення.

На фоні виявлення підвищеної захворюваності на рак МЗ вже не такими істотними видаються досить несподівані результати щодо підвищення ризику деменції [64] та погіршення пізнавальних (когнітивних) функцій [58] у пацієток, які одержували ЗГТ, а також незначний вплив цього лікування на якість життя жінок і вираженість багатьох симптомів менопаузи [26]. На основі обстеження 2808 пацієток віком 65–79 років доведено, що прийом ЗГТ має негативні наслідки стосовно пізнавальної функції, які більш виражені в осіб з нижчою когнітивною функцією до початку лікування [21].

Із настанням менопаузи у жінок протективний ефект ХС ЛПВЩ стає менш вираженим [78]. За даними М.С. Carr et al. [9], пацієтки в постменопаузі мали достовірно вищий рівень ХС ЛПНЩ і загального ХС, ніж жінки в пременопаузі ( $p < 0,05$ ). Множинний регресивний аналіз показав, що підвищення концентрації ХС ЛПНЩ асоціюється з початком менопаузи та змінами рівня ТГ, ХС ЛПВЩ, індексу маси тіла. Підвищення рівня ХС ЛПНЩ та ТГ і зниження ХС ЛПВЩ було більш вираженим протягом перименопаузи, ніж у постменопаузі, коли підвищуються АТ та рівень глюкози [49]. У жінок у пременопаузі ризик-фактори незалежно асоційовані з товщиною інтими сонної артерії, вищим пульсовим тиском, концентрацією ТГ, індексом маси тіла, розміром атеросклеротичної бляшки у курців, вищим рівнем ХС ЛПНЩ та старшим вихідним віком ( $p = 0,050$ ). Субклінічний атеросклероз сонних артерій виявляється у жінок середнього віку [43, 67].

Учені з Тайваня [70] провели дослідження з вивчення змін ліпідного метаболізму в жінок віком 45–54 роки в менопаузі, з яких у пременопаузі було 59 учасниць, в постменопаузі – 224, а в 118 – менструації припинилися спонтанно. Усі жінки мали підвищений рівень загального ХС крові, особливо пацієтки у менопаузі ( $p < 0,001$ ). Рівень ХС ЛПНЩ підвищувався перед і після менопаузи ( $p < 0,01$ ).

Результати дослідження свідчать, що менопауза асоціюється з достовірним підвищенням рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та апопротеїну В (apoB) [70].



Асоціація рівня ХС ЛПНЩ та ароЕ-генотипу не модифікується менопаузальним статусом. Статистично достовірним є лише взаємозв'язок менопаузи та гена *cholesterol ester transfer protein* (СЕТР) із вмістом ХС ЛПВЩ. Зниження рівня ендогенних естрогенів виникає в результаті менопаузи та може незалежно впливати на метаболізм ліпопротеїнів, але не має впливу на певні гени, що його регулюють [11]. Найменші зміни рівня ліпідів спостерігаються в тих жінок, які мали їх вищий вихідний вміст [18].

У клінічних дослідженнях, виконаних з ангіографічною верифікацією діагнозу, у жінок з атеросклерозом коронарних артерій та пацієток, у яких не було змін вінцевих судин, достовірної різниці в концентраціях загального ХС крові не виявлено.

Підвищення рівня загального ХС крові понад 7 ммоль/л достовірно підвищує вірогідність розвитку гострого ІМ у жінок.

За деякими даними, вміст ТГ у жінок із задокументованим діагнозом коронарної хвороби достовірно корелює з вираженістю атеросклерозу вінцевих судин [59]. Величина ХС ЛПВЩ висока і достовірно корелює не тільки з частотою ангіографічного атеросклерозу, але й зі ступенем вираженості та кількістю стенозованих артерій. Цей показник зберігає своє значення як фактор ризику виникнення атеросклерозу у жінок із рівнем ХС < 5,2 ммоль/л. Концентрація ХС ЛПВЩ є первинною детермінантою коронарної хвороби у жінок. Особливо це стосується періоду постменопаузи, коли ліпідний профіль і ризик коронарної хвороби подібні до таких показників у чоловіків відповідного віку.

Зміна способу життя, фізичні вправи, припинення паління розглядаються як ефективні засоби для підвищення рівня ХС ЛПВЩ [20]. Результати проведених досліджень свідчать про те, що ці заходи однаковою мірою є ефективними як у жінок, так і в чоловіків.

Фармакологічні засоби можна використовувати з одночасною зміною способу життя.

У жінок найвищий рівень ХС ЛПВЩ виявлено при застосуванні ніацину, а також його комбінації з фібратами та статинами [20].

У крос-секційному популяційному дослідженні за участю 344 жінок чорної та 474 білої рас віком 35-54 роки був проаналізований взаємозв'язок між менопаузою та рівнем ХС і ХС ЛПВЩ. Серед осіб білої раси концентрація ХС була на 13 мг/дл вищою в постменопаузі в порівнянні з пременопаузальним періодом ( $p < 0,02$ ). У чорношкірих жінок в постменопаузі спостерігався недостовірно вищий рівень ХС [17].

Існують дані дослідження Study of Women's Health Across the Nation жінок віком 47-57 років, що проводилося протягом п'яти років. Усі учасниці були

розподілені на групи: пацієтки в пременопаузі; пацієтки, які вживали кон'юговані естрогени з прогестинном; пацієтки, яким призначали кон'юговані естрогени без прогестину; пацієтки в постменопаузі (менше 5 років), які не проходили ЗГТ.

Жінки, які використовували гормональні препарати, у порівнянні з іншими мали кращий ліпідний профіль.

Побічні ефекти гормонотерапії були зафіксовані у пацієток без ознак атеросклерозу протягом періоду спостереження (підвищення рівня глобуліну, який відповідає за утворення статевих гормонів; збільшена екскреція метаболітів естрогену; підвищений рівень простагландину  $F_{2\alpha}$  [ізопростану] та оксидативного стресу) [49].

В одному з досліджень вивчали частоту генотипів ангіотензинконвертуючих ензимів, концентрації ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ліпопротеїну (а), співвідношення ХС/ХС ЛПВЩ, ароАІ, ароАІІ, ароВ у 134 жінок в менопаузі віком  $49,62 \pm 4,83$  року, які проходили ЗГТ. У них виявлено генотипи DD, ID та II, які проявлялися різними змінами досліджуваних показників. Частота генотипів була різною у всіх жінок у менопаузі. Із найвищою частотою зустрічався ID-генотип (показував проміжний ризик розвитку коронарної хвороби та ІМ). Підвищений ризик розвитку гострого коронарного синдрому поєднувався з вищою частотою DD-генотипу, а нижчий – з II-генотипом [15].

Цікавими, на наш погляд, є результати досліджень, наведені у праці T.L. Bush et al. [7], де було проаналізовано роль і значення ліпопротеїнів для розвитку коронарної хвороби у жінок.

У пацієток з рівнем ХС > 295 мг/дл відмічалася нижча на 60% частота ІМ порівняно з чоловіками з рівнем ХС до 204 мг/дл. При цьому у представниць жіночої статі з рівнем ХС 265 мг/дл коронарна хвороба виникала втричі частіше, ніж у пацієток з нижчою його концентрацією.

У двох американських дослідженнях доведено, що підвищення вмісту ХС ЛПВЩ на 10 мг/дл асоційоване зі зниженням ризику коронарної хвороби у жінок на 42-50%.

Дослідження F.A. Tremollieres et al. [71] стосувалося вивчення взаємозв'язку менопаузи та різних факторів ризику коронарної хвороби у французьких жінок віком 45-65 років. Виявлено, що менопауза асоційована з вищою поширеністю артеріальної гіпертензії та гіперхолестеринемії (ХС > 250 мг/дл, ХС ЛПНЩ > 160 мг/дл). У жінок постменопаузального періоду, яким не призначали гіполіпідемічні препарати, спостерігався достовірно вищий рівень ХС, ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, ТГ та ароВ і нижчий рівень ХС ЛПВЩ, ніж у жінок на початку менопаузи. Однак слід зауважити, що у 52% жінок



у перименопаузі та у 39% – у постменопаузі не виявлено ніяких факторів ризику.

Підвищений АТ, необхідність прийому антигіпертензивних препаратів, паління, гіперглікемія, ЦД, рівень загального ХС і ХС ЛПВЩ – чинники, незалежно асоційовані з кардіоваскулярним ризиком у жінок [57].

Цікавими є дані К.А. Matthews et al. [48] про те, що в жінок білої та чорної рас з рецидивуючою депресією більш виражене прогресування кальцифікації коронарних артерій, ніж у тих, у кого захворювання проявляється епізодично.

Кардіоваскулярні втручання в жінок включають застосування: антитромбоцитарних агентів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), β-адреноблокаторів, холестеринзнижуючих препаратів. Крім того, необхідно здійснювати контроль ЦД, дотримуватися дієти, виконувати фізичні вправи. Однак чимало питань, пов'язаних із лікуванням коронарної хвороби в жінок у постменопаузальному періоді, залишаються відкритими.

У кількох працях ми знайшли дані про дослідження впливу найбільш поширених груп препаратів для лікування ІХС (діуретиків, β-адреноблокаторів, антагоністів кальцію і/чи інгібіторів АПФ) на розвиток раку у жінок [34, 51, 52]. Через шість років після прийому препаратів у 852 пацієнток було діагностовано новий випадок раку і 335 хворих померли від нього. У жінок, яким призначали блокатори кальцієвих каналів, не спостерігалось підвищення ризику певного виду раку порівняно з пацієнтками, які приймали інші препарати. Дослідженням (3706 жінок у постменопаузі та 14 155 – з групи контролю) не підтверджено, що тривале вживання інгібіторів АПФ чи блокаторів кальцієвих каналів підвищує ризик розвитку раку МЗ.

Блокатори кальцієвих каналів і статини часто призначають особам з коронарною хворобою серця, поєднаною з артеріальною гіпертензією і/чи гіперхолестеринемією [42]. Спеціалісти вивчали переваги від призначення комбінованої терапії блокаторами кальцієвих каналів та статинами. Дослідження Japanese Coronary arterial disease (JCAD) включало 13 812 пацієнтів з ангіографічно підтвердженим коронарним стенозом однієї з трьох великих коронар-

них артерій. Його результати свідчать, що вищевказана поєднана терапія не має переваг у купіруванні симптомів хвороби.

Несподівані дані були опубліковані К. Nonjo et al. [30]. Автори звертають увагу на те, що зріст людини корелює з ризиком розвитку крововиливу, але не ІХС.

Невисока статура асоціюється з підвищеним ризиком інсультів незалежно від вікового, соціоекономічного статусу та кардіоваскулярних чинників ризику, але не з ризиком коронарної хвороби в Японії.

G. Galindo Ortego et al. [23] розглядають особливості перебігу серцевої недостатності (одне з найтяжчих ускладнень ІХС) у чоловіків і жінок. Серед 306 229 пацієнтів серцеву недостатність реєстрували в 0,99% випадках; 59% учасників були жінки (середній вік 80 років). При цьому артеріальна гіпертензія становила 67%, ЦД – 30%, гіперліпідемія – 26,5%, ожиріння – 27%, ІХС – 19%, інсульти – 11%, фібриляція передсердь – 31%, хронічні обструктивні захворювання легень – 26%, ниркова недостатність – 12%. Артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія та ожиріння зустрічалися переважно у жінок. Вони частіше приймали діуретики (75%), серцеві глікозиди (22%) та інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів до ангіотензину.

Гістеректомія у жінок віком до 50 років суттєво підвищує ризик коронарної хвороби чи інсульту [33].

Незважаючи на проведені дослідження, присвячені коронарній хворобі у жінок, перед лікарями стоїть чимало невирішених питань. Очевидно, необхідно спрямовувати зусилля на більш детальне охарактеризування особливостей клініки ІХС у жінок; виявляти взаємозв'язок симптомів та функції судин у таких пацієнток [1]; приділяти більше уваги вивченню патофізіології, факторів ризику, механізмів порушення функції коронарних судин у жінок; досліджувати жінок із відчуттям болю у грудній клітці без підтвердженої обструктивної ІХС.

*Список літератури (81 джерело) знаходиться в редакції*

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний інститут раку

Вельмишановні колеги!

Правління Українського науково-медичного товариства онкологів, Національний інститут раку запрошують вас взяти участь у роботі **XII з'їзду онкологів України**, що відбудеться **20-22 вересня 2011 р.** за адресою ТОК «Судак», вул. Леніна, 89, м. Судак, АР Крим.

З'їзд включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2011 році (поз. 5, стр. 4), затвердженого МОЗ України та НАМН України.

Основні питання з'їзду

- Епідеміологія злоякісних новоутворень та організація протиракової боротьби
- Експериментальна онкологія
- Злоякісні новоутворення голови, шиї та лор-органів
- Сучасні аспекти діагностики, лікування та профілактики раку грудної залози
- Торакальна онкологія: сучасні методи діагностики, лікування та профілактики пухлин органів грудної порожнини
- Абдомінальна онкологія: сучасний підхід до діагностики, лікування та профілактики злоякісних пухлин шлунка, підшлункової залози та печінки; онкопроктологія
- Онкогінекологія: актуальні методи діагностики лікування і профілактики раку шийки матки, ендометрія, зовнішніх статевих органів, піхви, злоякісних пухлин яєчника, сарком жіночих статевих органів
- Онкогематологія
- Хіміотерапія солідних пухлин, її ускладнення та терапія супроводу
- Діагностика, лікування та профілактика новоутворень опорно-рухового апарату та шкіри
- Злоякісні новоутворення у дітей
- Сучасні методи морфологічного та генетичного типування пухлин різного походження та локалізації; способи об'єктивної оцінки злоякісного потенціалу пухлин
- Радіонуклідна діагностика онкологічних захворювань, клінічні та теоретичні аспекти радіонуклідної терапії онкологічних захворювань
- Актуальні питання променевої діагностики онкологічних захворювань внутрішніх органів, судин та м'яких тканин, інноваційні технології в УЗД онкологічних захворювань
- Сучасний стан променевої терапії онкологічних захворювань
- Первинна профілактика злоякісних новоутворень
- Реабілітація онкохворих
- Оптимальні принципи цитологічної діагностики і нові підходи у визначенні ступеня злоякісності пухлин
- Сучасний підхід до діагностики, лікування та профілактики онкоурологічних захворювань
- Актуальні питання анестезії, інтенсивної терапії та знеболення в онкології.

Реєстраційний внесок – 400-1200 грн.

Довідки за тел.: (044) 257-10-61,

факс: (044) 257-60-68

або на сайті: [www.oncocongress.com.ua](http://www.oncocongress.com.ua)

Із організаційних питань та оплати участі звертатися: Анастасія Межевич, відповідальна особа компанії «Аданіт-Сервіс», тел.: (067) 442-69-60.

Оргкомітет

Із більш детальною інформацією (у т.ч. з програмою заходу перед початком роботи з'їзду) можна ознайомитися на сайті: [www.mazg.com.ua](http://www.mazg.com.ua)





### Плацентарная недостаточность

Филиппов О.С. – МЕДпресс-информ, 2009. – 160 с.



В книге рассмотрены вопросы, связанные с нарушениями физиологического взаимодействия в системе мать-плацента-плод, методы их профилактики, прогнозирования, диагностики и принципы коррекции с учетом современных достижений медицины. Представлены

результаты собственных исследований. Эффективность описанных методик интерпретирована с позиции доказательной медицины. Рекомендации, используемые в издании, основываются на данных различных источников, таких как мнение экспертов, несистематический и систематический обзоры литературы, в т.ч. Кокрановская база данных. Обоснованность и эффективность данного руководства обусловлены достаточной степенью согласованности представленных элементов медицинской помощи с доступным научным доказательством и суждениями ведущих специалистов. Издание может стать настольной книгой для акушеров-гинекологов, неонатологов и врачей ультразвуковой диагностики.

### Бесплодие и возраст: пути решения проблемы

Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. – МЕДпресс-информ, 2010. – 208 с.

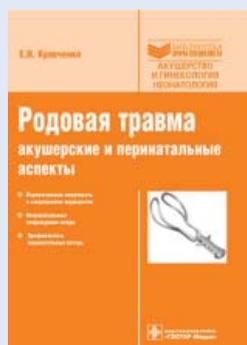


Издание посвящено основам лечения бесплодия у женщин, находящихся в позднем репродуктивном возрасте. Рассматриваются физиология репродуктивной функции в период ее угасания и медико-социальные аспекты этой проблемы. Книга содержит сведения об особенностях лечения

бесплодия, в т.ч. на фоне таких заболеваний, как миома матки и генитальный эндометриоз, а также о программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин позднего репродуктивного возраста, о принципах ведения таких пациенток во время беременности и родов. Отдельная глава посвящена новым клеточным технологиям в репродуктивной медицине. Книга предназначена для акушеров-гинекологов, врачей общей практики, а также студентов старших курсов медицинских вузов.

### Родовая травма: акушерские и перинатальные аспекты

Кравченко Е.Н. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 240 с.



Руководство посвящено проблеме родовой травмы. Представлена информация о динамике родовой травмы, приведен обзор данных литературы по этой теме. Рассмотрены удельный вес родовой травмы в структуре перинатальной заболеваемости и перинатальной смертности новорожденных; факторы, способствующие формированию этой патологии; ошибки в акушерской практике. Описаны возможные осложнения беременности и родов, особенности морфологического субстрата и изменений в плаценте при родовых повреждениях у детей. Приведены сведения об исходе родов для новорожденного. Показана возможность моделирования прогноза интранатальных повреждений плода. Особое внимание уделено некоторым проблемам течения и ведения родов, принципам профилактики возможных осложнений. Издание ориентировано на акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров и врачей общей практики.

Описание содержания книги, включая упоминание о моделировании прогноза интранатальных повреждений плода.

### Патология пуповины: руководство

Гагаев Ч.Г. / Под ред. В.Е. Радзинского. – ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 196 с.



В издании впервые представлена всеобъемлющая классификация-номенклатура патологических состояний пуповины, включающая как все виды анатомических девиаций, так и варианты аномальной локализации. Подробно описаны аспекты строения, функций, эпидемиологии, антенатальной и

послеродовой диагностики; клиническое значение обнаружения различных вариантов патологии пуповины. Даны и уточнены рекомендации по ведению беременности, родов и неонатального периода при выявлении отдельных вариантов патологии пуповины. Руководство может стать настольной книгой для акушеров-гинекологов, неонатологов, врачей ультразвуковой диагностики.



# Гендерспецифические особенности боли

М.О. Арефьева, В.Н. Халтагарова, к.мед.н.; И.В. Шимелис, к.мед.н.

Кафедра физической реабилитации и спортивной медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Л.В. Мартынюк, поликлиника № 3 Святошинского района, г. Киев

По сравнению с мужчинами женщины чаще страдают заболеваниями, сопровождающимися длительным болевым синдромом, а также отмечают существенно большую восприимчивость к экспериментально индуцированной боли. Хотя гендерно обусловленные различия анальгетической способности активно изучаются в течение последних 15 лет, полученные результаты оказываются недостаточно убедительными, а порой и противоречивыми. Традиционно, однако ошибочно считается, что именно сила воздействия стимула ассоциируется со степенью восприятия боли. Вместе с тем не учитываются существующие литературные данные об индивидуальных различиях в восприятии и терпимости боли (рис. 1). Авторы книги Bonica's Management of Pain [1] полагают, что восприимчивость и терпимость боли определяются не одним фактором, а целым комплексом индивидуально обусловленных особенностей, основными из которых наряду с полом являются расовая/этническая принадлежность и наследственность. Также нельзя не учитывать влияние окружающей среды.

Что касается этнических особенностей, то в исследованиях у афроамериканцев и латиноамериканцев чаще, чем у белых, отмечены состояния и заболевания, сопровождающиеся длительным болевым синдромом, и связанные с этим ограничения возможностей [2]. Именно эти меньшинства обладают более высокой восприимчивостью к экспериментальной боли. Выявленные в исследованиях различия объясняются влиянием множества биопсихосоциальных механизмов.

Заслуживают внимания исследования по оценке особенностей взаимодействия между полом и генетическими факторами. Например, семейный анамнез боли (заболевание, сопровождающееся болевым синдромом, восприимчивость к боли в эксперименте) был более выражен именно у женщин по сравнению с мужчинами [3]. Данные особенности могут быть объяснены как генетическими факторами, так и влиянием окружающей среды. Множество прямых доказательств были получены из широкомасштабного исследования близнецов, в котором наследуемость боли в области шеи была существенно выше среди женщин, чем среди мужчин (51 и 33% соответственно).

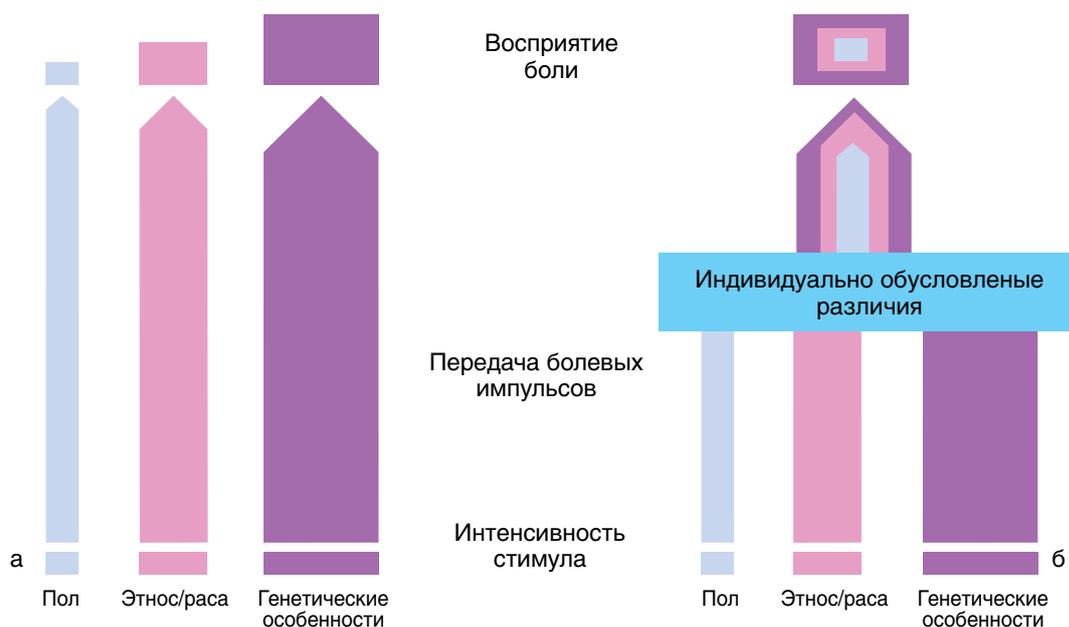


Рис 1. Схематическое изображение относительно небольшой связи между интенсивностью (а) болевого стимула и восприимчивостью (б) к боли [1]



Исследованиями J.S. Mogil et al. (2005) были идентифицированы ранее неизвестные половозависимые генетические ассоциации, такие как ген рецептора меланокортина-1 (MC1R), который обуславливает развитие анальгетического ответа (аналгезию) на введение агониста каппа-опиоидных рецепторов только у мышей-самок в отличие от самцов. Говоря об опиоидных рецепторах, необходимо отметить следующее. Несмотря на то что эти структуры локализованы в одной и той же области головного мозга как у мужчин, так и у женщин, именно для лиц мужского пола характерна более высокая степень устойчивости к боли.

Планируя исследования, направленные на выяснение причин более высокой восприимчивости женщин к экспериментально индуцированной боли, ученые рассчитывают найти объяснения повышенной их склонности к различным болевым состояниям. Детально анализируя множество показателей в эксперименте, который состоял из 16 эпизодов воздействия болевого агента на пальцы рук у 50 добровольцев обоих полов, исследователи пришли к следующим выводам (Esseri D.V. et al., 2007). Женщины в сравнении с мужчинами отмечали более высокую интенсивность боли как непосредственно в момент воздействия болевого раздражителя, так и по его окончании. Это объясняется тем, что центр восприятия боли у лиц женского пола характеризуется более высокой активностью. При воздействии болевого агента у мужчин в большей степени активируется правая часть миндалевидного тела, которая соотносится с участками мозга, связанными с внешней средой. У женщин ощущение боли приводит к активации преимущественно левой части миндалевидного тела, связанной с областями мозга, ассоциированными с регуляцией внутренних функций (рис. 2).

Исследователи из Великобритании и Японии под руководством профессора Касим Азиза (Вингейтский институт нейрогастроэнтерологии, Лондонский университет королевы Марии, 2011) сообщили, что во время подготовки к воздействию болевого агента в эксперименте у женщин в большей степени активировались области мозга, отве-

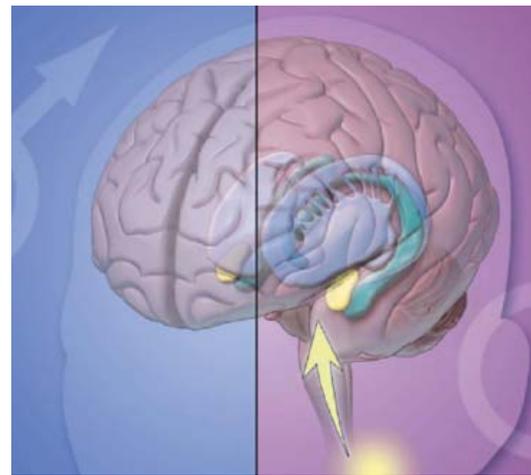


Рис. 2. Разница в восприятии боли у мужчин и женщин, обусловленная особенностями миндалевидного тела (Esseri D.V. et al., 2007)

чающие за подготовку и планирование действий, направленных на избежание боли. У мужчин, в свою очередь, преобладал страх.

Наряду с физиологическими особенностями, немаловажную роль играют и психологические факторы, обусловленные влиянием генетических, социальных и гормональных особенностей. Практически это выражается в том, что у женщин одобряется, а у мужчин, наоборот, не поощряется выражение эмоций, равнозначных интенсивности болевого ощущения. Недавно проведенный метаанализ показал, что в отличие от мужчин женщины чаще сообщают о боли и соответственно чаще обращаются за медицинской помощью [1]. Исследователи предполагают, что эта разница в реагировании на боль обусловлена в большей степени эволюционной способностью к выживанию, нежели «женской слабостью». Отмечено, что мужчины с ярко выраженной маскулинностью обладают большей толерантностью к боли.

Гендерные отличия в распространенности наиболее часто встречающихся состояний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, представлены в таблице.

Результаты обследования свидетельствуют, что женщины чаще отмечают сочетание нескольких

Таблица. Гендерные отличия в распространенности наиболее часто встречаемых состояний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом (Ballantyne J.C., Fishman S.M., Rathmel J.P., 2010)\*

Состояние	Общая распространенность, %	Отношение страдающих женщин и мужчин
Артриты	21,6	1,4-1,6:1
Боль в нижней части спины	4-33	1,2:1
Головная боль вследствие мигрени	12-20	2-3:1
Синдром раздраженного кишечника	15-20	1,5:1
Хроническая распространенная боль	10,6-13	1,5-2:1
Хроническая головная боль напряжения	2-5	2:1
Синдром височно-нижнечелюстного сустава	4-12	2:1
Фибромиалгия	2-4	6:1

\* Необходимо учитывать, что данные соотношения могут изменяться с возрастом.



болевых синдромов, а половые различия в преобладании конкретных состояний, сопровождающихся хронической болью, максимально выражены в среднем возрасте [4, 5]. Кроме того, по сравнению с мужчинами женщины чаще сообщают о связанных с болью ограничениях возможностей и развитии других нарушений, а также о более частом приеме анальгетиков (Isacson D., Bingefors K., 2002). В то же время доказано, что у пациентов мужского пола частота развития ограничений в движении (подвижности) вследствие боли в нижней части спины выше, чем у женщин [6].

### **Влияние половых гормонов на боль**

Гендерные различия болевых ощущений обусловленные половыми гормонами, постоянно вызывают большой интерес, хотя количество исследований по данной проблеме весьма ограничено. Известно, что половые стероиды, в т.ч. эстрогены, прогестерон и тестостерон, оказывают различные эффекты на периферический и центральный отделы нервной системы. У женщин уровень гормонов значительно колеблется в течение всей жизни: изменения во время менструального цикла, беременности и после менопаузы [2]. У мужчин же гормональные колебания выражены гораздо слабее: отмечается изменение концентрации половых стероидов в пре- и постпубертате, а также некоторое снижение уровня тестостерона с возрастом.

Ряд полученных данных свидетельствует о гормональном влиянии на многие патологические состояния, сопровождающиеся болевым синдромом [3, 7].

Согласно результатам одного из исследований, гендерные различия в болевых синдромах находятся в тесной взаимосвязи с изменениями концентрации половых гормонов. Например, у девочек и мальчиков препубертатного возраста распространенность мигрени одинакова, однако с наступлением половой зрелости частота этого заболевания в три раза выше у женщин по сравнению с мужчинами – 18 против 6% (Lipton R.B. et al., 2001). Аналогичные особенности были отмечены и в отношении темпоромандибулярного синдрома (LeResche L., 1997) и других заболеваний, сопровождающихся болью. Еще одно обсервационное исследование показало, что тяжесть симптомов таких состояний, как головная боль напряжения, фибромиалгия и синдром раздраженного кишечника зависят от фазы менструального цикла [2]. При этом авторы отмечают все же некоторую неоднозначность полученных результатов.

Вторая группа доказательств в пользу гормональной зависимости болевых ощущений представлена в обзоре, проведенном J.D. Greenspan et al. (2007). При беременности и в послеродовом периоде изменяются частота развития и тяжесть

течения состояний, сопровождающихся болевым синдромом, таких как мигрень и темпоромандибулярный синдром

И, наконец, исследования, проведенные у транссексуалов, получающих гормональную терапию, продемонстрировали большую распространенность хронической боли у пациентов-мужчин, изменивших пол на женский и получающих эстрадиол/антиандрогены, нежели у пациентов-мужчин изначально женского пола, которым вводили тестостерон [8]. Таким образом, в совокупности эти исследования предоставляют доказательства очевидного влияния половых гормонов на частоту и выраженность состояний, сопровождающихся болью. При этом доказанным является то, что и назначение, и отмена эстрогенов ассоциируются с повышенным риском развития болевого синдрома. Это объясняется тем, что эстрогены могут модулировать функцию нервной, иммунной, костной и сердечно-сосудистой систем. Результаты исследований показали, что эстрогенам свойственны как про-, так и антиноцицептивный эффекты (Craft R.M., 2007).

Что же касается изменений в восприятии боли в течение менструального цикла, то по данным метаанализа был сделан вывод, что болевой порог, как правило, выше в течение фолликулярной фазы менструального цикла (когда уровни эстрадиола и прогестерона изменяются от низкого до умеренного) по сравнению с перименструальной фазой цикла (более низкие уровни этих гормонов) [9]. При этом разница в восприятии боли на протяжении всего цикла не была существенной. В ряде других исследований отмечены противоречивые результаты (Oshima et al, 2002; Soderberg K. et al., 2006; R.B. Fillingim et al., 2009).

До сих пор механизмы, посредством которых половые гормоны оказывают влияние на восприятие боли, остаются недостаточно изученными. В этой связи R.B. Fillingim [2] и его коллеги предлагают рассматривать данную проблему, учитывая влияние половых стероидов на центральную и периферическую нервную систему.

### **Влияние половых гормонов на центральную и периферическую нервную систему**

Периферические эффекты половых гормонов включают их влияние как на патофизиологические процессы развития болезни, так и на механизмы, ассоциированные с болью. Склонность к развитию выраженной воспалительной реакции у женщин может способствовать повышению риска развития у них воспалительных аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие коллагенозы, остеоартроз [10]. Эффекты, оказываемые эстрогенами на воспалительные процессы, многогранны и зависят от уровня этих гормонов,



характера и длительности воспалительного процесса и ряда других факторов (Straub R.H., 2007; Woolf C.J., 2007). Например, высокий уровень эстрогенов в крови угнетает активность воспалительных процессов, в то время как более низкий уровень либо не влияет, либо иногда оказывает провоспалительный эффект [10]. Половые гормоны могут влиять несколькими путями на ЦНС, включая воздействие на эндогенную опиоидную систему, дофаминергическую и серотонинергическую активность и другие звенья системы ноцицепции. В ряде исследований были определены половые различия в содержании нейротрансмиттеров, связывании их с рецепторами и реагировании на введение лекарственных препаратов, действие которых опосредованно через эти системы [2]. Учеными высказано предположение, что дисфункция дофаминергической нейротрансмиссии может способствовать проявлению клинической симптоматики фибромиалгии (генерализованной гипералгезии, хронической распространенной боли), которая в большей степени характерна для женщин. P.V. Wood et al. (2007), проводившие данное исследование, пришли к выводу, что при разработке лекарственных средств для лечения фибромиалгии особое внимание следует сосредоточить на дофамине. Эта перспективная в научном плане гипотеза нуждается в дальнейшем уточнении и проведении дополнительных исследований для выяснения роли дофамина и других систем в гендерных различиях боли.

### Лечение болевого синдрома

На сегодняшний день касательно гендерной разницы в ответе на лечение болевого синдрома известны результаты следующих исследований. Так, при хирургических вмешательствах с применением общей анестезии женщины нуждались в меньшем количестве опиоидных лекарственных препаратов в послеоперационном периоде по сравнению с мужчинами (Bisgaard T., Klarskov B., 2001). В других исследованиях с применением морфина в челюстно-лицевой хирургии и у пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом на фоне рака, гендерная разница при использовании этого препарата не выявлена. При проведении сравнительного анализа эффективности применения анальгетиков в отделениях скорой помощи обнаружено следующее. При введении буторфанола по сравнению с морфином у женщин отмечен лучший эффект в уменьшении боли травматического генеза (у мужчин выявлено абсолютно противоположное действие данных препаратов). К сожалению, в отношении лекарственных средств других групп, применяющихся с целью анальгезии, широкомасштабные исследования с учетом гендерной разницы не проводились.

Учитывая то, что наиболее распространенными состояниями, связанными с наличием хро-

нической боли, являются заболевания опорно-двигательного аппарата (табл.), выбор препаратов для уменьшения воспалительного и болевого синдромов является одним из актуальных вопросов современной медицины. Боль в суставах и позвоночнике – вторая после острых респираторных заболеваний причина нетрудоспособности населения. Именно при этих состояниях, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, необходим длительный, а в некоторых случаях постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Как уже говорилось выше, согласно современным научным представлениям, гормоны яичников оказывают различное влияние на процессы воспаления, аффективные состояния, реакции на стресс, системы ноцицепции и афферентные сенсорные системы, что в свою очередь повышает или снижает степень выраженности болевого ощущения. Именно влиянием эстрогенов объясняют повышенный риск развития коллагенозов у женщин – ревматоидного артрита, системной красной волчанки и др. Согласно статистике, большинство состояний, сопровождающихся болевыми ощущениями у женщин, также обусловлены артритом (чаще коленного сустава) или болью в нижней части спины (табл.). Учитывая, что при всех вышеописанных патологиях показано назначение НПВП, при выборе конкретного препарата наряду с высокой эффективностью жизненно важным критерием является доказанная безопасность конкретного лекарственного средства.

Противовоспалительное и анальгезирующее действие НПВП обусловлено угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, принимающего участие в метаболизме арахидоновой кислоты на пути ее превращения в простагландины. Кроме того, вышеуказанное действие НПВП связано с угнетением активации и хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов и уменьшением продукции токсических окисленных радикалов в активированных нейтрофильных гранулоцитах. Существуют две изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В зависимости от селективности относительно различных форм ЦОГ была принята следующая классификация НПВП (Frolish J., 1997):

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 – низкие дозы ацетилсалициловой кислоты;
- неселективные ингибиторы ЦОГ – индометацин, диклофенак, парацетамол, ибупрофен и др.;
- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 – нимесулид, мелоксикам, этодолак и др.;
- высокоселективные (специфические) ингибиторы ЦОГ-2 – целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб и др.

Разнообразной направленностью биологического действия НПВП объясняется не только







их противовоспалительное действие, но и широкий спектр возможных нежелательных явлений, развивающихся на фоне их приема. Наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные нарушения, которые могут проявляться диспепсией, развитием эрозивного гастрита и дуоденита, образованием язв и их прободением, желудочно-кишечными кровотечениями. Именно с угнетением ЦОГ-1 связаны побочные реакции, наблюдающиеся при приеме НПВП. При этом частота НПВП-ассоциированных желудочно-кишечных осложнений коррелирует с возрастом больных, сопутствующими заболеваниями, характером принимаемой терапии (Бадокин В.В., 2010). Для минимизации риска диспепсии, вызываемой НПВП, их следует назначать в минимально эффективной дозе, принимать во время или сразу после еды. Пациентам с факторами риска со стороны пищеварительной системы перед началом фармакотерапии НПВП показано проведение эндоскопического исследования (Викторов А.П., 2008). Кроме того, одним из важнейших аспектов безопасности длительной терапии НПВП является дополнительное назначение лекарственных средств из группы ингибиторов протонной помпы: омепразола, пантопразола, лансопразола и др.

Первым представителем группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 на мировом фармацевтическом рынке является мелоксикам (Мовалис). Применение этого препарата в клинической практике с 1995 г. позволило к 2001 г. четко определить диапазон фармакотерапевтического спектра мелоксикама:

- острое и хроническое воспаление с болевым синдромом мышц и суставов;
- остеоартроз с синовитом и без в стадии стабильной ремиссии;
- ревматоидный артрит;
- болезнь Бехтерева;
- боль в нижней части спины [11].

Следует отметить, что сегодня, кроме заболеваний опорно-двигательного аппарата, спектр применения НПВП как у мужчин, так и у женщин значительно расширился. Более 80% врачей различных специальностей (ревматологи, ортопеды, травматологи, гинекологи, урологи, терапевты, хирурги, онкологи, невропатологи) в своей работе чаще всего используют НПВП и анальгетики. К таким лекарственным средствам относится и Мовалис, опыт клинического применения которого в Украине насчитывает более 15 лет.

В течение последних нескольких лет появились публикации относительно успешного применения в гинекологической практике НПВП, в т.ч. и мелоксикама. Так, в исследовании Е.С. Акарачковой и И.А. Захаровой изучались эффективность и безопасность применения Мовалиса в форме свечей в комплексной терапии пациенток с болевым синдромом в малом тазу [12]. Больным в зависимости от группы проводили ком-

плексное специфическое лечение, а в качестве обезболивающего и противовоспалительного препарата назначали Мовалис в форме ректальных свечей 10-дневным курсом терапии. В исследовании вошли женщины с диагнозами: состояние после хирургических вмешательств на органах малого таза, овуляторный синдром, дисменорея. Больным дисменореей, у которых боль возникала в первые дни менструаций, Мовалис в комплексной терапии назначали за 3-5 дней до менструации и во время нее. Авторы отмечают, что включение мелоксикама в состав комплексного лечения способствовало полной редукции болевого синдрома у всех категорий исследуемых. Интересен тот факт, что уменьшение боли более чем на 50% (т.е. больше чем в 2 раза) раньше всего отмечалось у пациенток с дисменореей. У них уже со 2-го дня лечения боль уменьшилась на 77%. Снижение интенсивности болевых ощущений в 2 раза и больше, начиная с 5-го дня, отмечали женщины с болевым синдромом после хирургических вмешательств на органах малого таза и с овуляторным синдромом; при наличии двустороннего сальпингоофорита – с 6-го дня.

По мнению В.А. Лебедева и др. [13], назначение пациенткам с первичной дисменореей НПВП является патогенетически оправданным. Автор подчеркивает, что НПВП особенно следует назначать молодым женщинам, не желающим пользоваться пероральными гормональными контрацептивами для лечения первичной дисменореи, и в тех случаях, когда эти лекарственные средства противопоказаны. Блокируя синтез простагландинов, препараты действуют на основной механизм возникновения боли. Как показали исследования, целесообразность их применения в течение первых 48-72 ч от начала менструации определяется тем, что простагландины выделяются в менструальную жидкость в максимальных количествах в первые 48 ч менструации. Общепринято назначение данных препаратов за 2-3 дня до появления болезненных симптомов (профилактическая схема) либо при появлении боли (симптоматическая схема). Длительность приема препарата с целью лечения дисменореи обычно не превышает 7 сут. Как и в предыдущем исследовании, клиницисты не выявили аллергических реакций и побочных эффектов в процессе терапии препаратом Мовалис.

Возвращаясь к проблеме гендерной разницы в отношении как восприимчивости, так и переносимости боли следует подчеркнуть, что логичным продолжением данной тематики является возможность прогнозирования различной выраженности ответа на проводимую терапию и частоту развития побочных реакций. С этих позиций новые перспективы открывает так называемая генетическая паспортизация населения как абсолютно новая технология профилактики и реабилитации в медицине (Третьяков В. и



соавт., 2008). Генетический паспорт человека – это совокупность данных о присутствии в геноме индивидуума определенных точечных изменений (полиморфизмов, мутаций) или сипов (single nucleotide polymorphism). Использование диагностических методов, основанных на анализе генетических маркеров, позволяет осуществлять не только раннюю диагностику заболевания, но и назначить адекватную терапию (конкретный препарат в дозе, соответствующей генетическим особенностям пациента). Благодаря генодиагностике в несколько раз сокращается время подбора препаратов и определения их дозировки, появляется возможность назначения более эффективных схем лечения. Именно такой подход позволит значительно снизить частоту осложнений, связанных с неблагоприятными лекарственными реакциями [14]. В этом отношении показательны фармакогеномные исследования варфарина – антикоагулянта непрямого действия. Генетический полиморфизм цитохрома P<sub>450</sub> (изоформы CYP2C9) обуславливает необходимость снижения дозы варфарина у носителей аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3; таких людей в российской популяции не менее 18%. В отношении лекарственных средств группы НПВП доказано, что при наличии у пациента CYP2C9\*3 необходимо также снижать дозу диклофенака и ибупрофена.

Специалисты университета McGill (Монреаль, Канада), изучающие психологические и неврологические особенности восприятия и переносимости боли на мышцах, использовали в своих исследованиях междисциплинарный подход на основе генетического картирования. По мнению руководителя исследовательской группы профессора J. Mogil (2011), полученные результаты позволяют предположить появление в ближайшем будущем гендерспецифических болеутоляющих таблеток голубого и розового цвета соответственно.

#### Литература

1. Ballantyne J.C., Fishman S.M., Rathmell J.P. *Bonica's Management of Pain*. – 2009. – 2064 p.
2. <http://www.libraryindex.com/pages/2921/Health-HEALTH-CARE.html>
3. Fillingim R.B. Sex-related influences on pain: a review of mechanisms and clinical implications // *Rehabilitation Psychology*. – 2003. – Vol 48(3). – P. 165-174.
4. Riley J.L., Gilbert G.H., Heft M.W. Orofacial pain symptom prevalence: selective sex differences in the elderly? // *Pain*. – 1998. – № 76. – P. 97-104.
5. Verhaak P.F., Kerssens J.J., Dekker J., Sorbi M.J., Bensing J.M. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature // *Pain*. – 1998. – № 77. – P. 231-9.
6. Kostova V., Koleva M. Back disorders (low back pain, cervicobrachial and lumbosacral radicular syndromes) and some related risk factors // *J Neurol Sci*. – 2001. – Vol 15, № 192. – P. 17-25.
7. Greenspan J.D., Craft R.M., LeResche L. et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report // *Pain*. – 2007. – № 132. – P. 26-45.
8. Aloisi A.M., Bachiocco V., Costantino A., Stefani R., Ceccarelli I., Bertaccini A. et al. Crosssex hormone administration changes pain in transsexual women and men. // *Pain*. – 2007. – № 132 (Suppl 1). – P. 60-7.
9. Riley J.L.I., Robinson M.E., Wise E.A., Price D.D. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle // *Pain*. – 1999. – № 81. – P. 225-35.
10. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation // *Endocr. Rev*. – 2007. – № 28. – P. 521-74.
11. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2009. – № 3. – С. 78-82
12. Акарачкова Е.С., Захарова И.А. Оценка эффективности мовалиса (ректальные свечи) при болевом синдроме в малом тазу у женщин в амбулаторной гинекологической практике // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 9, № 7-8. – С. 265-270.
13. В.А. Лебедев, П.В. Буданов, В.М. Пашков *Современные подходы к лечению первичной дисменореи* // *Трудный пациент* – 2008. – № 1.
14. Третьяков В., Генерозов Э., Громова О. и др. Генетическая паспортизация населения – новая технология профилактики и реабилитации в медицине // *Эстетическая медицина*. – 2008. – Т. 7, № 2.

□

# МАГНЕ-В<sub>6</sub>

Магнійвмісний препарат  
№ 1 в Україні<sup>1</sup>

Згідно з наявними даними, дефіцит Mg<sup>++</sup> мають:

- 63% жінок із синдромом передменструального напруження<sup>2</sup>;
- 40% жінок, які використовують гормональні контрацептиви<sup>2</sup>;
- 80% вагітних жінок<sup>3</sup>.

МАГНЕ-В<sub>6</sub>  
нормалізує вміст магнію в організмі<sup>2</sup>  
та усуває симптоми його дефіциту:

- нервозність;
- дратівливість;
- слабку тривогу;
- минущу втому;
- невелике порушення сну.



3–4 таблетки, поділені  
на 2–3 прийоми в день<sup>4</sup>  
(під час їжі, запиваючи склянкою води)



6–8 таблеток, поділених  
на 2–3 прийоми в день<sup>4</sup>  
(під час їжі, запиваючи великою  
кількістю води)



3–4 ампули, поділені  
на 2–3 прийоми в день<sup>4</sup>  
(під час їжі, розчинивши в ½ склянки води)

<sup>1</sup> Моріон, МАТ, березень 2011.

<sup>2</sup> Громова О. А. «Магній и пиридоксин»: основы знаний. Обучающие программы ЮНЕСКО, Москва, 2006. — С.176.

<sup>3</sup> Мелліна І. М., Павловська Т. Л. та ін. Досвід використання Магне-В<sub>6</sub> в акушерській практиці. // Акушерство та гінекологія. — 2002, № 2. — С.119–123.

<sup>4</sup> Інструкції до медичного застосування препаратів Магне-В<sub>6</sub>, Магне-В<sub>6</sub> преміум.



# Появление новых препаратов ГК — это возможность повышения доступности метода

Л.Д. Захурдаева, кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика

**П**рием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) является удобным, надежным, популярным и доступным методом контрацепции. Согласно данным ВОЗ, этим методом ежегодно пользуются приблизительно 100 млн женщин во всем мире.

Использование КОК дает возможность планирования желанной беременности, кроме того, при приеме этих средств отмечается ряд лечебных и профилактических эффектов. Вместе с тем существует множество проблем и нерешенных вопросов, которые препятствуют широкому распространению КОК: медицинские, финансовые и культурные ограничения, а также существующие побочные эффекты от их применения.

С целью решения данных вопросов исследователями используются различные подходы, а именно:

- снижение дозы стероидных гормонов, входящих в состав КОК;
- синтез новых стероидных гормонов;
- новые формулы и режимы применения КОК;
- выбор назначаемого контрацептивного препарата с учетом индивидуальных конституциональных особенностей организма пациентки.

**Доступность препаратов КОК является одним из главных факторов повышения приверженности женщин к данному методу контрацепции и, как следствие, сохранения репродуктивного здоровья как отдельной пациентки, так и нации в целом.**

Согласно рекомендациям ВОЗ, женщина должна получать оптимальное лекарственное средство, которое имеет идентичную биоэквивалентность по отношению к другим аналогичным препаратам и является более доступным по цене. Если оценивать такой критерий, как соотношение стоимость/эффективность, наиболее оптимальными являются препараты компании «Рихтер Геден» (Венгрия) — Линдинет 20, Линдинет 30, Новинет, Регулон. Все они содержат минимальное количество гормонов, имеют высокий профиль эффективности и безопасности. Благодаря тому что Линдинет, Новинет и Регулон обладают

этимися качествами, они доступны для женщин с различным уровнем доходов.

Ученые ежегодно разрабатывают новые оральные контрацептивы, расширяется группа прогестинов, входящих в состав КОК. Все это дает возможность врачу индивидуально подобрать препараты гормональной контрацепции (ГК) с учетом особенностей эндокринного, биохимического, гормонального, соматического статусов пациентки в зависимости от ее конституционального типа (Жук С.И., 2008).

Для женщин с эндоморфным конституциональным типом мы предлагаем использование препаратов Линдинет 20 и Линдинет 30, состав которых представлен 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) + 75 мкг гестодена, 30 мкг ЭЭ + 75 мкг гестодена соответственно. Для женщин с мезоморфным конституциональным типом мы рекомендуем препарат Регулон, в состав которого входит 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела. Для женщин с эктоморфным конституциональным типом предпочтительнее использование препарата Новинет (20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела).

Гестоден, входящий в состав препаратов Линдинет 20 и Линдинет 30, обладает 100% биодоступностью, метаболической нейтральностью, антиэстрогенным и мягким антиминералокортикоидным эффектами. Именно поэтому эти препараты подходят для женщин, у которых конституциональный тип сформировался преимущественно под влиянием эстрогенов (эндоморфный тип). Однако при избытке эндогенных эстрогенов у некоторых пациенток могут появляться симптомы, связанные с задержкой жидкости в организме (мастодиния, масталгия, предменструальный синдром (ПМС)). Это объясняется тем, что экзогенные эстрогены стимулируют выработку ангиотензиногена, повышая тем самым уровень ренина и ангиотензина II, которые в свою очередь стимулируют выработку альдостерона в коре надпочечников. Посредством этого косвенного воздействия эстрогены способствуют задержке натрия, потере калия и как следствие — задержке воды. Выработка альдостерона в



организме регулируется главным образом ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) (схема 1).

Все перечисленные выше неприятные эффекты можно устранить с помощью дроспиренона – гестагена нового поколения с антиминералокортикоидной активностью. Таким женщинам можно рекомендовать с контрацептивной (а в некоторых случаях и с лечебной) целью препарат Мидиана (схема 2).

Мидиана – низкодозированный КОК, который содержит 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона.

Клиническая фармакодинамика дроспиренона была изучена *in vitro* и *in vivo* в эксперименте, а также

в исследовании у здоровых женщин репродуктивного возраста [1-3]. Дроспиренон – это производное спиролактона (схема 3).

Доказано, что дроспиренон по способности связываться с рецепторами к различным стероидным гормонам подобен прогестерону, но в отличие от последнего для него характерен более выраженный антиандрогенный эффект. Кроме того, дроспиренон не обладает глюкокортикоидной активностью. Как и для прогестерона, так и для дроспиренона не характерна андрогенная, эстрогенная и антиглюкокортикоидная активность (Пасман Н.М., 2004). Экспериментальные исследования показали, что *in vivo* гестагенная активность дроспиренона была

Схема 1. Антиминералокортикоидный эффект

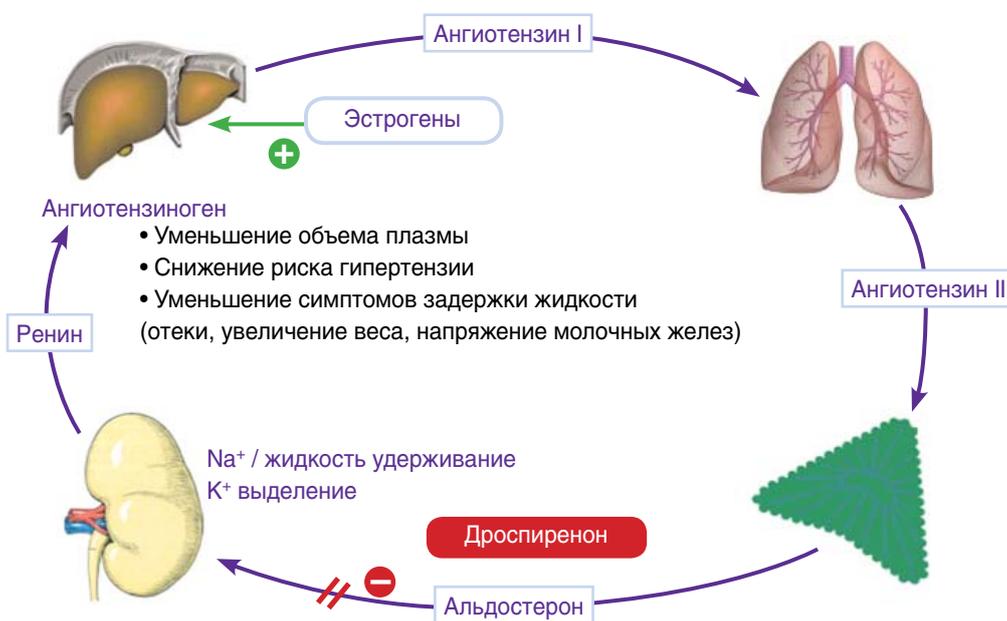


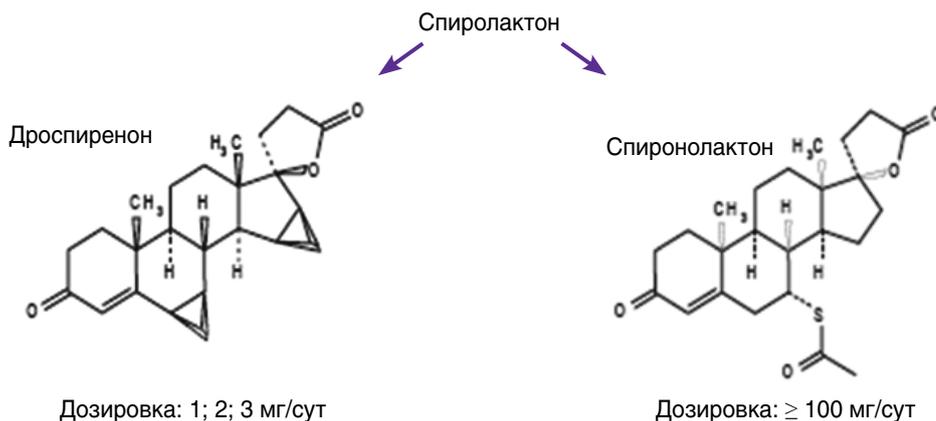
Схема 2. Выбор КОК на основе конституциональных особенностей организма женщины

Конституциональный тип





Схема 3. Дроспиренон – гестаген с уникальными свойствами



сходна с таковой норэтистерона ацетата. По антиминералокортикоидной активности (измеренной по отношению экскреции  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) дроспиренон превышает спиронолактон в восемь раз, а его антиандрогенная активность в пять-десять раз выше, чем у прогестерона, но ниже, чем у ципротерона ацетата [2, 3]. Антиминералокортикоидные свойства дроспиренона, выявленные в доклинических испытаниях, позднее были подтверждены в клинических исследованиях на здоровых женщинах. В группе здоровых пациенток, принимавших дроспиренон, по сравнению с получавшими плацебо отмечено увеличение кумулятивной экскреции натрия на 84 ммоль одновременно с повышением уровня альдостерона в плазме крови и экскреции альдостерона с мочой. Это свидетельствовало о том, что РААС «пыталась» активно компенсировать антиминералокортикоидные свойства дроспиренона. Прямые антиминералокортикоидные свойства дроспиренона все же преобладали над минералокортикоидным действием альдостерона, в результате чего наблюдалась общая потеря натрия и воды [4]. И наоборот, между пациентками группы дроспиренона и группы плацебо не было различий по экскреции с мочой калия и по уровню калия в сыворотке крови. Исследования, проведенные Qelkers et al. [4] по подбору доз, показали, что дроспиренон достоверно повышает активность ренина в плазме крови, причем этот эффект не зависит от дозы препарата. Вместе с тем у женщин, которые в течение одного менструального цикла (21 день) принимали дроспиренон 0,5-3 мг/сут, отмечен дозозависимый эффект повышения концентрации альдостерона в плазме крови. Исследователями установлено, что циклическое приме-

нение (21 день приема с последующим 7-дневным перерывом) комбинации 30 мкг ЭЭ и 2 или 3 мг дроспиренона сопровождается отчетливым антиминералокортикоидным эффектом. При этом препарат, содержащий 3 мг дроспиренона, оказывал более выраженное влияние на активность ренина и уровень альдостерона в плазме крови во время 1-го цикла приема. К 3-му циклу приема различие в этих двух комбинациях исчезало, а также не отмечено клинически значимого влияния на концентрацию калия в сыворотке крови. Крайне важно, что влияние альдостерона на активность ренина в плазме крови носит обратимый характер, и эти параметры быстро возвращаются к исходным уровням в период, свободный от приема препарата. Дроспиренон быстро и полностью абсорбируется после приема внутрь – его максимальная концентрация в сыворотке достигается через 1,5-2 ч. На фармакокинетический профиль дроспиренона не влияет вызванное ЭЭ повышение уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) в сыворотке крови.

Дроспиренон – это прогестин с уникальными свойствами, поскольку он (таблица):

- сочетает в себе антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие в отличие от других синтетических гестагенов;
- обладает антиминералокортикоидным действием (умеренный диуретический эффект без изменений электролитного баланса, а также отсутствие задержки жидкости, вызванной эстрогенами);
- проявляет антиандрогенную активность – не снижает уровень ГСПС. Дроспиренон в плазме

Таблица. Сравнительные эффекты прогестерона и дроспиренона

	Прогестагенная активность	Андрогенная активность	Антиандрогенная активность	Антиминералокортикоидная активность	Глюкокортикоидная активность
Прогестерон	+	-	(+)	+	-
Дроспиренон	+	-	+	++	-

В отличие от других синтетических гестагенов дроспиренон сочетает в себе антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие



крови связывается альбуминами, поэтому не вытесняет тестостерон из связи с ГСПС, а также снижает синтез андрогенов яичниками, блокирует андрогенные рецепторы кожи и волосяных фолликулов;

- не обладает глюкокортикоидной активностью, что особенно важно при гиперандрогении надпочечникового происхождения и не влияет на показатели углеводного обмена. Поэтому его назначение рекомендовано при синдроме поликистозных яичников;
- имеет эффекты, аналогичные эффектам натурального прогестерона;
- обладает антиэстрогенным действием;
- имеет дополнительный лечебный эффект (до 2 сут) за счет периода его полувыведения;
- обладает 100% биодоступностью без эффекта накопления в организме.

Действие, которое оказывает дроспиренон на организм женщины, очень близко к тому, которое оказывает природный гестаген прогестерон. Сравнительная характеристика данных гормонов представлена в таблице.

Мидиана – это традиционный гармоничный режим приема (21 + 7), который приближается к природным биоритмам женщины (лунному циклу 28 дней) или напоминает по продолжительности 28-дневный ее естественный менструальный цикл. Семидневный перерыв в приеме КОК способствует сохранению гармонии репродуктивного здоровья (Юзько А.М., Жук С.И.), а в будущем при отмене КОК – быстрому восстановлению фертильности за счет гипоталамо-гипофизарно-яичникового ответа (ребаунд-эффекта). По мнению ряда авторов, схема для применения в режиме 21 + 7 обуславливает меньшее количество межменструальных кровотечений (Kauninitz A.M., Burkman R.T.). Поэтому с целью контрацепции Мидиана применяется в данном режиме. Именно при использовании препаратов КОК в режиме 21 + 7 были доказаны онкопротективные эффекты ГК.

Пролонгированные режимы применения КОК представляют интерес в тех ситуациях, когда необходимо достичь лечебного эффекта. Например, при гиперандрогенных состояниях среднетяжелой и тяжелой степени или при ПМС. Форма выпуска препаратов для применения в режиме 21 + 7 в таких случаях позволяет назначать КОК для лечения на определенный длительный срок в режимах 63 + 7 (использование непрерывно трех упаковок по 21 таблетке с 7-дневным последующим перерывом), 84 + 7 (непрерывно четыре упаковки и перерыв на 7 дней) и т.д. В дальнейшем при необходимости можно переходить на контрацептивный режим 21 + 7 с более низкой гормональной нагрузкой и применять его настолько длительно, насколько необходимо (Жук С.И., 2009).

Практическая ценность использования препаратов, содержащих дроспиренон, состоит в следующем:

1. Препарат Мидиана за счет содержания дроспиренона в качестве гестагенного компонента

*Midiana*  
3 мг дроспиренона + 30 мкг этинилэстрадиола

косметический эффект

контроль массы тела

лечение  
предменструального синдрома

Низкодозированный  
комбинированный оральные  
контрацептивы с дроспиреноном

*Мидиана — негормональное*



Рихтер Гедеон

Основная информация содержится в инструкции по применению препарата.  
Р. с. МЗ Украины: UA/11296/01/01 от 06.01.2011.  
Представительство «Рихтер Гедеон» в Украине:  
01054, г. Киев, ул. Тургеневская, 17-Б.  
Тел./ факс: (044) 492-99-10,  
тел.: (044) 492-99-19, 492-99-11.  
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua, www.richter.com.ua



обеспечивает надежную, современную и доступную контрацепцию. Препарат можно безопасно использовать как для предотвращения наступления нежеланной беременности, так и с лечебной целью столь долго, сколько в этом есть необходимость.

2. Использование дроспиренона оказывает благоприятный эффект на массу тела женщины за счет его антиминералокортикоидного эффекта. Масса тела женщины при этом остается стабильной, что имеет существенное значение в условиях современного мира. Этот благоприятный эффект выражен в первые 12 мес использования препарата. Данный момент является важным, поскольку именно колебания веса являются наиболее частой причиной отказа от применения ГК в течение первого года постоянного ее использования.
3. Косметические эффекты, которые наблюдаются при длительном применении препаратов, содержащих дроспиренон, достигаются за счет антиандрогенного его эффекта. Это проявляется положительными изменениями при лечении такой патологии, как акне и себорея, особенно при среднетяжелой и тяжелой степени данных заболеваний.
4. При лечении ПМС полезной является антиминералокортикоидная активность дроспиренона, за счет которой купируются такие проявления задержки жидкости в организме, как масталгия, мастодиния и т.д., являющиеся следствием избытка эстрогенов в организме женщины. Также отмечаются положительные результаты при дисфорических проявлениях ПМС, таких как чувство тревоги, склонность к депрессии и т.д.
5. Дроспиренон, содержащийся в качестве гестагенного компонента в препарате Мидиана, позволяет принимать его пациенткам, имеющим выраженные симптомы задержки жидкости, связанные с избытком либо повышенной чувствительностью к эндогенным эстрогенам. Кроме того, Мидиану рекомендовано также назначать тем лицам, которые при приеме других препаратов КОК испытывали эстрогензависимые симптомы, такие как задержка жидкости в организме.
6. Индивидуальным является и режим приема препарата. С контрацептивной целью используется общепринятый режим 21 + 7. При необходимости

сти с лечебной целью следует использовать пролонгированный режим необходимой длительности, например 63 + 7.

7. При различных обстоятельствах возможен пролонгированный режим применения препарата с контрацептивной целью по желанию женщины.

Появление новых КОК – это возможность индивидуально подобрать препарат для каждой женщины с учетом особенностей ее конституции, гинекологического анамнеза и личных пожеланий. Индивидуальный подбор – один из основных механизмов уменьшения количества и снижения степени выраженности известных побочных эффектов КОК, которые могут возникать во время их использования. Индивидуальный подбор КОК способствует повышению комплайенса (приверженности женщин данному методу). Наиболее существенными факторами, оказывающими влияние на выбор контрацептивного препарата пациенткой, являются его цена, эффективность и безопасность применения.

Согласно определению ВОЗ, сохранение репродуктивного здоровья женщин должно стать приоритетным направлением политики всех стран, в т.ч. и Украины. При этом доступность препаратов КОК является одним из главных факторов повышения приверженности женщин данному методу контрацепции и, соответственно, сохранения репродуктивного здоровья нации (Атаманчук И.Н., Полищук И.Ю., 2009).

#### Литература

1. Н.М. Пасман Дроспиренон – гестаген XXI века с антиминералокортикоидной активностью // *Consilium medicum*. – 2004. – Т6., N2.
2. Muhn P., Fuchmann U., Fritzscheier K. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann NY Acad Sci* 199; 761: 311-35.
3. Futtman U., Krattenmacher R., Slater E.P. et al. The novel progestine drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996; 54: 243-51.
4. Oelkers W., Berger V., Bolik A. et al. Dyhydrodrospirenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effect on ovulation, electrolyte excretion and the rennin- angiotensin – aldosterone system in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 837-42.

□



# Необходимость и обоснованность различных режимов гормональной контрацепции

М.Ю. Сергиенко, к.мед.н.; Э.Б. Яковлева, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького

Ю.Н. Мельник, к.мед.н., заведующий отделением пренатальной диагностики Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины

**Б**олее 150 млн женщин во всем мире ежедневно принимают комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Гормональная контрацепция (ГК) является наиболее уникальным способом профилактики незапланированной беременности. Она не только обладает высокой эффективностью, лечебным и профилактическим действием, но и позволяет женщине активно участвовать в жизни общества, планируя частоту и количество желаемых беременностей. КОК на основе 3-го поколения прогестинов (производных 19-норстероидов в составе препаратов Линдинет 20, Новинет, Регулон, Линдинет 30 и др.) относятся к наиболее изученному и безопасному классу лекарственных средств.

Преимуществом ГК является возможность индивидуального подбора препарата и режима его использования с учетом конституциональных особенностей организма и необходимости получения лечебных эффектов (Жук С.И., Захурдаева Л.Д., 2010) [1, 2].

Классический режим приема 21 + 7 известен давно, наиболее изучен и приемлем для пациенток, поскольку имитирует физиологический ритм менструации и не нарушает баланс гормонов. Такой режим подходит женщинам, принимающим КОК длительно с целью предохранения от беременности. Менструальный цикл (МЦ) имеет цикличность в среднем 28 календарных дней, режим 21 + 7 также имеет цикличность, которая приближается к физиологической, генетически запрограммированной, «лунной» (Пирогова В.И., 2009). Применение КОК в таком режиме позволяет смоделировать 13 гормональных циклов в год с периодическим сохранением повышенного уровня фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, который не достигает пиковых значений, характерных для физиологического МЦ.

Прием КОК в режиме 21 + 7 не вызывает полного подавления гипоталамо-гипофизарной системы, сохраняет возможность связи яичников с централь-

ными отделами регуляции за счет незначительного повышения концентрации ФСГ и ЛГ в 7-дневный промежуток прекращения их приема. Этот интервал в применении таблеток является оптимальным для женщин с физиологическими колебаниями ритма менструаций (21-35 дней) (Жук С.И., 2010).

В случае назначения КОК только с контрацептивной целью у практически здоровых женщин повышение уровня ФСГ и ЛГ в 7-дневный период не приводит к развитию доминантного фолликула. Это прежде всего связано с составом КОК: дозой эстрогенного компонента (30 мкг, а не 15-20 мкг этинилэстрадиола [ЭЭ]) и его видом (ЭЭ, а не эстрадиола валерат), видом прогестина (его антиовуляторным и антипролиферативным индексами) (табл. 1). Поэтому на фоне приема КОК с сильными прогестинами в режиме 21 + 7 развитие доминантного фолликула не происходит. Кроме того, повышение уровня ФСГ и ЛГ наступает намного позже (на 5-7-й день), чем в нормальном МЦ (2-3-й день) (Fauser, Van Heusden, 1997; Kolibianakis et al., 2006; Cedrin-Durnalin et al., 2007; Rombauts et al., 2009); фолликулы на 5-й день «свободного периода» остаются однородными, небольшими по размеру (Cedrin-Durnalin et al., 2007), т.е. овуляция в данном случае невозможна (эффективный и надежный контрацептивный эффект).

Именно поэтому циклический режим приема КОК по схеме 21 + 7 является оптимальным с целью контрацепции у здоровых женщин разного возраста, а также наиболее изученным, что подтверждает его безопасность именно при длительном применении (Пирогова В.И., 2009; Жук С.И., 2010).

Пролонгированный прием КОК для женщин используется давно, в основном в тех случаях, когда возникает необходимость отсрочить менструацию. В настоящее время различные варианты такого режима применяются в лечебных целях, в случае пропуска таблеток, возникновения негативных реакций в период отмены (кровотечения, болевого синдрома, ухудшения общего состояния), на фоне приема



Таблица 1. Прогестагенная активность современных гестагенов

Пргестерон	Доза трансформации эндометрия, мг/цикл	Доза блокады овуляции, мг/сут
3-кетодезогестрел Дезогестрел*	2	0,06
Гестоден**	3	0,04
Диеногест	6	1,0
Ципротерона ацетат	20	1,0
Дроспиренон	50	2,0

Минимальные дозы блокады овуляции и трансформации эндометрия

\*Входит в состав препаратов Новинет, Регулон

\*\*Входит в состав препаратов Линдинет 20, Линдинет 30

препаратов, снижающих эффективность ГК (Ассоциация профессионалов репродуктивного здоровья, США; Клинические рекомендации по гормональной контрацепции, Киев, 2007) [3-6].

Схемы пролонгированной ГК достаточно разнообразны и зависят от мотивации и ожидаемого эффекта. Наиболее распространенный режим приема – 63 + 7, т.е. препараты непрерывно принимаются в течение 63 дней, и только потом наступает 7-дневная отмена. Наравне с режимом 63 + 7 предлагается схема 126 + 7, которая по переносимости не отличается от вышеуказанного режима. Когда перерыв в приеме ГК отсутствует, происходит стабильное подавление синтеза гонадотропных гормонов, в яичниках не созревают фолликулы, в организме устанавливается монотонная модель гормонального фона. Именно этим и объясняется снижение или полное исчезновение менструальных симптомов и лучшая переносимость контрацепции в целом.

Sulak et al. (2000) показали, что почти все побочные эффекты, встречающиеся при применении КОК, в большей степени выражены во время 7-дневного перерыва их использования. Авторы назвали это «симптомами отмены». Женщинам было предложено продлить применение КОК до 12 нед и укоротить интервал между приемом таблеток до 4-5 дней. Увеличение длительности использования и укорочение интервала между приемами таблеток в четыре раза снижает частоту и тяжесть «симптомов отмены». Несмотря на то что исследование длилось 7 лет, из наблюдения вышли лишь 26 (8%) из 318 женщин.

Таким образом, по показаниям пролонгированный прием КОК может практиковаться при любой современной комбинации ЭЭ и прогестина 3-го поколения (дезогестрела, гестодена).

Необходимость сокращения интервала в приеме ГК в стандартных упаковках новых препаратов возникла не по причине получения пролонгированных эффектов, а в результате того, что создавались КОК, содержащие 20 мкг ЭЭ и прогестин с более низкими антипролиферативным и антиовуляторным индексами и дополнительными преимуществами, например дроспиренон – прогестин с выраженным антиминералокортикоидным (АМК) эффектом. АМК активность дроспиренона подобна прогестерону и в восемь раз выше, чем у спиронолактона (диуретика с АМК действием). Результатом этого свойства препарата является уменьшение

массы тела и снижение систолического и диастолического АД. Вызываемая дроспиреноном потеря натрия в организме не приводит к клинически значимому повышению концентрации калия, что позволяет применять его даже у женщин с нарушением функции почек. Благодаря АМК активности дроспиренон препятствует задержке натрия и жидкости в организме, что приводит к уменьшению массы тела, отсутствию болезненности молочных желез и уменьшению других симптомов, связанных с избытком жидкости в результате повышенного уровня эстрогенов.

Вначале были созданы КОК, которые содержали 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона и использовались в режиме 21 + 7. В результате снижения концентрации ЭЭ до 20 мкг и применения КОК с дроспиреноном в этом режиме возникали кровотечения прорыва или повышался риск вероятности беременности после пропуска таблеток (развивались доминантные фолликулы). Поэтому и появился режим 24 + 4 для комбинации 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона. При сравнении эффективности применения КОК, содержащих 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, в режимах 21 + 7 и 24 + 4 было установлено, что режим 24 + 4 более выгоден, чем 21 + 7 именно для комбинации с 20 мкг ЭЭ. КОК с 20 мкг ЭЭ и другими прогестинами, которые отличаются от дроспиренона антиовуляторным и антипролиферативным индексами, не требовали пролонгированных режимов для снижения побочных эффектов. Это было подтверждено в клиническом исследовании, результаты которого свидетельствовали об отсутствии разницы в режимах 21 + 7 и 24 + 4 для комбинации 20 мкг ЭЭ и 1 мг норэтиндрона ацетата (Radhika D. Ribble et al., 2008).

Итак, с одной стороны, новый прогестаген дроспиренон в комбинации с 20 мкг ЭЭ в режиме 21 + 7 обладает определенными потенциальными возможностями, с другой – оказывается менее эффективным для контроля МЦ в сравнении с комбинациями 30 мкг ЭЭ + дроспиренон или 20 мкг ЭЭ + «активный» другой прогестин (прогестин с высоким антиовуляторным индексом) в режимах 21 + 7. Поэтому для комбинации 20 мкг ЭЭ + дроспиренон оптимальным режимом применения (с позиции контроля цикла) будет режим 24 + 4, а для комбинации 30 мкг ЭЭ + дроспиренон – режим 21 + 7. Повышение содержания эстрогенного компонента предполагает



усиление антигонадотропной активности и повышение частоты регулярного ритма менструаций (Klipping C., Duijkers I. et al., 2008). Учитывая это, нам было интересно изучить вопрос: каким будет оптимальный режим приема КОК для комбинации 30 мкг ЭЭ + дроспиренон?

Целью настоящего исследования являлось изучение овариальной активности, контроля МЦ и интенсивности менструальных выделений на фоне применения КОК в комбинации 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в режиме 21 + 7, 24 + 4, 63 + 7 дней.

В исследовании принимали участие практически здоровые женщины в возрасте 18-35 лет, которые получали КОК (30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона) с целью контрацепции в трех режимах: первая группа – в режиме 21 + 7 (n = 51), вторая – 24 + 4 (n = 52), третья – 63 + 7 (n = 50). Овариальную активность оценивали с помощью УЗИ органов малого таза, определения уровня эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови (шкала Hoogland), измерения толщины эндометрия. Исследования проводили на 3, 10, 19-й день приема таблеток второй и третьей упаковок КОК (табл. 2).

В результате было установлено, что в течение трех МЦ при всех режимах приема КОК выявлена сниженная фолликулярная активность яичников, не обнаружено ни одного случая овуляции, толщина эндометрия не превышала 4-5 мм. Результаты торможения овуляции были достигнуты у всех участниц (по шкале Hoogland оценка < 6). Во время второго цикла суммарная овариальная активность была сопоставима в режимах 21 + 7 и 24 + 4 и была достоверно ниже в режиме 63 + 7.

Контроль МЦ и характер кровотечения оценивали по следующим параметрам:

- характер планового кровотечения отмены – частота возникновения, длительность, интенсивность;
- кровотечения в межменструальный период во время приема в режимах 21 + 7, 24 + 4 и 63 + 7 – частота возникновения, длительность, интенсивность.

Установлено, что на фоне режимов 63 + 7 и 24 + 4 отмечается меньшая продолжительность кровотечения отмены, чем при режиме 21 + 7 (рис. 1). Так, в режиме 21 + 7 на втором и третьем циклах приема она составила суммарно  $4,2 \pm 0,3$  дня ( $p < 0,05$ ); в режиме 24 + 4 –  $3,7 \pm 0,4$  дня ( $p < 0,05$ ); в режиме 63 + 7 –  $1,4 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,05$ ). Уменьшение длительности и объема менструации некоторые женщины восприняли с опасением, поскольку понятие обильности менструации у них ассоциировалось с ее качеством. Весомым аргументом для них был тот факт, что физиологической является кровопотеря 60-80 мл, а «скудные» менструации на фоне гормональной терапии – это профилактика развития анемии.

Отсутствие менструальноподобной реакции негативно воспринимается женщиной, так как для нее это всегда повод опасаться беременности или какой-то патологии. В наших исследованиях ни разу мы не наблюдали отсутствие менструации в режимах использования КОК 21 + 7 и 24 + 4 (рис. 2). Отсутствие менструальноподобной реакции в режиме приема 63 + 7 можно было трактовать как «микроменструацию», что было зафиксировано

Таблица 2. Оценка овариальной активности с использованием шкалы Hoogland

Шкала	Активность	Диаметр ФПС, мм	Прогестерон, нМ/л	Эстрадиол, нМ/л
1	Отсутствует	≤ 10	–	–
2	Потенциальная	> 10	–	–
3	Неактивная ФПС	> 13	–	≤ 0,1
4	Активная ФПС	> 13	≤ 5	> 0,1
5	ЛНФ	> 13, персистирующие	> 5	> 0,1
6	Овуляция	> 13, овулировавшие	> 5	> 0,1

ФПС – фолликулоподобная ситуация

ЛНФ – лютеинизированный неовулировавший фолликул

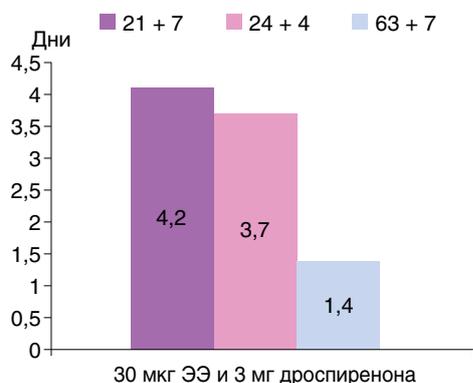


Рис. 1. Средняя продолжительность кровотечения отмены во время одного цикла у женщин, принимающих КОК в режиме 21+ 7, 24 + 4, 63 + 7

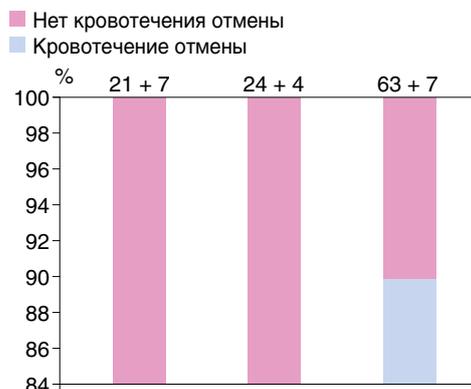


Рис. 2. Появление кровотечений отмены при разных режимах применения



у 10% женщин. Далеко не все пациентки с регулярными необильными менструациями готовы были мириться с такими переменами, поэтому они перешли на традиционный способ применения КОК.

При режимах 21 + 7 и 24 + 4 было отмечено сопоставимое число межменструальных кровотечений, но намного меньшее, чем при режиме 63 + 7. Кровотечения прорыва проходили самостоятельно, были непродолжительными, в среднем  $3,1 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,05$ ), мажущего характера.

Таким образом, режимы 21 + 7 и 24 + 4 принципиально не отличались по контролю МЦ, продолжительности и количеству кровопотери, за исключением объема гормональной нагрузки. В режиме 63 + 7 продолжительность и объем кровопотери были меньше, но чаще наблюдались межменструальные выделения (рис. 3, 4).

С учетом традиционного ритма менструаций наиболее комфортным для пациенток был режим 21 + 7, что подтверждается данными литературы (Kauninitz A.M., Burkman R.T). Регулярность кровянистых выделений, уменьшение отечности, нагрубания молочных желез, дискомфорта во время менструальноподобной реакции служили дополнительными факторами в пользу продолжения ГК.

Одним из прогнозируемых проявлений любого непрерывного режима приема ГК являются межменструальные кровянистые выделения. С точки зрения врача-специалиста, они не представляют никакой опасности, однако могут негативно восприниматься женщиной. Пациентке следует объяснить, что общая продолжительность мажущих кровянистых выделений на фоне пролонгированного режима меньше, чем сумма всех дней кровотечений при классической схеме приема.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать следующие выводы.

1. Использование КОК в комбинации 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в режиме 21 + 7 является

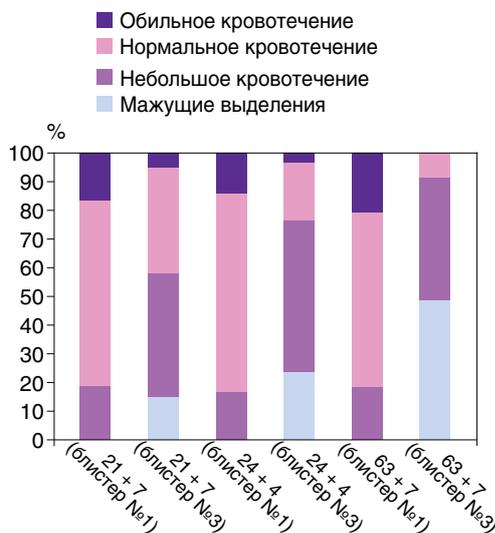


Рис. 3. Минимальная интенсивность кровотечения отмены у женщин на фоне приема КОК в разных режимах в первом и третьем циклах приема

**эффективным** с точки зрения подавления овуляции, **приемлемым** с точки зрения контроля цикла, **безопасным** за счет низшей гормональной нагрузки (в сравнении с режимами 24 + 4 и 63 + 7) и **комфортным** для пациенток.

2. Пролонгированные режимы необходимо рекомендовать при более обильных менструациях, а также при необходимости достижения лечебного эффекта (для более полной блокады действия ФСГ и ЛГ) или отсрочки менструальноподобной реакции.

Исследуемая комбинация 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона нашла новое воплощение в препарате Мидиана компании «Рихтер Гедеон». Особенностью препарата является высокое качество и экономическая доступность.

В первую очередь препарат рекомендован женщинам с целью ГК при:

- задержке жидкости после периода адаптации на фоне применения других КОК;
- задержке жидкости, вызванной избытком эстрогенов;
- гиперандрогении средней степени тяжести и тяжелой;
- предменструальном синдроме: дисфорических нарушениях, симптомах, вызванных задержкой жидкости в результате избытка эстрогенов (нагрубание молочных желез, увеличение веса и др.).

Таким образом, Мидиана содержит гормональные компоненты в минимальных дозах, в т.ч. новый прогестаген дроспиренон, который обладает уникальными свойствами:

- АМК эффектом;
- антиандрогенным действием;
- доказанной эффективностью в лечении предменструального синдрома с дисфорическими нарушениями;
- дополнительным лечебным действием до двух суток за счет периода полувыведения дроспиренона;

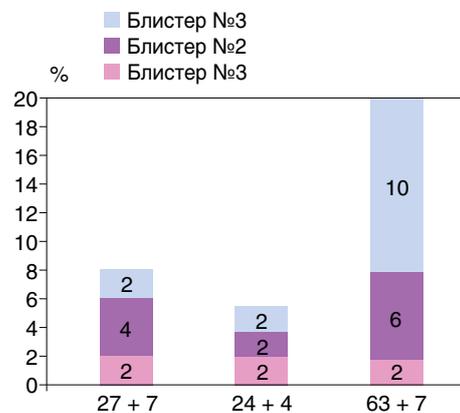


Рис. 4. Контроль цикла: межменструальные кровотечения в разных режимах применения КОК



- 100% биодоступностью без эффекта накопления в организме;
- обеспечением стабильности веса.

Применение КОК Мидиана позволяет достичь у пациенток не только контрацептивного, но и косметического эффекта за счет антиандрогенного действия, а также хорошего контроля МЦ и массы тела.

Современная женщина может подобрать КОК по режиму применения. Препарат Мидиана предусматривает традиционный режим приема, который предпочитают 94% пользователей КОК (по данным исследовательского агентства «Фарм-эксперт», 2010). Ведь именно при этом режиме приема были доказаны онкопротективные эффекты ГК. Режим 21 + 7 обуславливает меньшее число межменструальных кровотечений (Kauninitz A.M., Burkman R.T). Поэтому с целью контрацепции Мидиана не нуждается в других режимах применения (например 24 + 4, 63 + 7). Семидневный перерыв в приеме КОК способствует сохранению репродуктивного здоровья женщины.

Наличие 21 таблетки в блистере обеспечивает возможность применения препарата в пролонгированном режиме на период лечения (63 + 7) с последующим переходом на длительный контрацептивный режим (21+7) с более низкой гормональной нагрузкой (Жук С.И., 2009). Современная женщина может подобрать КОК, доступный по цене. Мидиана – это экономическая доступность дроспиренона.

Возможность выбора как для врача, так и для женщин делает метод ГК популярным, обеспечивающим гармонию желаний и возможностей. В единстве и гармонии – стиль современной контрацепции.

#### Литература

1. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. Ч. 1. – К.: Заповіт, 2003.
2. Тихомиров А.Л. Роль оральных контрацептивов в восстановлении и сохранении репродуктивного здоровья // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26).
3. Потапов В.А. Комментарии к клинической оценке непрерывного режима использования микродозированного комбинированного орального контрацептива Линдинет 20 в целях профилактики послеоперационных рецидивов эндометриомы яичников у женщин репродуктивного возраста // Здоровье женщины. – 2008. – № 1 (33).
4. Murray P., Sucato G., Stradtman E., Kives S. Medical and other noncontraceptive uses of combined oral contraceptives // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2003. – V. 16 (4). – P. 243-252.
5. Yang C.P., Daling J.R., Band P.R., Gallagher R.P., White E., Weiss N.S. Noncontraceptive hormone use and risk of breast cancer // Cancer Causes Control. – 1992. – V. 3 (5). – P. 475-479.
6. Kauninitz A.M. Noncontraceptive health benefits of oral contraceptives // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2002. – V. 3 (3). – P. 277-283.



## АНОНС

### Уважаемые коллеги!

Кафедра внутренней медицины №3 Харьковского национального медицинского университета приглашает вас принять участие в работе реестровой научно-практической конференции с международным участием

**«Сахарный диабет как междисциплинарная проблема: стандарты диагностики и лечения с позиции доказательности»**, которая состоится **16 сентября 2011 г.** на базе Харьковского национального медицинского университета по адресу: просп. Ленина, 4, г. Харьков.

Во время конференции будут рассмотрены актуальные вопросы и инновационные технологии в диагностике и лечении сахарного диабета, а также сочетанной патологии органов и систем. Особое внимание уделено вопросам метаболических нарушений при сочетанной патологии, осложнениям сахарного диабета, рациональной диетотерапии и профилактики сахарного диабета. В работе кон-

ференции примут участие ведущие специалисты-эндокринологи, гастроэнтерологи, кардиологи, нефрологи, пульмонологи. Планируется участие 180 делегатов из Харькова и Харьковской области, 52 делегатов из остальных городов Украины, России, Белоруссии, Польши, Чехии. В рамках конференции будет проведен сателитный симпозиум, все участники получают сертификаты.

За дополнительной информацией обращаться по:

- факс/тел.: (057) 705-66-59 (раб.), e-mail: l.zhuravlyova@mail.ru – зав. кафедрой внутренней медицины №3 профессор Журавлева Лариса Владимировна;
- тел.: (050) 633-34-33, e-mail: L.bobronnikova@mail.ru – профессор кафедры внутренней медицины №3 Леся Романовна Бобронникова

Оргкомитет

**С более подробной информацией (в т.ч. с программой мероприятия) можно ознакомиться на сайте: [www.mazg.com.ua](http://www.mazg.com.ua).**

## Уважаемые читатели!

Перед вами один из номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» (МАЗЖ) Издательского дома «Здоровье Украины. Медицинские журналы».

Настоящая анкета распространяется с целью изучения мнений читателей о журнале. Мы будем вам благодарны, если вы ответите на поставленные вопросы и за внимание к нашему изданию.

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж, г. Киев, 04123 или по e-mail: [arefieva@id-zu.com](mailto:arefieva@id-zu.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. Публикации каких авторов вы хотели бы видеть на страницах журнала МАЗЖ? .....

4. Какие недостатки, по вашему мнению, имеются в журнале? По возможности, приведите конкретные примеры. ...

5. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. ....

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.: ..... e-mail: .....

Согласны ли вы подписаться на рассылку анонсов мероприятий и выходов журнала? да  нет

\* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.



## Інформація про передплату журналу «Медичні аспекти здоров'я жінки»

**Шановні читачі!** Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві України за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України. Медичні журнали».

**Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки»**

Зацікавить терапевтів, неонатологів, акушерів-гінекологів, дерматовенерологів, ендокринологів, кардіологів, психіатрів

Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 10 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

на півріччя – 125 грн

**Наші реквізити:**

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки»

ЄДРПОУ 32775808

МФО 322153 філія «Залізничне відділення Промінвестбанку в м. Києві» р/р 26000301362820

01034, м. Київ, вул. Ярославів Вал, 21-П

**Відділ передплати:** тел./факс: 391-31-40

E-mail: [parubec@id-zu.com](mailto:parubec@id-zu.com)