

Содержание



АКУШЕРСТВО

- Застосування прогестерону у вагітних із високим ризиком передчасних пологів
E. Cetingoz, C. Cam, M. Sakalli et al.19

- Беременность и глюкокортикоиды — две стороны одной медали
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, И.В. Гужевская, П.С. Горук24

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Современный менеджмент пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия
Е.О. Литвак54

КОНТРАЦЕПЦИЯ

- Прогестагенсодержащая контрацепция в оптимизации ведения пациенток с эндометриозом гениталий после родов
Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко, Е.И. Лобан30

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

- Инфекционно-токсический шок в акушерстве и гинекологии: определение, патогенез, диагностика, интенсивная терапия
Ю.К. Памфамиров, В.А. Заболотнов, А.А. Бабанин, О.В. Карапетян5

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- Інфекції сечових шляхів у жінок та сучасна антибактеріальна терапія
Д.Д. Іванов 33

- Серологические маркеры в диагностике урогенитального хламидиоза как одна из возможных причин первичного бесплодия
Т.Г. Савенко, П.К. Мазуренко, К.В. Мурашко50

- Артериальная гипертензия у женщин
Е.А. Ярынкина61

- Женщины и депрессия
Т.И. Берадзе 68

- Оригінальні та генеричні препарати
С.Ю. Штриголь, О.В. Товчига 70

СЕКСОЛОГИЯ

- Особливості сексуальності та структура інфекцій, які передаються статевим шляхом, в осіб старших 60 років
Г.І. Мавров, Г.П. Чінов, О.Є. Нагорний 43

ГИГИЕНА ЖЕНЩИНЫ

- Серия БИОНА: расширение ассортимента в новом сезоне!53

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

- Книжная полка 67

Медичні 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://kiai.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>



Медицинские аспекты здоровья мужчины
89519

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

Учредитель
Игорь Иванченко

Руководитель проекта
Татьяна Артюнина

Издатель
ООО «Медицинские аспекты
здоровья человека»

Генеральный директор
Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор
Валерий Кидонь

Отдел рекламы
Анастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор
Мария Арефьева
m_arefyeva@inbox.ru
Arefieva@id-zu.com

Ответственный секретарь
Алла Яворская

Медицинские редакторы
Марина Малей
Ольга Жигунова

Литературные редакторы
Алла Яворская
Анастасия Классен

Дизайн/верстка
Елена Заболотная

**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 26.12.2012
Заказ № 26/12
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 **Р** публикуются на правах рекламы. Пометка **Р** используется для публикаций рекламного характера, содержащих информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, в т.ч. лекарственных, средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию. Публикации с пометкой **1** содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 г. № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие указанные материалы для размещения в издании. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Защищено авторским правом. Рукописи не возвращаются.

Адрес редакции:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж
тел.: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.



Редакционная коллегия

Бенюк Василий Алексеевич д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца	Венцовский Борис Михайлович член-кор. НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца
Веропотвелян Петр Николаевич к.мед.н., заслуженный врач Украины, заведующий амбулаторным отделом патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог	Веропотвелян Николай Петрович к.мед.н., главный врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог
Воробьева Людмила Ивановна д.мед.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии Национального института рака АМН Украины	Гнатко Елена Петровна д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 НМУ им. А.А. Богомольца
Давыдова Юлия Владимировна д.мед.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины	Дубоссарская Зинаида Михайловна заслуженный деятель науки и техники Украины, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии
Дубоссарская Юлианна Александровна д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии	Жабченко Ирина Анатольевна д.мед.н., заведующая отделением патологии беременности и родов Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины
Калужная Лидия Денисовна д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика	Кузнецов Валерий Николаевич д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика
Лившиц Людмила Аврамовна д.мед.н., профессор, заведующая отделом геномики человека Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины	Маньковский Борис Никитич член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика
Медведь Владимир Исаакович член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины	Поворознюк Владислав Владимирович д.мед.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,
Смолянка Иван Иванович д.мед.н., профессор, руководитель отдела опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака АМН Украины	Татарчук Татьяна Феофановна член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующая отделом эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины
Ткаченко Руслан Афанасьевич д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика,	Шулько Елизавета Евгеньевна д.мед.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



Инфекционно-токсический шок в акушерстве и гинекологии: определение, патогенез, диагностика, интенсивная терапия

Ю.К. Памфамиров, к.мед.н., доцент; В.А. Заболотнов, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1;

А.А. Бабанин, к.мед.н., доцент кафедры медицины неотложных состояний и анестезиологии;

О.В. Карапетян, кафедра акушерства и гинекологии №1

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Инфекционно-токсический шок (ИТШ) — сложный патофизиологический процесс, возникающий в результате бактериемии или действия токсинов бактерий. Он проявляется нарушением жизненно важных функций организма, сопровождается гипоксией, гипоперфузией тканей, глубокими расстройствами обмена веществ, свертывания крови, дыхания, системного кровообращения, деятельности ЦНС. В общеклинической практике проблема септического шока приобрела особую актуальность в связи с повсеместным ростом септических заболеваний и стабильно высокой летальностью пациентов [4, 24, 31, 46].

Частота ИТШ, связанного с септическим абортom и послеродовым эндометритом, по данным разных авторов, колеблется от 3 до 15% [7]. Смертность от ИТШ очень высока и варьирует в пределах 11-82%. Эта патология занимает лидирующую позицию среди причин развития полиорганной недостаточности [5, 6, 13, 20, 42, 48]. В Украине в структуре материнской смертности ИТШ находится на втором-третьем месте и составляет от 6 до 27% [8].

Вероятность развития и течение ИТШ определяются не только свойствами возбудителя, но и в значительной степени состоянием организма человека, в котором развивается этот патологический процесс.

Критерии отнесения пациенток в группу риска развития ИТШ в акушерстве включают:

- наличие тяжелой экстрагенитальной патологии;
- хирургическую коррекцию невынашивания беременности;
- значительное повышение частоты операции кесарева сечения;
- бесконтрольный, не всегда обоснованный прием антибиотиков;

- внебольничный инфицированный аборт;
- септические состояния, связанные с послеоперационными осложнениями;
- иммунодефицитные состояния;
- наличие хронических очагов инфекции;
- некоторые неотложные состояния (геморрагический шок, предлежание плаценты, отслойка плаценты, преэклампсия и эклампсия) [9, 19, 27, 38, 49].

Наличие указанных факторов риска должно настораживать лечащего врача в отношении возможности развития септического шока при появлении любых симптомов, которые нельзя объяснить основной патологией (делирий, одышка, желтуха).

Необходимо учитывать ряд изменений, возникающих при беременности, которые могут повлиять на развитие, диагностику и лечение ИТШ [28, 38, 53]: снижение активности клеточного звена иммунитета; увеличение количества лейкоцитов; повышение уровня продуктов деградации фибрина/фибриногена (D-димер); дисфункция и повышенная проницаемость эндотелия сосудов; снижение концентрации физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С, протеина S); возрастание уровня провоспалительных цитокинов в родах; наличие воспалительной реакции при многих других осложнениях беременности (преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды); гиперлипемия.

В МКБ-10 основные причины септического шока в акушерстве отражены следующим образом:

O08.0 Инфекция половых путей и тазовых органов, вызванная абортom, внематочной и молярной беременностью

O08.3 Шок, вызванный абортom, внематочной и молярной беременностью



O41.1 Инфекция амниотической полости и плодных оболочек

O75.1 Шок матери во время родов или после родов и родоразрешения

O85 Послеродовой сепсис

O86 Другие послеродовые инфекции

O86.0 Инфекция хирургической акушерской раны

O86.1 Другие инфекции половых путей после родов

O86.2 Инфекция мочевых путей после родов

O86.3 Другие инфекции мочеполовых путей после родов

O86.4 Гипертермия неясного происхождения, возникшая после родов

O86.8 Другие уточненные послеродовые инфекции

O88.3 Акушерская пиемическая и септическая эмболия

Патогенез инфекционно-токсического шока

В последние годы отечественные и зарубежные исследователи достаточно четко сформулировали основные положения о патогенезе септического шока, его диагностике и принципах интенсивной терапии [7, 21, 30].

Основа патогенеза ИТШ — повреждение эндотелия сосудов под действием различных эндогенных молекулярных веществ, которые запускают патогенез ИТШ. Если при нормальном состоянии подобные молекулярные реакции можно расценить как реакции приспособления и адаптации, то при ИТШ их чрезмерная активация носит повреждающий характер. Известно, что некоторые из этих активных молекул могут высвобождаться непосредственно на эндотелиальной мембране органа-мишени, приводя к поражению эндотелия, и вызывать дисфункцию органа.

Практически при любом заболевании, которое сопровождается стабильной бактериемией, возможно развитие ИТШ. В происхождении септического шока ведущую роль играют эндотоксины, освобождающиеся в результате массового лизиса бактерий, главным образом в очаге инфекции. В 70% случаев ИТШ развивается при инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями. Липополисахариды, составляющие основу эндотоксина, являются соматическими антигенами и проявляют необыкновенно мощную биологическую активность, что приводит к высвобождению медиаторов системного воспалительного ответа. Медиаторами повреждения эндотелия при ИТШ являются: туморнекротизирующий фактор (TNF), провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8), фактор активации тромбоцитов (PAF), лейкотриены (B₄, C₄, D₄, F₄), тромбоксан A₂, простагландины (E₂, E₁), простациклин, γ-интерферон, кинин-калликреиновая система, катехоламины, стресс-гормоны. Липополисахариды также активируют процессы свертывания крови и фибринолиз [44].

Реже септический шок наблюдается при инфекциях, возбудителями которых являются грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки, энтерококки). Грампозитивные бактерии в подавляющем большинстве не содержат эндотоксина в мембранах, у них чаще всего имеются липосахаридная капсула и специфические антигены, в т.ч. экзотоксины. Компоненты микробной клетки (пептидогликан и тейхоевая кислота, стафилококковый протеин А, стрептококковый протеин М, гликокаликс, экзотоксины) способны стимулировать продукцию цитокинов, изменять активность макрофагов и лимфоцитов. Их действие в значительной мере связано с гуморальными факторами и приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).

Избыточный выброс локальных провоспалительных медиаторов, ответственных за возникновение ССВО, вызывает состояние иммунопаралича или гипореактивности клеток [11]. У подопытных животных введение цитокинов в кровоток приводило к развитию септического шока. Этот процесс осложняется тем, что провоспалительные медиаторы могут взаимодействовать между собой, активируя друг друга. Следовательно, в развитии септического шока, в отличие от других видов шока, важную роль играет взаимодействие эндотоксина с медиаторными системами организма. Сложность ситуации усугубляется тем, что отдельные цитокины могут обладать как про-, так и противовоспалительным эффектом. Септический шок, видимо, отражает нарушение баланса про- и противовоспалительных медиаторов.

Вне зависимости от этиологического фактора ИТШ принято делить на определенные стадии развития. Наиболее удачной считается классификация по Hardaway [33]:

1. Обратимый шок, имеющий три стадии развития:

- 1.1 ранний обратимый шок;
- 1.2 поздний обратимый шок;
- 1.3 устойчивый обратимый шок.

2. Необратимый шок.

Стадия 1.1 характеризуется спазмом в микроциркуляторном русле и начальными явлениями гипоксии в тканях. В этой стадии септического шока происходят значительные изменения в симпатико-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой, калликреин-кининовой и других системах регуляции гомеостаза. Высвобождение катехоламинов с развитием тахикардии, повышение периферического сосудистого сопротивления, воздействие антидиуретического гормона, кортизола и альдостерона, приводящее к задержке Na⁺ и воды, обеспечивают некоторую оптимизацию гемодинамики — временно увеличиваются пред- и постнагрузка, минутный объем сердца (МОС), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что расценивается как гипердинамическая реакция циркуляции.



В результате спазма пре- и посткапилляров открываются короткие артериовенозные шунты, посредством которых кровь устремляется мимо капиллярной сети из артериального русла в венозное. Уменьшается преднагрузка и, соответственно, постнагрузка, угнетается сократительная способность миокарда. Происходит снижение ОПСС, увеличение сердечного выброса (СВ) и работы сердца, значительное уменьшение объема перфузии.

Неизбежным следствием этого является развивающаяся тканевая гипоксия. Наблюдается снижение потребления кислорода (VO_2) и индекса его доставки тканям, существенно увеличивается экстракция кислорода, развивается блокада утилизации кислорода на субклеточном уровне с накоплением лактата.

Стадия 1.2 отличается дилатацией сосудов микроциркуляторного русла и депонированием в нем крови, нарастанием гипоксии клеток, началом ферментативного метаболизма в клетках тканей наиболее чувствительных и уязвимых органов.

Избирательный спазм венул в комбинации с прогрессированием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) способствует секвестрации крови в системе микроциркуляции. Повышение проницаемости стенок сосудов приводит к просачиванию жидкой части крови, а затем и форменных элементов в интерстициальное пространство [13, 23]. Эти патофизиологические изменения вызывают значительное уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК). Капиллярное русло расширяется и депонирует до 10% ОЦК, приток крови к сердцу существенно уменьшается. МОС, несмотря на резкую тахикардию, не может компенсировать нарастающее нарушение периферической гемодинамики, происходит стойкое снижение артериального давления (АД). Значительное повышение экстракции кислорода на фоне сниженной его доставки и потребления, повышение легочного сосудистого сопротивления и легочная гипертензия становятся дополнительными факторами прогрессирования миокардиальной недостаточности. В эту гиподинамическую фазу ИТШ прогрессирующее нарушение тканевой перфузии обуславливает дальнейшее углубление тканевого ацидоза на фоне резкой гипоксии, что в сочетании с токсическим действием возбудителя инфекции быстро приводит к нарушению функции отдельных участков тканей и органов, а затем и к их гибели.

На фоне прогрессирующего процесса продолжается перераспределение системного кровотока, увеличение работы миокарда, задержка воды и солей почками, повышение уровня глюкозы в крови, переход интерстициальной жидкости из тканей в сосуды. Когда бактериальная стимуляция доминирует над восстановительными про-

цессами, при недостаточном объеме лечебных мероприятий развитие ИТШ продолжается.

На этапе 1.3 развивается ДВС-синдром до уровня не менее его 2-й стадии. Вследствие выраженной гипоксии клетки становятся поставщиками недоокисленных метаболитов, распространяющихся по всему организму, грубо изменяющих кислотно-основное состояние (КОС). Аэробный, наиболее эффективный путь образования АТФ и других фосфатергических соединений в условиях дефицита кислорода частично или полностью переключается на значительно менее эффективный — анаэробный. На этом фоне в тканях, а затем и в крови возрастает уровень кислых метаболитов и особенно лактата, что приводит к системному ацидозу. Появляются признаки нарушения функции отдельных органов (полиорганная недостаточность).

Наиболее важными патогенетическими факторами ИТШ являются резкое нарушение вазомоторики (вплоть до паралича сосудов) в результате поражения сосудистой стенки, повреждения капилляров, повышения их проницаемости, а также депонирование жидкости в тканях, увеличение вязкости крови, внутрисосудистое ее свертывание. Нарушение микроциркуляции наиболее выражено в так называемых шоковых органах: легких, печени, почках. Существенная роль принадлежит гиповолемии. Все это вызывает недостаточное снабжение тканей кислородом и приводит к возникновению метаболического ацидоза. Гипоксия и ацидоз обуславливают дальнейшее повреждение сосудистой стенки. Таким образом, создается порочный круг, способствующий нарастанию недостаточности кровообращения.

На стадии 2 ДВС-синдром прогрессирует до глубокого уровня с грубыми расстройствами микроциркуляции и свертывания крови. Вследствие этого возникает внутриклеточный отек, поражающий лизосомы и митохондрии, что способствует механическому повреждению лизосомальных мембран, высвобождению ферментов. При этом усугубляются начавшиеся реологические расстройства, развиваются сладж- и ДВС-синдром. Первоначально это проявляется в агрегации корпускулярных элементов крови, особенно тромбоцитов, и в их распаде. Агрегаты, поступая с током крови в терминальные сосуды, суженные вследствие спазма, еще более затрудняют кровообращение в них. Освобождающиеся при распаде тромбоцитов и других корпускулярных элементов тромбопластические субстанции активируют систему свертывания крови, что приводит к выпадению фибрина, микротромбозам и в конечном итоге к обтурации терминальных сосудов. Нарушения микроциркуляции и связанная с ними прогрессирующая гипоксия тканей органов являются основными факторами, способствующими прогрессированию ИТШ. На первый план при шоке выступают именно



нарушения микроциркуляции, а артериальная гипотензия является поздним симптомом септического шока. Выраженный внутриклеточный ацидоз приводит к дезорганизации и гибели клеток, что обуславливает появление тяжелой необратимой системной полиорганной недостаточности. Жизненно важные органы подвергаются существенным морфологическим и функциональным изменениям. Так, принято выделять «шоковое легкое», «шоковую почку»; поражаются и другие органы (печень, желудочно-кишечный тракт, ЦНС, кожа).

Основная причина дисфункции легких обусловлена повреждением эндотелия медиаторами и факторами воспаления. При ИТШ этот орган поражается в первую очередь. Развитие «шокового легкого» связано с нарушением микроциркуляции; увеличением артериовенозного шунтирования; повреждением эндотелия легочных сосудов, что приводит к повышению их проницаемости и выходу плазмы за пределы сосудов с возникновением интерстициального отека, нарушению газообмена между альвеолярным воздухом и кровью, а также появлению дыхательной недостаточности. Развивающиеся при этом интерстициальный отек легких и микроэмболии существенно снижают перфузию кислорода и углекислого газа, усиливая таким образом гипоксию. Существенно ухудшают функцию легких ДВС-синдром, легочно-артериальная гипертензия. На фоне прогрессирующей гипоксии повышаются частота и глубина дыхания, нарастает цианоз. При ИТШ всегда существует опасность некардиогенного отека легких. Микротромбоз легочных сосудов, недостаточная продукция сурфактанта и развитие интраальвеолярного отека способствуют возникновению мелкоочаговых ателектазов легких и формированию гиалиновых мембран. При этом развивается прогрессирующая дыхательная недостаточность, которая получила название «респираторный дистресс-синдром взрослых». Состояние больной быстро становится угрожающим, нередко наступает смерть.

Развитие «шоковой почки» определяется уменьшением кровоснабжения коркового слоя и снижением клубочковой фильтрации. Это зависит от резкого нарушения гемодинамики. Стойкая гипотензия, снижение СВ сопровождается уменьшением почечного кровотока. Ишемия почек, повреждение почечной паренхимы бактериальными токсинами, распространенный тромбоз капилляров клубочков с последующим кортикальным некрозом почек приводят к острой почечной недостаточности. При олигоанурии отмечается патологический сдвиг водно-электролитного баланса, задержка токсических продуктов. При этом отмечается резкое повышение уровня остаточного азота в крови, а также содержания мочевины, мочевой кислоты, креатинина. Несмотря на это, субъективные признаки азотемии вначале

отсутствуют. В крови повышается концентрация кислых метаболитов, снижается щелочной резерв крови, отмечается сдвиг в кислую сторону [15].

О поражении печени свидетельствует повышенный уровень органоспецифических ферментов и билирубина в крови. Наблюдается нарушение гликогенообразующей функции печени и липидного обмена, повышается продукция молочной кислоты. Функциональные нарушения печени поддерживают развитие ДВС-синдрома. В нормальных условиях печеночный кровоток составляет 25-30% СВ, а значит, находится в большой зависимости от системного кровотока. При уменьшении ОЦК открываются прямые внутрипеченочные шунты через печеночные синусоиды. Вследствие уменьшения поступления кислорода в печень истощаются запасы гликогена, снижается синтез альбумина, факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови, уровень энергетических фосфатов, угнетаются образование мочевины и дезактивация других токсических метаболитов.

Нарушение микроциркуляции в желудочно-кишечном тракте приводит к очаговой дистрофии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Микротромбирование и стаз в сосудах сопровождается появлением эрозий, язв и множественных геморрагий. Возникает парез кишечника с дополнительной интоксикацией продуктами аутолиза.

В ЦНС расстройства гемодинамики проявляются в виде экстравазатов, тромботических и геморрагических инсультов. Для ИТШ характерны также экстравазаты и некротические поражения кожи с нарушением микроциркуляции и непосредственным поражением клеточных элементов токсинами.

В начальном периоде ИТШ гиперинсулинемия является нормальной реакцией, направленной на поддержание анаболического компонента метаболизма. В условиях гипоксии при прогрессировании шока формируется гипергликемия, которая поддерживает возможность компенсации высокого уровня метаболизма в миокарде и мозге в ущерб периферическим тканям.

Несмотря на максимально измененный объем кровоснабжения, сердце еще продолжает функционировать в таких тяжелых условиях. Однако и в нем на фоне прогрессирующих нарушений, накопления метаболитов и токсинов формируется токсически и гипоксически обусловленная дистрофия и создаются крайне неблагоприятные условия для функционирования миокарда. Постепенно угнетаются сердечный и дыхательный рефлексы, тормозится сосудодвигательный центр. При снижении АД до 40-50 мм рт. ст. исчезают условные рефлексы. В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые факторы повреждающего воздействия. В роли таковых выступают промежуточные и



конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочеви́на, креатинин, билирубин), накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической, системы перекисного окисления липидов, нейромедиаторы), продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения типа индола, скатола, путресцина.

Таким образом, в основе патогенеза септического шока лежат глубокие прогрессирующие расстройства гуморальной регуляции, метаболизма, гемодинамики, микроциркуляции и транспорта кислорода. Нарушается углеводный, белковый и жировой обмен, резко угнетается утилизация нормальных источников энергии — глюкозы и жирных кислот. При этом возникает резко выраженный катаболизм мышечного белка. Взаимосвязь этих нарушений может привести к формированию порочного круга с полным истощением адаптационных возможностей организма [23].

Клиническая картина

Септический шок формирует патологический процесс, клинические признаки которого выявляются в виде нарушений периферического и центрального кровообращения, легочного газообмена, функции ЦНС, а в дальнейшем и в виде органических повреждений.

На стадии ИТШ 1.1 отмечаются гипертермия выше 38–39 °С, выраженный озноб, тахипноэ, тахикардия (ЧСС более 90 уд/мин), покраснение лица. При исследовании центральной гемодинамики определяется гипердинамический режим кровообращения, систолический индекс (СИ) составляет более 5 л/мин/м² без нарушения транспорта кислорода (800 мл/мин/м² и более). Дефицит ОЦК компенсируется поступлением крови из депо, тахикардией, за счет чего возрастает СВ. Диурез снижается, однако часовой дебит мочи составляет не менее 40 мл/ч. Центральное венозное давление (ЦВД) — в пределах нормы или незначительно снижено. В крови наблюдаются незначительный метаболический ацидоз, гиперкоагуляция, гипергликемия. Стадия ИТШ 1.1 достаточно кратковременна и клинически не всегда обнаруживается.

При прогрессировании процесса (стадия 1.2) проявляются признаки нарастающей гипотонии (систолическое АД [САД] ниже 100 мм рт. ст.). Гипотензия скорее умеренная и не привлекает внимания врачей, отмечается тахикардия до 120 уд/мин и более. Тоны сердца глухие или несколько ослаблены, пульс частый и слабый, шейные вены постепенно спадают. ИТШ характеризуется постепенным уменьшением СВ и МОС, развитием спазма периферических сосудов и функционированием артериовенозных шунтов.

Постепенно снижается АД и увеличивается тахикардия, кожа лица и конечностей становится бледной, на лице появляется холодный пот, черты лица заостряются. При этом выявляются признаки неспособности системы кровообращения удовлетворить потребность тканей в кислороде и питательных веществах, а также создать возможность детоксикации и удаления токсичных метаболитов. Чтобы поддержать адекватность перфузии тканей и избежать анаэробного окисления, больным необходимо более высокий уровень доставки кислорода (DO_2) — 15 мл/мин/кг вместо 8–10 мл/мин/кг в норме. Однако в этой стадии септического шока даже повышенный СВ (СИ 4,3–4,6 л/мин/м²) не обеспечивает должной потребности в кислороде и устранения ацидоза тканей. При исследовании КОС крови нередко определяется компенсированный или субкомпенсированный метаболический ацидоз на фоне гипоксии и высокого уровня лактата, концентрация которого достигает 1,5–2 ммоль/л и более. Снижение САД становится критическим (ниже 70–60 мм рт. ст.), почти прекращается почечная фильтрация, существенно нарастает гипоксия почек.

Измерение АД в этой стадии ИТШ представляется все более затруднительным, ЦВД значительно снижается. Психомоторное возбуждение постепенно меняется на угнетение сознания. Усиливается бледность кожи, она приобретает мраморный оттенок, становится холодной и влажной, с выраженным периферическим цианозом — отмечается акроцианоз, лицо приобретает сероцианотическую окраску. Резкое снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) ниже 50 мм рт. ст. обуславливает возникновение гипоксии. Развивается явная, постепенно увеличивающаяся одышка, дыхание в легких жесткое. Легочная вентиляция может превышать 20 л/мин. Под действием эндотоксина и факторов ССВО развивается периферическая вазодилатация. Обычно эта стадия проявляется выраженным речевым и двигательным возбуждением, беспокойством. Нарушения дыхания выражены по типу гипервентиляции, которая в дальнейшем приводит к дыхательному алкалозу. Наблюдается гипоксия с высоким кислородным долгом, что характерно для гиподинамической стадии септического шока. Высокое потребление тканями кислорода в сочетании с низким транспортом последнего свидетельствует о возможности неблагоприятного исхода. В крови отмечается лейкопения и тромбоцитопения.

Если больная не будет выведена из шока, заболевание переходит во 2-ю стадию вплоть до развития коматозного состояния. Общее состояние тяжелое, сознание спутано, больные беспокойны. Иногда наблюдается ригидность затылочных мышц, бледность кожных покровов, акроцианоз, снижение кожной температуры (из-за уменьшения периферического кровотока).



Холодные, бледно-цианотичные, влажные кисти и стопы — это один из патогномоничных симптомов неблагоприятного течения генерализованной инфекции. Одновременно выявляются относительные признаки уменьшения венозного возврата в виде запустевания периферической венозной подкожной сети. Пульс частый, 130-160 уд/мин, слабого наполнения, иногда аритмичный, сочетается с критическим снижением системного АД, нередко с малой пульсовой амплитудой. Клинически выражено нарушение свертываемости крови, которое проявляется гематомами, кровотечениями из ран и мест уколов, геморрагическим некрозом кожи лица. Выраженное тахипноэ (более 40 дыхательных движений в минуту) сочетается с ощущением нехватки воздуха. Наиболее ранним и четким признаком органного поражения является прогрессирующее нарушение функции почек с такими тяжелыми симптомами, как азотемия и нарастающая олигоанурия (диурез менее 10 мл/ч). Поражения желудочно-кишечного тракта проявляются в виде динамической кишечной непроходимости и желудочно-кишечных кровотечений, диареи. Поражение печени характеризуется появлением желтухи и гипербилирубинемией.

Метаболический ацидоз становится некомпенсированным и по дефициту оснований нередко превышает 10 ммоль/л. Уровень лактатацидемии достигает 3-4 ммоль/л и более.

Диагностика ИТШ и его стадий должна быть экстренной. Общий анализ крови отражает бактериальный характер повреждения: отмечается нейтрофильный лейкоцитоз более 12×10^9 со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускоренное СОЭ. Иногда динамика лейкоцитарной реакции имеет волнообразный характер: начальный лейкоцитоз сменяется лейкопенией, а затем вновь наблюдается быстрое нарастание лейкоцитоза. Морфологические изменения нейтрофилов включают токсическую зернистость, появление телец Деле и вакуолизацию, повышение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

$$\text{ЛИИ} = \frac{([C + 2П + 3Ю + 4Ми] \times [Пл+1])}{([Мо + Ли] \times [Э + 1])}$$
, где С — сегментоядерные нейтрофилы, П — палочкоядерные, Ю — юные нейтрофилы, Ми — миелоциты, Пл — плазматические клетки, Мо — моноциты, Ли — лимфоциты, Э — эозинофилы. В норме ЛИИ равен 1. Если значение этого показателя составляет 2-3, то это свидетельствует об ограниченном воспалительном процессе; при уровне ЛИИ 4-9 имеет место выраженный бактериальный компонент эндогенной интоксикации. Лейкопения с высоким ЛИИ является неблагоприятным прогностическим признаком септического шока, свидетельствующим об истощении иммунной системы. Анемия встречается во всех случаях, содержание гемоглобина у 45% больных составляет менее 80 г/л [1].

Закономерно развивается ДВС-синдром; на

ранних стадиях ИТШ количество тромбоцитов, уровень протромбина, фибриногена, время свертывания нестабилизированной крови могут быть в пределах нормы. При прогрессировании ИТШ эти показатели снижаются, время свертывания удлиняется, становятся положительными этаноловый и β-нафтоловый тесты. Тромбоцитопения встречается в 56% случаев [37].

В общем анализе мочи возможна цилиндрурия, эритроцитурия.

Одна из важнейших проблем диагностики ИТШ — оценка транспорта кислорода и уровня гипоксии. Гипердинамическое состояние сердечно-сосудистой системы на начальном этапе ИТШ обуславливает повышение DO_2 и VO_2 .

В период 1-й стадии ИТШ происходит увеличение элиминации кислорода в тканях, что свидетельствует как о повышении VO_2 , так и об уменьшении DO_2 . Поэтому даже при высоких показателях кислородного снабжения имеет место гипоксия с высоким кислородным дефицитом.

DO_2 вычисляют путем умножения полученного значения СИ на содержание кислорода в артериальной крови (CaO_2): $DO_2 = СИ \times CaO_2$ (мл/мин/м²).

VO_2 — количество поглощаемого тканями кислорода из капилляров в течение 1 мин; показатель получают путем умножения значения СИ на артериовенозный градиент по кислороду ($CaO_2 - CVO_2$): $VO_2 = СИ \times (CaO_2 - CVO_2)$ (мл/мин/м²).

Резкое снижение показателя VO_2 , который ранее было чрезвычайно высоким, может быть неблагоприятным признаком, свидетельством скорого летального исхода.

СИ — отношение величины СВ, который определяется методом термодилуции, к площади поверхности тела (ППТ): $СИ = СВ/ППТ$ (л/мин/м²).

Применение плавающего катетера Свана — Ганца помогает получить объективную информацию о СВ.

На 2-й стадии снижается уровень калия, повышается содержание натрия, в артериальной крови снижается концентрация углекислоты, бикарбонатов плазмы.

Определение показателей центральной гемодинамики (ударный объем сердца, МОС, СИ, ОПСС и др.) и транспорта кислорода (артериовенозная разница по содержанию кислорода, сатурация крови [SO_2], CaO_2 , PaO_2) позволяет оценить и определить стадию шока и компенсаторные резервы организма.

Кроме функционального исследования, диагностика включает выявление этиологического фактора — определение возбудителя и изучение его чувствительности к антибактериальным препаратам. Необходимо провести бактериологическое исследование крови, мочи, раневого экссудата и т.д. С помощью биологических тестов исследуют выраженность эндотоксинемии. Диагностика иммунной недостаточности осуществляется



на основании общих тестов: Т- и В-лимфоциты, бласттрансформация, уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови.

В последние годы находит широкое применение балльная шкала оценки органной недостаточности и шока Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) (табл. 1). Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие органной дисфункции. Кроме того, используют критерии A. Baue et al. [25] (табл. 2). Данные методики позволяют определять в количественном выражении тяжесть органно-системных нарушений.

Лечение

Основополагающими принципами лечения ИТШ являются:

- немедленная госпитализация пациентки в отделение акушерской реанимации и интенсивной терапии;
- антибактериальная терапия под постоянным микробиологическим контролем;
- поддержание адекватной вентиляции и газообмена;
- коррекция гемодинамических нарушений путем проведения инотропной и адекватной

Таблица 1. Шкала SOFA

Функциональные показатели	Баллы			
	1	2	3	4
Дыхание: респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), мм рт. ст.	399-300	299-200	199-100	< 100
Коагуляция: тромбоциты, $\times 10^3/\text{мм}^3/\text{л}$	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень: билирубин, мкмоль/л	20-30	33-101	102-204	> 204
Сердечно-сосудистая гипотензия	САД < 70 мм рт. ст.	Допамин или добутамин (любая доза)	Допамин > 5 мкг/кг/мин или адреналин > 0,1 мкг/кг/мин, или норадреналин 0,1 мкг/кг/мин	Допамин > 15 мкг/кг/мин или адреналин > 0,1 мкг/кг/мин, или норадреналин > 0,1 мкг/кг/мин
ЦНС: шкала комы Глазго, баллы	13-14	10-12	6-9	< 6
Почки: креатинин, ммоль/л, или диурез	0,11-0,17	0,171-0,299	0,3-0,44 или < 500 мл/сут	> 0,44 или < 200 мл/сут

FiO_2 – фракция O_2 во вдыхаемом воздухе.

Таблица 2. Критерии органной дисфункции по A. Baue, E. Faist, D. Fry (2000)

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии
Сердечно-сосудистая система	САД ≤ 90 мм рт. ст. или среднее АД ≤ 70 мм рт. ст. в течение не менее 1 ч, несмотря на коррекцию гиповолемии
Мочевыделительная система	Мочеотделение < 0,5 мл/кг/ч в течение 1 ч при адекватном волевическом восполнении или повышении уровня креатинина в два раза по сравнению с нормальным значением
Дыхательная система	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме, или необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ)
Печень	Повышение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2 дней или уровня трансаминаз в два раза по сравнению с нормой
Свертывающая система	Число тромбоцитов < 100 000/мм ³ или их уменьшение на 50% от наибольшего значения в течение 3 дней
Метаболическая дисфункция	pH крови $\leq 7,3$, дефицит оснований $\geq 5,0$ мЭк/л, лактат плазмы в 1,5 раза выше нормы
ЦНС	Менее 15 баллов по шкале Глазго



инфузионной терапии под постоянным мониторингом гемодинамических показателей;

- нормализация функции кишечника и раннее энтеральное питание;
- своевременная коррекция метаболизма под постоянным лабораторным контролем;
- иммуномодулирующая и антимедиаторная терапия;
- коррекция нарушений гемокоагуляции и профилактика тромбоза глубоких вен;
- профилактика стрессовых язв и возникновения желудочно-кишечных кровотечений;
- экстракорпоральные методы лечения, хирургическая санация очага инфекции.

Правильный выбор и соблюдение указанных принципов позволяют ограничить гнойный процесс, предотвратить развитие дальнейших осложнений в виде распространения метастатических гнойных очагов и прогрессирования интоксикации, определяют исход заболевания в целом. Особое внимание уделяется не только современным лечебным технологиям и препаратам, но и времени, когда они должны быть применены. При установлении диагноза септического шока терапия должна быть начата еще до поступления больной в реанимацию [21, 30].

Начальная терапия ИТШ включает следующие компоненты:

- оценка жизненно важных функций (пульс, АД, частота дыхания, температура тела, SaO_2 , ЭКГ, ЦВД, СИ, ОПСС, диурез);
- перевод на ИВЛ в режиме положительного давления в конце выдоха + 4 см вод. ст.;
- катетеризация периферических вен, венесекция;
- общий анализ крови (лейкоциты, лейкоцитарная формула), оценка свертываемости крови, количества тромбоцитов, коагулограмма, определение уровня прокальцитонина, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, продуктов деградации фибрина, КОС, содержания газов в крови, электролитов крови, концентрации билирубина, оценка показателей белкового обмена, уровня гликемии, лактатемии, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы;
- общий анализ мочи;
- бактериологическое исследование крови и других сред (посевы должны быть взяты до начала антибиотикотерапии);
- рентгенография легких.

Адекватная антибиотикотерапия является одним из важных условий лечения ИТШ [16, 18, 29, 39, 41]. При выборе препарата необходимо руководствоваться результатами бактериологического мониторинга. Рациональный выбор режима антибактериальной терапии ИТШ определяется не только локализацией источника (очага) инфекции, но и условиями возникновения инфек-

ции (внебольничная или нозокомиальная). В последние годы отмечено существенное увеличение устойчивости энтеробактерий к цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам. Наиболее важный механизм устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспорином связан с продукцией β -лактамаз — так называемых β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС).

Если есть основания предположить внебольничный характер инфекции, то препаратами выбора могут быть цефалоспорины III поколения или фторхинолоны. Среди последних преимущество имеют препараты нового поколения (левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин), обладающие более высокой эффективностью в отношении грамположительных бактерий. Антибактериальный режим следует пересматривать через 48–72 ч и при неэффективности антибиотика — заменять его другим.

Наиболее надежными средствами при инфекциях, вызванных продуцентами БЛРС, являются карбапенемы — имипенем и меропенем, о чем свидетельствуют многочисленные экспериментальные и клинические данные. Стабильный бактерицидный и адекватный клинический эффект карбапенемов может быть достигнут при их использовании в суточной дозе 1,5 г. Для меропенема этот период составляет 4 ч. Эффективность меропенема можно повысить путем увеличения дозы, кратности применения (3–4 раза в сутки) и/или продолжительности инфузии.

Целесообразно комбинировать антибиотики с производными нитроимидазола (метронидазола), которые проявляют высокую активность в отношении анаэробной инфекции. Антибактериальные препараты при ИТШ вводят только внутривенно в течение 5–10 сут до достижения стойкого результата, нормализации лейкоцитарной формулы. Современным антианаэробным и антипротозойным средством для лечения ИТШ является орнидазол [34, 52].

В лечении ИТШ важное значение имеет инфузионная терапия. Ее цель заключается в поддержании гемодинамики (СВ), детоксикации — снижении концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов, восстановлении адекватной тканевой перфузии, коррекции расстройств гомеостаза, устранении электролитных нарушений, диспротеинемии, восстановлении кислотно-щелочного равновесия. Для инфузионной терапии используют как коллоиды (желатиноль, гидроксиэтилкрахмалы), так и кристаллоиды (5 и 10% растворы глюкозы, раствор Рингера, лактосоль и др.). Качественный состав инфузионной программы должен определяться следующими показателями: степень гиповолемии, фаза синдрома ДВС, наличие периферических отеков и уровень альбумина крови, тяжесть острого легочного повреждения.



Следует иметь в виду, что для адекватной коррекции венозного возврата и уровня преднагрузки требуются значительно большие объемы (в 2-4 раза) инфузии кристаллоидов, чем коллоидов, что связано с особенностями распределения растворов между различными секторами. Кроме того, инфузия кристаллоидов сопряжена с более высоким риском отека тканей, а их гемодинамический эффект менее продолжителен. Они не влияют на коагуляционный потенциал, однако вызывают ресуститационную тромбоцитопению.

Плазмозаменители показаны при выраженном дефиците ОЦК. Гидроксиэтилкрахмалы с молекулярной массой 200 кДа, степенью молярного замещения 0,5 (200/0,5) (ХАЕС-стерил, рефортан) и 130/0,4 (волювен) имеют потенциальное преимущество перед декстранами ввиду более низкого риска утечки через мембрану и отсутствия клинически значимого воздействия на гемостаз. Переливание альбумина, возможно, будет полезным только при снижении его уровня менее 20 г/л и отсутствии признаков утечки в интерстиций. Свежзамороженная плазма (не менее 15 мл/кг) показана при коагулопатии и снижении коагуляционного потенциала крови. Ее не следует использовать только для коррекции лабораторных изменений при отсутствии кровотечения или инвазивных процедур.

Интенсивную терапию у пациенток с ИТШ необходимо немедленно начать при наличии гипотензии или повышении уровня лактата в сыворотке крови выше 4 ммоль/л. Возрастание содержания лактата в сыворотке крови у больных группы риска без гипотензии указывает на гипоперфузию тканей.

При септическом шоке следует стремиться к быстрому (в течение первых шести часов после поступления) достижению целевых значений следующих параметров: ЦВД 8 мм рт. ст. (у пациентов с ИВЛ до 12 мм рт. ст.); среднее АД более 65 мм рт. ст.; диурез 0,5 мл/кг/ч; гематокрит более 30%; сатурация венозной крови (SaVO_2) в верхней полой вене или правом предсердии не менее 90% или в смешанной венозной крови более 65% [11, 12, 26].

Средний объем инфузии составляет 2000-3500 мл/сут, однако может быть и увеличен. Объем инфузионной терапии следует поддерживать таким образом, чтобы давление заклинивания в легочных капиллярах не превышало коллоидно-онкотического давления плазмы во избежание отека легких и сопровождалось повышением СВ. Следует принимать во внимание параметры, характеризующие газообменную функцию легких, — PaO_2 и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, динамику рентгенологической картины.

Ограничение объема инфузии требуется в том случае, если ЦВД (в норме не более 120 мм вод. ст.) или давление заклинивания легочной артерии повышается без гемодинамической стабилизации (АД, ЧСС) [9, 43].

При наличии гипотензии олигурия не является противопоказанием для введения жидкости. Критерием длительности инфузионной терапии может служить стабилизация САД на уровне 90-100 мм рт. ст. (при рабочем АД — 120-130 мм рт. ст.), а также, дополнительно, ЦВД. Его уровень 8-10 см вод. ст. и достижение скорости мочеотделения свыше 20 мл/ч также являются показателями эффективности терапии.

Гемодинамический статус при ИТШ постоянно меняется, поэтому терапию необходимо постоянно контролировать и оценивать. САД следует удерживать на уровне 80-85% от рабочего.

Стабилизацией гемодинамики не заканчивается лечение ИТШ. Вследствие наличия постреанимационных повреждений необходимо продолжить терапию, направленную на повышение оксигенации тканей.

Рекомендуется достижение сверхнормальных показателей DO_2 и VO_2 с учетом значительного ускорения метаболических процессов. Поддерживать высокий уровень VO_2 позволяет усиление СВ (насколько это возможно), величина СИ при этом должна на 50% превышать нормальные значения. Важным критерием является содержание лактата, которым определяется необходимое количество O_2 . Его следует поддерживать в сыворотке крови на уровне ниже 2 ммоль/л.

При снижении СИ до 3,5-4 л/мин/ м^2 , уровне SaO_2 более 70%, высоком ОПСС, гематокрите более 30% используют катехоламины: допамин в дозе 10 мкг/кг/мин или норадреналин — до 10 мкг/кг/мин [47]. После повышения АД следует продолжать инфузию допамина в дозе 3-5 мкг/кг/мин. Допамин является препаратом первого выбора для коррекции гипотензии у больных с септическим шоком только при восполненном ОЦК. Норадреналин используют в случае допаминрезистентности. Адреналин обладает дозозависимым влиянием на ЧСС, среднее АД, СВ, работу левого желудочка, DO_2 и VO_2 , увеличивает гломерулярную фильтрацию. Однако это действие адреналина сопровождается тахикардией, ухудшением спланхнического кровотока. Он способен повышать содержание лактата в крови вследствие гликогенолитического эффекта.

Допамин повышает АД прежде всего за счет увеличения СВ с минимальным действием на системное сосудистое сопротивление (в дозе до 10 мкг/кг/мин). При применении в дозе выше 10 мкг/кг/мин преобладает α -адренергический эффект допамина, что вызывает артериальную вазоконстрикцию, а в дозе менее 5 мкг/кг/мин допамин стимулирует дофаминергические рецепторы в почечном, мезентериальном и коронарном сосудистом русле, что приводит к вазодилатации, увеличению гломерулярной фильтрации и экскреции натрия. При сохранении СВ допамин назначают в малых дозах — 1-2 мкг/кг/мин, при его снижении — в средних дозах (3-10 мкг/кг/мин),



что также увеличивает СВ. Следует помнить, что допамин несовместим с гидрокарбонатом натрия и другими щелочными растворами.

Добутамин должен рассматриваться как препарат выбора для увеличения СВ, DO_2 и VO_2 при нормальном или повышенном уровне преднагрузки. Благодаря преимущественному действию на β -рецепторы добутиамин в большей степени, чем допамин, способствует повышению данных показателей. При сердечном индексе менее 3,5 л/мин/м², SaO_2 менее 70%, сниженном СВ и высоком уровне ОПСС применяют добутиамин в дозе 20 мкг/кг/мин. Обычная доза составляет 5-15 мкг/кг/мин внутривенно медленно капельно, максимальная — 20 мкг/кг/мин. Добутиамин также несовместим с растворами щелочной реакции. При высоком СИ и низком ОПСС применяют норадреналин.

Налоксон используют в случае неэффективности вышеуказанных сосудосуживающих препаратов. Он повышает АД при назначении малых доз: начальная доза налоксона при внутривенном струйном введении составляет 2 мг, эффект наступает в течение 3-5 мин. Дозу можно удваивать каждые 15 мин до достижения 10 мг. Получив эффект при подобном введении препарата, можно продолжить его нагнетание путем капельной инфузии.

В ситуации, когда после проведения инфузионной терапии в дозе 20 мл/кг и введения вазопрессоров и инотропных препаратов не происходит стабилизации гемодинамики, необходимо подключение кортикостероидов. Рекомендуются применение гидрокортизона внутривенно в дозе не более 300 мг/сут. Кортикостероиды следует отменить, как только прекратится введение вазопрессоров.

Острая дыхательная недостаточность — один из ведущих компонентов полиорганной дисфункции, возникающей вследствие недостаточного снабжения кислородом органов и тканей, вызванного уменьшением циркулирующей массы крови.

Наличие адекватного сознания, отсутствие высоких затрат на работу дыхания, выраженной тахикардии (ЧСС до 120 уд/мин), нормализация венозного возврата крови и насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2) > 90% на фоне кислородной поддержки спонтанного дыхания является показанием к кислородотерапии с помощью лицевой маски, носовых катетеров или трахеостомы.

Показанием к проведению ИВЛ, началу респираторной поддержки при ИТШ является развитие паренхиматозной дыхательной недостаточности — острого повреждения легких (ОПЛ) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). При снижении респираторного индекса ниже 200 показана интубация. Необходимо придерживаться концепции безопасной ИВЛ. Подбор параметров дыхательного цикла осуществляется до достижения критериев адекватности ИВЛ: PaO_2 более

60 мм рт. ст., SaO_2 более 93%, парциальное давление кислорода венозной крови (PvO_2) 35-45 мм рт. ст., SaVO_2 более 55% [45].

Частота возникновения стресс-язв при непроведении профилактических мероприятий у больных в критическом состоянии может достигать 52,8%. Профилактическое применение блокаторов H_2 -рецепторов и ингибиторов протонной помпы в 2 и более раз снижают риск осложнений. Основное направление профилактики и лечения — поддержание pH выше 7,35 (до 7,40). При этом эффективность ингибиторов протонной помпы выше, чем применение H_2 -блокаторов. Следует подчеркнуть, что помимо вышеуказанных препаратов важное значение в профилактике образования стресс-язв имеет энтеральное питание.

Одним из характерных проявлений ИТШ являются нарушения системной коагуляции (активация коагуляционного каскада и угнетение фибринолиза), которые в итоге приводят к гипоперфузии и органной дисфункции. Воздействие активированного протеина С на систему воспаления реализуется через несколько механизмов [45]:

- снижение присоединения селектинов к лейкоцитам, что сопровождается сохранением целостности сосудистого эндотелия, играющего важнейшую роль в развитии системного воспаления;
- уменьшение высвобождения цитокинов из моноцитов;
- блокирование высвобождения $\text{TNF-}\alpha$ из лейкоцитов;
- ингибирование выработки тромбина, который потенцирует воспалительный ответ.

Профилактика тромбоза глубоких вен существенно влияет на результаты лечения больных с ИТШ. С этой целью применяют низкомолекулярный гепарин при гиперкоагуляции в плазменном и клеточном звеньях гемостаза, эластическое бинтование нижних конечностей. При лечении ДВС-синдрома или его профилактике обязательно назначают ингибиторы протеаз в дозе 0,5-1,5 тыс. МЕ/кг/сут в пересчете на контрикал. Коррекция КОС (при pH < 7,35) осуществляется 3% раствором гидрокарбоната натрия, в большинстве случаев его вводят до достижения уровня pH крови 7,3.

Для коррекции нарушенного иммунитета при ИТШ доказана эффективность пентаглобина (IgG , IgM , IgA). Стандартный режим дозирования заключается во введении 3-5 мл/кг/сут препарата в течение 3 дней подряд. В лечении ИТШ также используют иммуномодулирующую и антимедиаторную терапию. Существуют убедительные доказательства эффективности применения пентоксифиллина.

В терапии ИТШ важную роль играют предупреждение и раннее лечение острой почечной недостаточности [50]. Для раннего лечения олигурии рекомендуется маннит. Дегидратирующий эффект



достигается при использовании салуретиков. Основным препаратом этой группы, применяемым в неотложной терапии ИТШ, является фуросемид. Начинать введение фуросемида необходимо с дозы 40 мг, при отсутствии эффекта в течение часа его вводят повторно. Действие проявляется через 5 мин после инфузии препарата и продолжается около 30 мин.

Концентрацию глюкозы поддерживают на уровне 4,5-6,1 ммоль/л. При внутривенном введении глюкозы по показаниям используется инсулин.

Вместе с тем в клинической практике часто встречаются состояния, при которых скрытые причины могут симулировать необратимость шока. Наиболее частые причины подобных ситуаций таковы:

- недостаточный объем вводимой жидкости;
- гипоксия в связи с недостаточной ИВЛ;
- токсичность лекарственных препаратов и ее усиление в случае полипрагмазии;
- неадекватная коррекция КОС;
- недиагностированный ДВС-синдром;
- необоснованное лечение белковыми препаратами (альбумином, плазмой) в условиях поражения капиллярных мембран легких, усиления интерстициального отека легких и гипоксии;
- отсутствие вазопрессоров в комплексной терапии, несмотря на первичность снижения тонуса артериол;
- неадекватная антибиотикотерапия;
- промедление с радикальной санацией первичного очага; к моменту появления явных признаков гнойного эндометрита уже может сформироваться полиорганная недостаточность.

Период, следующий за восстановлением системного АД, может сопровождаться сохраняющейся ишемией, прогрессирующим повреждением органов. Даже после стабилизации гемодинамики необходимо проводить лечебные мероприятия, направленные на ликвидацию кислородной задолженности. Дефицит кислорода, возникающий при ишемии тканей, должен быть компенсирован в постишемическом периоде. При ИТШ могут развиваться три основных синдрома постреанимационного повреждения: невосстановленный органный кровоток, реперфузионное повреждение и кислородная задолженность.

Невосстановленный органный кровоток характеризуется устойчиво низким обеспечением кровью внутренних органов, в частности желудочно-кишечного тракта, что может привести к нарушению барьерной функции слизистой кишечника и попаданию кишечной микрофлоры в системный кровоток. В отдаленные сроки невосстановление кровотока клинически проявляется как синдром полиорганной недостаточности, который нередко способствует летальному исходу.

Кроме консервативного лечения, в терапии ИТШ также используется хирургическая санация

очага инфекции. Вопрос об активном вмешательстве при септическом шоке достаточно сложен и требует от врача высокой квалификации. В первую очередь это относится к удалению матки и ее инфицированного содержимого.

При задержке в полости матки частей плодного яйца, гнойного детрита в результате криминального аборта либо после родов, кесарева сечения инструментальное удаление их связано с опасностью дополнительного поступления в кровь эндотоксинов. Выскабливание стенок полости матки в условиях инфекции всегда сопровождается разрушением грануляционного вала и усилением токсинемии, которая может привести к усугублению полиорганной недостаточности [14, 15]. Ряд авторов рекомендует удалять остатки плодного яйца наиболее щадящим способом — с помощью вакуум-аспиратора или абортцанга на фоне продолжающейся интенсивной терапии (антибиотики, инфузионные средства и др.). Затем полость матки промывают 1% раствором хлоргексидина.

Если после опорожнения матки при правильно проводимом лечении улучшения не наступает, то, по мнению многих авторов, показана гистерэктомия. Операцию рекомендуется выполнять как можно раньше, но после выведения больной из шока. Показаниями к лапаротомии и экстирпации матки с маточными трубами являются:

- отсутствие эффекта от проводимой интенсивной терапии;
- наличие гноя в матке;
- маточное кровотечение;
- гнойные образования в области придатков матки;
- подозрение на перфорацию матки;
- выявление с помощью УЗИ остатков плодного яйца или последа в полости матки;
- отсутствие помимо матки других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния;
- несоответствие ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии;
- рост прокальцитонинового теста и повышение содержания С-реактивного белка;
- антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации;
- признаки полиорганной недостаточности (снижение АД, олигурия, ОПЛ/ОРДС, желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения и др.).

Очаг инфекции при ИТШ после родов или абортов не всегда находится в матке. Он может первично локализоваться в почках, и правильный диагноз позволяет в значительном количестве случаев отказаться от гистерэктомии с хорошими лечебными результатами. ИТШ может быть результатом попадания инфицированной мочи в кровоток вследствие лоханочно-венозных рефлюксов при воспалительной обструкции мочевыводящих путей.



Если источником ИТШ является гнойный мастит, нагноение послеоперационных ран, то показано широкое вскрытие, опорожнение и дренирование гнойника.

Сегодня ведущие акушеры-гинекологи придерживаются выжидательно-активной тактики при септическом аборте и опорожнение матки инструментальным путем проводят только при наличии угрожающего жизни кровотечения. Следует подчеркнуть, что в состоянии шока эта операция опасна развитием синдрома полиорганной недостаточности, при этом летальность возрастает в 5 раз. Консервативная тактика ведения целесообразна, в случаях если:

- верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмоны, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.); это может служить показанием для родоразрешения, восстановления пассажа мочи, но не для удаления матки;
- воспалительная реакция не прогрессирует (эффективная консервативная терапия);
- наблюдается полиорганная недостаточность;
- прокальцитониновый тест не увеличен;
- имеется живой плод;
- отсутствуют клинические проявления септического шока.

Важным звеном лечения ИТШ на фоне гиперметаболизма и деструкции собственных клеток является нутритивная поддержка. Проведение искусственной питательной поддержки — крайне важный компонент лечения, входящий в комплекс обязательных лечебных мероприятий. Нутритивная поддержка рассматривается в качестве метода, предотвращающего развитие тяжелого истощения (белково-энергетической недостаточности) на фоне выраженного гиперкатаболизма и гиперметаболизма. Выбор способа нутритивной поддержки зависит от степени выраженности питательной недостаточности и состояния функции желудочно-кишечного тракта: пероральный прием энтеральных диет, энтеральное зондовое питание, парентеральное питание, парентеральное в сочетании с энтеральным зондовым питанием. В зависимости от биохимических показателей с этой целью применяют жировые эмульсии, глюкозу, белки, витамины, микроэлементы, электролиты. Состав питательных сред и путь их введения при ИТШ определяются состоянием желудочно-кишечного тракта. Если его функции сохранены и нарушено только глотание, то смеси вводят через зонд.

В качестве средств для энтерального питания по показаниям могут быть использованы стандартные полимерные смеси высокой питательной плотности. Суточный объем готовой смеси составляет в среднем 500-1000 мл (1 мл = 1 ккал). Доля энтерального питания в суточном рационе варьирует в пределах 25-75%. При структурных и

функциональных нарушениях ЖКТ применяют внутрикишечное введение питательной смеси.

Противопоказаниями к нутритивной поддержке являются: рефрактерный шок (доза допамина более 15 мкг/кг/мин и САД менее 90 мм рт. ст.), непереносимость сред для проведения нутритивной поддержки, тяжелая некупируемая артериальная гипоксемия, некорректируемая гиповолемия, декомпенсированный метаболический ацидоз.

В последние годы при гнойно-септических осложнениях в акушерско-гинекологической практике для нейтрализации медиаторов сепсиса все более широкое распространение получают различные методы эфферентной терапии (ЭТ), позволяющие существенно оптимизировать лечебный процесс. С этой целью применяют:

- плазмообмен с выведением до 5 объемов плазмы за 30-36 ч с использованием свежезамороженной плазмы, коллоидов и кристаллоидов;
- плазмаферез с помощью мембран, характеризующихся широкими пределами адсорбции токсичных субстанций;
- объединенное выведение, адсорбцию плазмы [40, 51].

Данные литературы свидетельствуют о том, что применение методов ЭТ способствует улучшению у больных показателей гемостаза, центральной и периферической гемодинамики, купированию проявлений синдромов эндогенной интоксикации, ССВО и полиорганной недостаточности. Особенно выражен быстрый и стабильный клинический эффект при раннем назначении ЭТ [20]. Применение плазмафереза, экстракорпоральной детоксикации в первые сутки развития септического шока повышает выживаемость пациентов до 95% [17, 22].

При традиционном лечении больных (без применения методов ЭТ) летальность от септических осложнений составляет 65%, а при раннем включении (в первые два дня от манифестации болезни) в курс терапии большеобъемного дискретного плазмафереза (до и после операции гистерэктомии) этот показатель снижается почти в 4 раза (16,6%) [26, 32, 35, 36].

В процессе гемофильтрации хорошо элиминируются анафилотоксины C3a, C5a, провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1b, IL-6, IL-8), b2-микроглобулин, миоглобин, паратгормон, лизоцим (молекулярная масса 6000 Да), β-амилаза (молекулярная масса 36 000-51 000 Да), креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза, трансаминазы и др. Действие гемофильтрации распространяется также на плазменные белки, в т.ч. иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, аминокислоты.

В результате плазмафереза отмечен отчетливый клинический эффект: стабилизация гемодинамики (повышение среднего АД на 58%), увеличение



сатурации тканей кислородом (в среднем с 88,6 до 96,2%), коррекция коагуляционного потенциала крови (увеличение количества тромбоцитов, протромбинового индекса, антитромбина III), улучшение функций естественных детоксикационных систем организма (снижение концентрации билирубина в крови на 32%, мочевины на 7%, креатинина на 12%), стабилизация КОС и газов крови независимо от исходной формы нарушений (метаболический алкалоз или ацидоз), нормализация анализа крови.

Одновременно с плазмаферезом проводится гастроэнтеросорбция (карбовит, энтеросорб, гастрсорб и др.) для удаления токсичных веществ из кишечного тракта, который сам становится источником эндотоксемии и способствует дополнительному поражению печени.

Таким образом, при наличии в учреждении эфферентной службы вопрос о выполнении гистерэктомии и инструментального опорожнения полости матки у больных с тяжелыми проявлениями ССВО после родов и абортос следует рассматривать лишь при сопутствующей органической патологии (разрыв или перфорация матки, миома матки с нарушением питания миоматозного узла, рак тела матки, несостоятельность шва на матке после кесарева сечения, угрожающее жизни кровотечение).

Накопленный опыт показывает, что у пациентов в критическом состоянии анемия и гипопропротеинемия присутствуют всегда, характеризуют тяжелый эндотоксикоз и способствуют его усугублению. Плазмаферез абсолютно показан при выполнении двух условий: операция проводится мембранным способом, при котором кровопотеря в экстракорпоральный контур составляет 60 мл (меньше, чем при дискретном плазмаферезе); полученная аутоплазма очищается на гемосорбенте и сразу возвращается в сосудистое русло больных. При таком методическом подходе операция является безопасной и, как правило, не требует переливания потенциально опасных донорских гемопрепаратов и синтетических коллоидных средств.

Абсолютными противопоказаниями к проведению ЭТ являются необратимые изменения со стороны жизненно важных органов и неостановленное кровотечение. Относительные противопоказания к ЭТ включают анемию ($Hb < 100$ г/л), гипопропротеинемия (общий белок < 55 г/л) [50].

Лучших результатов при лечении больных с акушерско-гинекологической патологией с осложненными формами ИТШ можно добиться с помощью соблюдения двух простых принципов: как можно более раннее включение в курс комплексной терапии методов ЭТ в безопасных режимах, без использования массивных доз донорской свежемороженой плазмы и исключение гистерэктомии.

Таким образом, основными направлениями интенсивной терапии ИТШ являются:

- гемодинамическая поддержка: ЦВД 8-12 мм рт.ст., среднее АД более 65 мм рт.ст., диурез 0,5 мл/кг/ч, гематокрит более 30%, сатурация смешанной венозной крови не менее 90%;
- респираторная поддержка: пиковое давление в дыхательных путях ниже 35 см вод.ст., инспираторная фракция кислорода менее 60%, дыхательный объем менее 5-6 мл/кг, неинвертированное соотношение вдоха к выдоху;
- применение кортикостероидов в малых дозах — 240-300 мг/сут;
- использование активированного протеина С — 24 мкг/кг/ч в течение 4 суток;
- иммунокоррекция: заместительная терапия препаратом пентаглобин;
- профилактика тромбоза глубоких вен;
- профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта: применение блокаторов H_2 -рецепторов и ингибиторов протонной помпы;
- заместительная почечная терапия при острой почечной недостаточности вследствие тяжелого сепсиса;
- нутритивная поддержка: энергетическая ценность питания 25-30 ккал/кг массы тела/сут; белок — 1,3-2,0 г/кг/сут; глюкоза — 30-70% небелковых калорий с поддержанием уровня гликемии ниже 6,1 ммоль/л; липиды — 15-20% небелковых калорий;
- детоксикационная, инфузионно-трансфузионная терапия с включением эфферентных методов, которую необходимо назначать как можно раньше.

Литература

1. Алексеев А.А. и соавт. Интенсивная терапия. — 2002. — Т. 4. — № 4. — С. 76-82.
2. Букин В.Е. Экстракорпоральная коррекция гомеостаза при полиорганной недостаточности в акушерстве // Медико-социальные проблемы семьи. Спецвыпуск к международной науч.-практ. конф. «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии». — Донецк, 2004. — Том 9. — № 1. — 2004. — С. 34-40.
3. Ветров В.В., Барышев Б.А. Эфферентная терапия и аутодонорство в гинекологии. — СПб., 2005. — 174 с.
4. Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // Анест. и реаниматол. — 2000. — № 3. — С. 33.
5. Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б., Звягин А.А., Ярошецкий А.И., Романовский Ю.Я. Сепсис: определение понятия, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия // Инфекции в хирургии. — 2004. — Т. 2. — № 2. — С. 2-17.
6. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — 960 с.; Т. 2 — 784с.
7. Глумчер Ф.С. Септический шок: новые концепции патогенеза и лечения // Мистецтво лікування. — 2004. — № 8 (14). — С. 3-8.
8. Справочник по вопросам репродуктивного здоровья / Под ред. проф. Гойды Н.Г. — К.: Изд-во Раевского, 2004. — 128с.
9. Егоричева С.Д., Авчинников А.В., Мокроусов И.В. и др. Внутрибольничные инфекции в родовспомогательных учреждениях: этиология, эпидемиология и профилактика (обзор) // Эфферентная терапия. — 2005. — Т. 11. — № 1. — С. 63-69.
10. Каншина Л.Г., Саталкин А.А. Принципы интенсивной терапии акушерского сепсиса и септического шока // Медико-социальные



проблемы семьи. Спецвыпуск к межд. науч.-практ. конф. «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии». — Донецк, 2004. — Т. 9. — № 1. — С. 70-73.

11. Клигуненко Е.Н., Васильченко С.Л., Чумаченко Н.Г. и др. Применение эфферентных методов детоксикации организма в комплексной терапии осложненных гнойно-воспалительных заболеваний женской половой сферы // Медико-социальные проблемы семьи. Спецвыпуск к международной науч.-практ. конф. «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии». — Донецк, 2004. — Т. 9. — № 1. — С. 140-145.

12. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. и др. Принципы инфузионно-трансфузионной терапии в экстракорпоральной детоксикации при сепсисе и септическом шоке в акушерстве: Метод. рек. ком. № 2001/11. — М., 2001. — 22 с.

13. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. — М., 2002. — 496 с.

14. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 448 с.

15. Мусселиус С.Г. Детоксикация при острой почечной недостаточности (ОПН) // Тр. 12-й конф. Московского общества гематологов. — М., 2004. — С. 39.

16. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Тяжелые бактериальные инфекции в акушерстве и гинекологии // Инфекции и антимикробная терапия. — 2004 — Т. 6. — № 3.

17. Роговая О.Н. Клинические эффекты применения экстракорпоральных методов в комплексном лечении гнойно-воспалительных осложнений в акушерстве // Медико-социальные проблемы семьи. Спецвыпуск к международной науч.-практ. конф. «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии». — Донецк, 2004. — Т. 9. — № 2. — С. 14-20.

18. Руднов В.А. Современные алгоритмы антибактериальной терапии сепсиса // РМЖ. — 2004. — Т. 12. — № 24.

19. Серов В.Н., Бурдули Г.М., Мананникова О.В. Материнская смертность от абортот и пути ее профилактики // Планирование семьи. — 1994. — № 3. — С. 3-5.

20. Серов В.Н. Акушерский сепсис — диагностика и терапия // Материалы 2-го Российского форума «Мать и дитя». — М., 2000. — С.130-131.

21. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. — М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева // РАМН. — 2004. — 130 с.

22. Чермных С.В. Роль лечебного плазмафереза при оказании неотложной помощи в акушерской практике // Медико-социальные проблемы семьи. Спецвыпуск к международной науч.-практ. конф. «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии». — Донецк, 2004. — Т. 9. — № 2. — С. 7-13.

23. Шок. Теория, клиника, организация противошоковой помощи. — СПб.: Политехника, 2004. — 544с.

24. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Critical Care Medicine 2001; 29: 1303-10.

25. Baue A.E., Faist E., Fry D.E. Multiple organ failure // New-York, Springer. — 2000. — P. 712.

26. Bellomo R. et al. The Effect of Intensive Plasma Water Exchange by Hemofiltration on Hemodynamics and Soluble Mediators in Canine Endotoxemia // Am J Respir Crit Care Med. 2000, 161, 1429-1436.

27. Castro E.O., Figueiredo M.R., Bortolotto L., Zugaib M. Sepsis and septic shock during pregnancy: clinical management // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. — 2008. — Dec; 30 (12). — P. 631-8.

28. Chhabra S., Kaipa A., Kakani A. Reduction in maternal mortality due to sepsis // J. Obstet. Gynaecol. — 2005. — Feb; 25 (2). — P. 140-2.

29. Claessens Y-E., Dhainaut J-F. Diagnosis and treatment of severe sepsis // Crit. Care. — 2007. — 11 (Suppl 5): S2.

30. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Intensive Care Med. — 2008. — Jan; 34 (1). — P. 17-60.

31. Dombrovskiy V.Y., Martin A.A., Sunderram J., Paz H.L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003 // Crit Care Med. 2007 May; 35 (5): 1244-50.

32. Haase M., Bellomo R., Baldwin Ian, Haase-Fielitz A. et al. Hemodialysis Membrane With a High-Molecular-Weight Cutoff and Cytokine Levels in Sepsis Complicated by Acute Renal Failure: A Phase I Randomized Trial //AJKD, August 2007, Vol. 50, Issue 2; 296-304.

33. Hardaway R.M., McKay D.G. The syndromes of disseminated intravascular coagulation // Rev. Surg. — 1963. — Vol. 20, № 5. — P. 297-301.

34. Hollenberg S.M. Inotrope and vasopressor therapy of septic shock // Crit. Care Clin. — 2009. — Oct; 25 (4). — P.781-80.

35. Honore P.M., Matson J.R. Hemofiltration, adsorption, sieving and the challenge of sepsis therapy design // Review. Crit Care 2002; 6: 394-396.

36. Honore P. et al. High Volume and High Permeability Hemofiltration for Sepsis: the Evidence and the key issues. 9-th Conference CRRT, San Diego, 2004, 133-139.

37. Hoffman J.N. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, Vol.97, Issue 17, 9789-9798.

38. Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A. Emerging infections and pregnancy // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — Nov; 12 (11). — P. 1638-43.

39. Kankuri E., Kurki T., Carlson P., Hiilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2003. — Aug; 82 (8). — P. 730-5.

40. Kellum J.A. et al. Hemoabsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor- κ B DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia // Crit. Care. Med. 2004, 32, 3, 801-805.

41. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock // Crit Care Clin. — 2009. — Oct; 25 (4). — P. 733-51.

42. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // New Engl J Med 2003; 348: 1546-1554.

43. Morgera S., Haase M., Kuss T., Vargas-Hein O., Zuckerman-Becker H., Melzer C. et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for 114norepinephrine in septic patients with acute renal failure // Crit Care Med. 2006; 34: 2099-2104.

44. Nadler E.P., Upperman J.S., Dickinson E.C. and Ford H.R. Nitric oxide and intestinal barrier failure // Semin Pediatr Surg. — 1999 . — (8). — P. 148-154.

45. Raghfan M., Guo R.F., Ward P.A. Novel strategies for the treatment of sepsis. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2006, Edt. by J.L.Vincent, P. 68-75.

46. Riedermann N.C., Murray H., Kellum J.A. Fluid resuscitation and immunomodulation in the critically ill // Nat Med. 2003, 9 (5), 517-524.

47. Ruokonen E., Hovilehto S., Loisa P., Perttil J., Pettil V., Puurunen M., Rintala E., Uusaro A. Update on current care guidelines. Treatment of severe sepsis in adults // Duodecim. — 2009. — 125 (21) — P. 2402-3.

48. Sands K.E., Bates D.W., Lanken P.N. et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centres // JAMA 1997; 278: 3: 234-240.

49. Sheffield J.S. Sepsis and septic shock in pregnancy // Crit. Care Clin. — 20 (2004). — P. 651-660.

50. Schefold J.C., Hasper D., Jorres A. Organ crosstalk in critically ill patients: hemofiltration and immunomodulation in sepsis // Blood Purif. — 2009. — 28 (2). — P. 116-23.

51. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D., Davenport A., Cole L., Baldwin I. et al. Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal // Intensive Care Med. 2002; 28: 651-5.

52. Vincent J.L., Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review // Crit. Care Med. — 2004. — 32. — P. 451-454.

53. Zhang W.H., Alexander S., Bouvier-Colle M.H., Macfarlane A; MOMS-B Group. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey // BJOG. — 2005. — Jan; 112 (1). — P. 89-96.



Застосування прогестерону у вагітних із високим ризиком передчасних пологів

Е. Cetingoz, С. Cam, М. Sakalli, А. Karateke, С. Celik, А. Sancak,
відділення акушерства та гінекології, клініка жіночих і дитячих захворювань Зейнеп Каміль, м. Стамбул, Туреччина

Передчасні пологи — основна причина захворюваності та смертності новонароджених. Саме тому їх первинна профілактика є першочерговим завданням у практиці акушерів-гінекологів. Разом з тим патофізіологічні механізми розвитку передчасного розродження остаточно не з'ясовані.

Прогестерон, що продукується жовтим тілом і плацентою, має важливе значення для підтримання вагітності протягом усього гестаційного періоду, а особливо на ранніх строках. Перші дослідження щодо вивчення ролі прогестинів у запобіганні передчасним пологам показали різні результати. У ході більш ранніх із них були зроблені суперечливі висновки. Результати двох рандомізованих контрольованих досліджень (da Fonseca E.B. et al., 2003; Meis P.J. et al., 2003), проведених з метою оцінювання ефективності прогестинів у профілактиці передчасних пологів у вагітних груп високого ризику, свідчили про значне його зниження при одноплідній вагітності. Велике дослідження J.M. O'Brien et al. (2007) показало, що призначення вагінального гелю на основі прогестерону в низькій дозі (90 мг) не знижує частоту повторних передчасних пологів (≤ 32 тиж).

За даними систематичних Кокранівських оглядів (Dodd J.M. et al., 2006, 2008), застосування прогестерону позитивно впливає на результат вагітності у деяких жінок із підвищеним ризиком передчасних пологів. Спеціалісти Американського коледжу акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) рекомендують призначати препарати цього гормону вагітним із наявністю в анамнезі спонтанних передчасних пологів для профілактики їх повторного виникнення.

У пацієнок із двоплідною вагітністю прогестерон рутинно не застосовують. Переваги від його призначення можуть варіювати залежно від групи ризику вагітних, шляху введення і дози препарату. Таким чином, необхідно провести додаткові дослідження, щоб з'ясувати ці питання.

У даному дослідженні надали перевагу вивченню ефективності призначення мікронізованого натурального прогестерону вагінально над пероральним чи внутрішньом'язовим застосуванням синтетичного аналога цього гормону.

У порівнянні з прийомом *per os* введення прогестерону *per vaginam* має свої переваги — лікарський засіб швидко всмоктується і потрапляє до системного кровотоку, мінаючи печінку, а отже, характеризується високою біодоступністю. При цьому не проявляються такі небажані побічні ефекти, як сонливість, відчуття втоми, головний біль.

На відміну від внутрішньом'язового вагінальний шлях введення прогестерону забезпечує краще проникнення активної речовини препарату в ендометрій завдяки прямому транспортуванню гормону з піхви в матку (так званий ефект першого проходження через матку). Крім того, при внутрішньом'язовому застосуванні можливі деякі незначні побічні ефекти, зазвичай у вигляді локальних реакцій у місці ін'єкції прогестерону.

Мета цього подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження полягала у визначенні ефективності профілактичного застосування прогестерону вагінально щодо зниження імовірності передчасних пологів у вагітних груп високого ризику, включаючи одно- і двоплідну вагітність.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження було проведено у відділенні акушерства та гінекології клініки жіночих і дитячих захворювань Зейнеп Каміль (Стамбул) у період з грудня 2004 по лютий 2007 р. і схвалено комітетом з етики цієї лікувальної установи. Усі учасниці підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Під спостереженням перебували 170 вагітних з високим ступенем ризику передчасного розродження. Пацієнтки з двоплідною вагітністю, наявністю хоча б одних спонтанних передчасних пологів в анамнезі чи аномаліями розвитку матки належали до групи високого ризику передчасного розродження і були включені в дане дослідження. У кожної жінки відмічався принаймні один з цих факторів ризику. Були враховані вік досліджуваних, прегравідарний показник індексу маси тіла (ІМТ), паритет, дата останньої менструації, наявність абортів в анамнезі та шкідливих звичок (паління, вживання алкоголю). У всіх пацієнок виконували мікроскопічне і культуральне дослідження сечі та цервіко-вагінального секрету. Лікування інфекцій сечовивідних шляхів і/або бактеріального вагінозу проводили відповідно до результатів культурального аналізу.



Серед загальної кількості обстежуваних до проведення розподілу на групи у двох осіб мали місце аборти, у семи — розродження на 20–24-му тижні вагітності. Одній жінці з профілактичною метою був виконаний цервікальний серкляж. Таким чином, із дослідження було виключено десять пацієнток.

Строк вагітності розраховували за результатами УЗД в І триместрі. У жінок, які завагітніли в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій, тривалість гестаційного процесу визначалася за датою перенесення ембріона. Довжину шийки матки вимірювали за допомогою трансвагінального УЗД на 20–24-му тижні вагітності.

Мікронізований прогестерон і плацебо у формі вагінальних супозиторіїв (100 мг) в однакових упаковках були підготовлені виробником, який не брав участі у розробці дослідження, зборі, обробці, аналізі даних, інтерпретації результатів та прийнятті рішення про їх опублікування. Пацієнтки були розподілені за таблицею випадкових чисел. Супозиторії не різнилися за зовнішнім виглядом і товщиною. Упаковки препарату і плацебо, марковані невідомим для дослідника чином, зберігалися в одному місці. Рандомізація розпочалася на 24-му тижні вагітності. Пацієнтки вводили по одному супозиторію *per vaginum* на ніч з 24-го по 34-й тиждень вагітності. Учасниці та дослідники не були поінформовані, до якої з груп (плацебо чи прогестерону) відносилися жінки і що саме застосовували. Призначення у складі терапії не розкривалися, доки в останньої вагітної не відбулися пологи.

Надалі жінки проходили обстеження кожні 4 тиж. Усім пацієнткам проводили моніторинг маткових скорочень за допомогою зовнішньої токодинамометрії 1 раз на тиждень протягом 30 хв на строках вагітності 24–34 тиж. Про настання передчасних пологів свідчило одночасне виникнення шести і

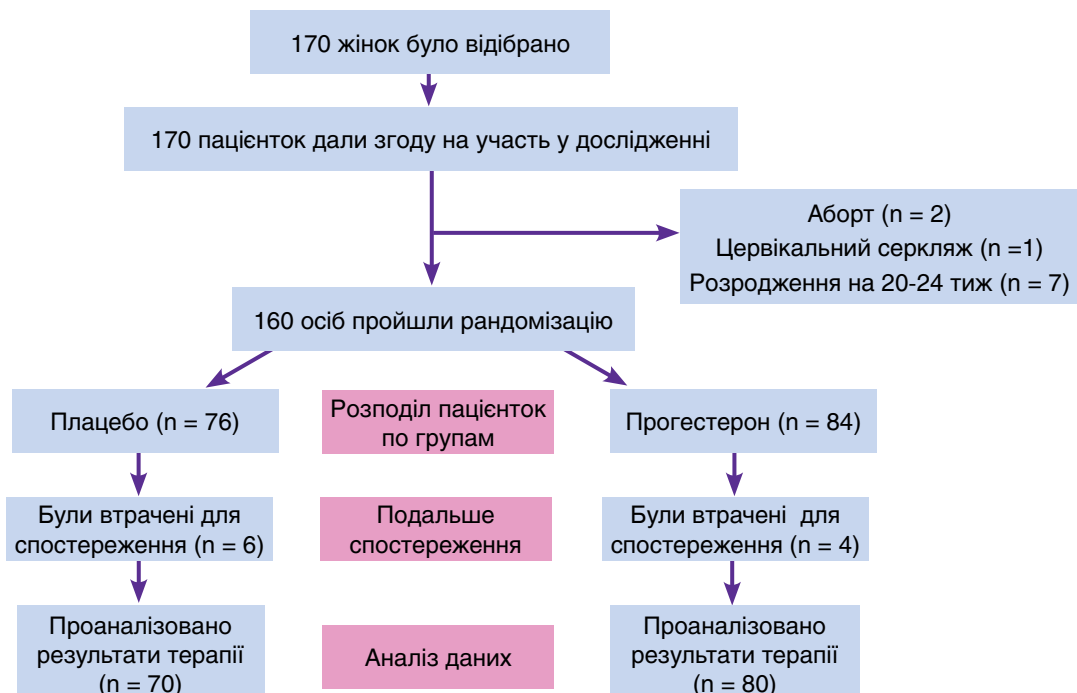
більше скорочень за 30 хв і змін шийки матки (вкорочення, розм'якшення, дилатація). При встановленні загрози передчасних пологів вагітних обох груп направляли на стаціонарне лікування і призначали блокатор кальцієвих каналів (ніфедипін). Спочатку три дози по 10 мг ніфедипіну застосовували з інтервалом 20 хв, потім — по 10 мг препарату з інтервалом 6 год. Бетаметазон двічі по 12 мг вводили внутрішньом'язово з інтервалом 24 год для прискорення дозрівання легенів плода до 34 тиж гестації. При повторенні епізодів, що свідчили про ризик передчасних пологів, терапія пацієнток здійснювалася за тим же алгоритмом. Під час лікування загрози передчасних пологів жінки продовжували щодня застосовувати супозиторії (прогестерон або плацебо). Передчасним вважалось розродження, що відбулося до 37 повних тижнів вагітності.

Десять вагітних були втрачені для спостереження. Отже, проаналізовано результати терапії у 150 осіб з високим ступенем ризику передчасних пологів, рандомізованих на дві групи: прогестерону ($n = 80$) і плацебо ($n = 70$).

Результати дослідження та їх обговорення

На початку дослідження для участі в ньому було відібрано 170 вагітних із високим ступенем ризику передчасних пологів. Під час спостереження десять пацієнток були виключені з трайлу перед етапом рандомізації через проведення аборт ($n = 2$; 1,2%), розродження на строках 20–24 тиж ($n = 7$; 4,1%), а також виконання цервікального серкляжу ($n = 1$; 0,6%). Таким чином, 160 вагітних були рандомізовані на застосування прогестерону і плацебо. Десять вагітних були втрачені для спостереження, тому дослідники оцінювали дані 150 пацієнток: 80 (53,3%) осіб із групи прогестерону і 70 — (46,7%) з групи плацебо (схема).

Схема. Алгоритм дослідження





Вагітні у групах прогестерону і плацебо були подібними за віком, прегравідарним показником ІМТ, паритетом, наявністю абортів в анамнезі та факторів ризику передчасних пологів. Крім того, не виявлено статистично значущих відмінностей між пацієнтками обох груп у демографічних характеристиках, результатах мікроскопічного і культурального досліджень сечі та цервіко-вагінального секрету, кількості вагітностей, які настали в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій (табл. 1).

Не зафіксовано жодних суттєвих відмінностей між групами плацебо і прогестерону при вимірюванні довжини шийки матки ($34,61 \pm 6,75$ проти $34,26 \pm 6,06$ мм; $p > 0,05$) (табл. 2). Значення цього показника у пацієнток обох груп з передчасними пологами в анамнезі та двоплідною вагітністю істотно не відрізнялися.

Частота передчасного розродження була вищою у жінок, які застосовували плацебо, а не прогестерон (57,2 проти 40%; відношення шансів [ВШ] 2; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,04-3,83). За цим показником були відмічені статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,05$) (табл. 3). У групі прогестеро-

ну зафіксовано суттєве зниження частоти пологів до 34 тиж вагітності (24,3 проти 8,8%; ВШ 3,35; 95% ДІ 1,3-8,63; $p < 0,05$).

Середній строк гестації при народженні у групі плацебо становив 35 тиж 6 днів $\pm$ 3 тиж 2 дні, у групі прогестерону – 36 тиж 6 днів $\pm$ 2 тиж 3 дні ($p < 0,05$).

Частота передчасного розродження була вищою в групі плацебо, ніж у групі прогестерону, як у пацієнток з наявністю в анамнезі передчасних пологів (50 проти 24,3%; ВШ 3,11; 95% ДІ 1,13-8,53; $p < 0,05$), так і при двоплідній вагітності (78,6 проти 51,3%; ВШ 3,48; 95% ДІ 1,16-10,46; $p < 0,05$).

Показник госпіталізації з приводу загрози передчасних пологів до 34 тиж був вищим у групі плацебо порівняно з групою прогестерону (45,7 проти 25%; ВШ 2,5; 95% ДІ 1,27-5,04); ця різниця була статистично значущою ($p < 0,05$) (табл. 3). У пацієнток, яким призначали ніфедипін, в обох групах не спостерігалося статистично значущих відмінностей у показниках повторної госпіталізації (31,3 проти 30%; ВШ 1,06; 95% ДІ 0,31-3,57) і частоті пологів до 34 тиж (53,1 проти 35%; ВШ 2,1; 95% ДІ 0,66-6,66) ($p > 0,05$).

Таблица 1. Параметры пациенток при рандомизации по группам

Характеристики пацієнток	Група плацебо (n = 70)		Група прогестерону (n = 80)		p
	n	%	n	%	
Вік (роки)					
18-35	64	91,4	72	90,0	NS*
≥ 35	6	9,0	8	10,0	NS
ІМТ					
< 20	3	4,3	4	5,0	NS
20-29	52	74,7	59	73,8	NS
> 29	15	21,4	17	21,3	NS
Паритет					
0	20	27,6	25	31,2	NS
1	26	37,1	31	38,7	NS
≥ 2	24	34,3	24	30,0	NS
Аборти					
0	57	81,4	66	82,5	NS
1	8	11,4	10	12,5	NS
≥ 2	5	7,1	4	5,0	NS
К-сть вагітних з передчасними пологами в анамнезі	34	40,6	37	46,2	NS
Аномалії розвитку матки	8	11,4	4	5,0	NS
Двоплідна вагітність	28	40,0	39	48,7	NS
Вагітність, яка настала в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій	8	11,4	9	11,3	NS
Позитивний результат культурального аналізу сечі	4	5,7	6	7,5	NS
Позитивний результат культурального дослідження цервіко-вагінальних виділень на бактеріальний вагіноз	6	8,6	6	7,5	NS

*NS – відмінності не істотні.



Таблиця 2. Показники довжини шийки матки у пацієнток груп ризику

Характеристика пацієнток	Довжина шийки матки, мм		р
	Група плацебо	Група прогестерону	
Загальна к-сть	34,61 ± 6,75	34,26 ± 6,06	0,731
Пацієнтки з передчасними пологами в анамнезі	33,66 ± 6,75	34,21 ± 6,12	0,720
Пацієнтки з двоплідною вагітністю	34,96 ± 6,81	34,45 ± 6,29	0,756

Таблиця 3. Результати лікування пацієнток по групах

Характеристика пацієнток	Група плацебо		Група прогестерону		ВШ (95% ДІ)	р*
	п	%	п	%		
Загальна к-сть						
Розродження < 37 тиж	40/70	57,2	32/80	40,0	2 (1,04-3,83)	0,036
Розродження < 34 тиж	17/70	24,3	7/80	8,8	3,35 (1,3-8,63)	0,010
Госпіталізація при передчасних пологах	32/70	45,7	20/80	25	2,5 (1,27-5,04)	0,008
Пацієнтки з передчасними пологами в анамнезі						
Розродження < 37 тиж	17/34	50,0	9/37	24,3	3,11 (1,13-8,53)	0,045
Розродження < 34 тиж	9/34	26,5	2/37	5,4	6,3 (1,25-31,7)	0,033
Госпіталізація при передчасних пологах	19/34	55,9	11/37	29,7	2,99 (1,12-7,95)	0,046
Пацієнтки з двоплідною вагітністю						
Розродження < 37 тиж	22/28	78,6	20/39	51,3	3,48 (1,16-10,46)	0,043
Розродження < 34 тиж	7/28	25,0	4/39	10,3	2,9 (0,76-11,2)	0,200
Госпіталізація при передчасних пологах	11/28	39,3	7/39	17,9	2,95 (0,96-9,02)	0,090

*р < 0,05

У вагітних з наявністю передчасних пологів в анамнезі частота розродження до 34 тиж гестації була значно вищою в групі плацебо, ніж у групі прогестерону (26,5 проти 5,4%; ВШ 6,3; 95% ДІ 1,25-31,7) (табл. 3). Хоча показник передчасних пологів і розродження до 34 тиж у жінок з двоплідною вагітністю був вищим у групі плацебо, ця відмінність не була статистично значущою. Через невелику кількість пацієнток з аномаліями розвитку матки оцінити вплив прогестерону на статус обстежених цієї категорії було неможливо.

Кількість випадків госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених була значно меншою в групі прогестерону, ніж у групі плацебо. Разом з тим між групами не виявлено істотних відмінностей у рівні неонатальної смертності (табл. 4).

Передчасний розрив навколоплідних оболонок спостерігався у 2,9% (2/70) вагітних у групі плацебо і в 3,8% (3/80) осіб у групі прогестерону. Така різниця

не була статистично значущою (р > 0,05). У ході дослідження не зафіксовано жодного випадку виникнення алергічних реакцій чи побічних ефектів від призначеної терапії у пацієнток, які застосовували супозиторії з прогестероном.

Таким чином, результати дослідження свідчать про профілактичну ефективність прогестерону щодо розвитку передчасних пологів у вагітних груп високого ризику при його застосуванні, починаючи з II триместру.

Механізм дії прогестерону щодо запобігання передчасним пологам остаточно не з'ясований. Як відомо, цей гормон перешкоджає утворенню шілинних контактів у міометрії, які є необхідними для запуску координованої скоротливої діяльності м'язів матки, що приводить до пологів. Він також інгібує рецептори до окситоцину і простагландинів. Локальні зміни рівня прогестерону в плаценті, децидуальній і навколоплідній оболонках можуть

Таблиця 4. Особливості неонатального періоду по групах

Неонатальні наслідки	Група плацебо		Група прогестерону		ВШ (95% ДІ)	р*
	п	%	п	%		
К-сть народжень, при яких виникала потреба хоча б в одній госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених	26/70	37,1	13/80	16,3	3,04 (1,41-6,54)	0,004
К-сть народжень, при яких зафіксовано хоча б одну неонатальну смерть	3/70	4,3	3/80	3,8	1,15 (0,2-5,9)	0,867

*р < 0,05



мати важливе значення для початку пологів у строк або передчасно. Разом із тим рецептори до прогестерону в міометрії також можуть відігравати певну роль в ініціації пологів.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні E.B. da Fonseca et al. (2003) призначали вагінально 100 мг прогестерону або плацебо на 24-34-му тижні гестаційного періоду 142 вагітним із високим ступенем ризику передчасних пологів (ця патологія в анамнезі зустрічалася більш ніж у 90% учасниць). Дослідники виявили значне зниження частоти передчасного розродження при застосуванні прогестерону, але статистично значущих відмінностей між групами у показниках госпіталізації при передчасних пологах не відзначили. Крім того, токолітики (β-міметичні засоби) продемонстрували позитивний ефект у пацієнток групи прогестерону.

Застосування прогестерону в різних формах і дозуваннях в аспекті зниження ризику передчасного розродження досліджувалося багатьма науковцями. Так, P.J. Meis et al. (2003) повідомили про результати рандомізованого плацебо-контрольованого трайлу, у якому 17-гідроксипрогестерону капроат призначали 463 вагітним із наявністю передчасних пологів в анамнезі. Пацієнткам щотижнево проводили ін'єкції 250 мг 17-гідроксипрогестерону капроату або плацебо між 16-20-м і 37-м тижнем вагітності. У результаті було виявлено, що застосування прогестерону в ін'єкційній формі знижує частоту передчасного розродження. На противагу цьому результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження J.M. O'Brien et al. (2007) за участю 659 вагітних із наявністю в анамнезі спонтанних передчасних пологів свідчили, що щоденне використання вагінального гелю на основі прогестерону в низькій дозі (90 мг) не знижувало частоту передчасного розродження. Варто відзначити, що пацієнтки з інших груп підвищеного ризику (з багатоплідною вагітністю) були виключені з дослідження.

Результати метааналізу і систематичного огляду рандомізованих контрольованих досліджень показали, що у вагітних, яким призначали препарати прогестерону, спостерігалися більш низькі показники передчасного розродження (Sanchez-Ramos L. et al., 2005; Dodd J.M. et al., 2008).

При цьому відмінностей у частоті госпіталізації з приводу передчасних пологів або у рівні перинатальної смертності відзначено не було.

Дотепер існує значна невизначеність у механізмах дії прогестерону, показаннях до його застосування, оптимальному способі введення і дозуванні. Спеціалісти ACOG і Канадської асоціації акушерів-гінекологів (The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) визнають необхідність у проведенні додаткових досліджень у цьому напрямку (American College of Obstetricians and Gynecologist, 2003; Farine D. et al., 2008).

Описане дослідження показало, що використання 100 мг мікронізованого прогестерону вагінально у пацієнток з груп високого ризику (при двоплідній вагітності, з наявністю в анамнезі передчасних пологів) на 24-34-му тижні гестації є ефективним у запобіганні передчасному розродженню, передчасним пологам і розродженню до 34 тиж вагітності.

Враховуючи інгібуючий вплив прогестерону на утворення щільних контактів у міометрії та рецептори до окситоцину і простагландинів, можна припустити, що цей гормон має здатність посилювати ефекти токолітичної терапії з використанням β-міметичних препаратів (da Fonseca E.B. et al., 2003). Дану позитивну дію не було продемонстровано в дослідженні при застосуванні токолітика ніфедипіну. У пацієнток обох груп при прийомі ніфедипіну показники повторних госпіталізацій із загрозою передчасних пологів і частота розродження до 34 тиж були подібними. У досліджуваних осіб не відмічено позитивного ефекту від призначення прогестерону при токолітичній терапії ніфедипіном і після визначення скорочувальної діяльності матки. Результати досліджень, у яких жінкам призначали найбільш відомі токолітичні агенти, не показали їх ефективності при застосуванні понад 48 год (King J.F. et al., 1988). Можливою причиною цього є використання токолітиків тільки після ідентифікації скорочувальної діяльності матки. Профілактичне призначення препаратів цієї групи пацієнткам із високим ризиком передчасних пологів має продемонструвати кращі результати (O'Leary J.A., 1986; Allbert J.R. et al., 1992).

Хоча прогестерон не має прямого позитивного впливу на плід або новонародженого, результати дослідження свідчать, що показник госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених був значно нижчим у пацієнток, які застосовували супозиторії з цим гормоном.

Відносно невелика кількість досліджуваних пацієнток, особливо в підгрупах, а також обмежена інформація про виникнення неонатальних ускладнень є недоліками даного дослідження. Його результати демонструють позитивний ефект застосування 100 мг мікронізованого прогестерону у пацієнток груп високого ризику передчасних пологів. Ці дані узгоджуються з результатами багатьох досліджень інших авторів (Sanchez-Ramos L. et al., 2005; Dodd J.M. et al., 2006, 2008; Tita A.T., Rouse D.J., 2009). Використання прогестерону не впливало на рівень неонатальної смертності, що підтверджується результатами систематичних оглядів і метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень.

Необхідно провести додаткові дослідження за участю великої кількості пацієнток для підтвердження ефективності прогестерону при багатоплідній вагітності, аномаліях розвитку матки, а також для оцінки неонатальних наслідків цієї терапії у вагітних із високим ризиком передчасних пологів.

Огляд підготувала Марина Малей
Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies, Gynecol Obstet, 2011, 283: 423-429



Беременность и глюкокортикоиды — две стороны одной медали

П.Н. Веропотвелян, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека¹, Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач¹, И.В. Гужевская, к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1², П.С. Горук, заведующий стационарным отделением центра пренатальной диагностики¹

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Одной из основных проблем акушерства и неонатологии является использование глюкокортикоидов при беременности. Согласно данным литературы, введение глюкокортикоидов в эксперименте вызывало задержку развития плода [13]. Как отмечает В.М. Сидельникова [2], учеными была выдвинута гипотеза о том, что глюкокортикоиды, изменяя метаболизм плода, в свою очередь программируют заболевание в будущем, во взрослом возрасте. Научно-практический интерес объясняется еще и тем, что это действие глюкокортикостероидов (ГКС) проявляется в большей степени при их применении в конце беременности. D. Barker et al. [1] отмечают, что после рождения маловесного ребенка при улучшении питания он компенсаторно быстро набирает массу тела. Такое сочетание проявляется изменением метаболизма *in vitro*, и быстрое компенсаторное увеличение массы тела после рождения ведет к развитию метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний взрослого человека.

Ряд исследователей предполагает, что причины, обусловившие задержку внутриутробного развития, вызывают и стресс плода. По мнению J. Ackland et al. [4], этот стресс сопровождается повышением секреции глюкокортикоидов, которые принимают основное участие в программировании у плода заболеваний взрослого периода его жизни. В связи с этим было высказано мнение, что применение ГКС во время беременности не только нецелесообразно, но и опасно, ведет к задержке роста плода и программированию заболеваний в будущем. В. Woolf [5] и другие ученые [2] отмечают, что такие заболевания, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет (СД) 2-го типа, метаболический синдром имеют наследственную предрасположенность

или напрямую связаны с мутацией ряда генов: KLF14, INS, TCF7L2, HHEX, EXT2, SLC30A8. А у пациенток этой группы беременность может осложняться тромбозами в различных участках сосудистого русла, включая маточно-плацентарный кровоток, развитием плацентарной дисфункции, избытком провоспалительных цитокинов, гормональными нарушениями [6].

У родильниц и плода вышеперечисленные осложнения сопровождаются развитием стресса с активацией системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, повышением уровня кортизола, рилизинг-гормона кортикотропина (РГКТ). По-видимому, повышенный уровень глюкокортикоидов является следствием, а не причиной задержки внутриутробного развития плода и представляет собой компенсаторную реакцию организма на поддержание его жизнеобеспечения [2].

Как известно, кортизол оказывает анаболическое и катаболическое действие. Большинство катаболических эффектов связано с обеспечением конверсии протеинов в мышцах и соединительной ткани в глюкозу и гликоген. Кортизол необходим для поддержания нормального сосудистого тонуса, сохранения объема жидкости в организме. Необходимо отметить, что кортизол подавляет воспалительные и иммунные реакции, снижая уровень провоспалительных цитокинов. Уровень кортизола у матери в 5-10 раз выше, чем у плода. Это объясняется наличием в плаценте фермента 11-гидроксистероиддегидрогеназы II типа (11 β -HSD2), который контролирует переход кортизола от матери к плоду, конвертирует кортизол в неактивный кортизон. Поэтому при беременности кортизол очень необходим для созревания систем организма плода, особенно легких, центральной нервной системы, ферментов желудочно-кишечного тракта.



При дисфункциональном нарушении плаценты любого генеза возможно снижение уровня активности фермента 11β -HSD2, что может сопровождаться повышением перехода материнских глюкокортикоидов к плоду. Ведь синтетические глюкокортикоиды (дексаметазон и бетаметазон) практически не разрушаются ферментами плаценты. Согласно литературным данным, на этом и основано применение синтетических глюкокортикоидов для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода и профилактики его вирилизации при адреногенитальном синдроме.

В литературе описываются определенные гендерные и расовые различия в частоте формирования РДС. Так, вероятность развития РДС у новорожденных мальчиков выше, чем у девочек. Частота и степень выраженности проявлений этого синдрома выше у представителей европеоидной расы по сравнению с негроидной [15].

J. Ackland et al. отмечают, что на ранних сроках беременности кортизол плода чаще всего имеет материнское происхождение. По мере роста плода начинают синтезироваться собственные глюкокортикоиды. Адренокортикотропный гормон (АКТГ) определяется в гипофизе плода с 5-й недели беременности, а РГКТ обнаруживается в 12 нед [4]. J. Challis et al. сообщают, что биологическая активность РГКТ в крови матери ингибируется кортикотропин-связывающими протеинами, которые синтезируются в печени и плаценте [7].

Применение ГКС во время беременности показано при различных заболеваниях. Как показывают M. Forest et al., профилактика вирилизации плода женского пола при адреногенитальном синдроме проводится на протяжении уже более двух десятилетий назначением дексаметазона. Автор указывает, что при адекватных дозах ни в одном случае не наблюдалось задержки развития плода [8]. В исследованиях D. Farine [9] показано, что при аутоиммунных заболеваниях применение глюкокортикоидов обязательно, что позволяет благополучно доносить беременность и, напротив, отказ от их применения ведет к потере беременности.

V. Murphy et al. отмечают, что при бронхиальной астме глюкокортикоиды назначают на протяжении всей беременности, причем это не сопровождается задержкой развития плода. В то же время данная патология имеет место в случае недостаточного использования глюкокортикоидов [10].

В настоящее время у специалистов нет сомнений относительно роли антител к фосфолипидам в развитии различных патологических состояний. G. Hughes et al. в 1983 г. [11] впервые высказали мнение о существовании синдрома, в основе которого лежит развитие аутоиммунной реакции к фосфолипидам мембран тромбоцитов, эндотелиальных клеток и клеток нервной системы. Как сообщает J. Kujovich, согласно обобщенным дан-

ным мировой литературы, на каждые 1000 родов приходится 2-5 случаев тромботических осложнений. До 50% венозных тромбозов возникает у пациентов до 40 лет, и, как правило, они связаны с беременностью [12]. При антифосфолипидном синдроме применение стандартной терапии низкомолекулярным гепарином и аспирином позволяют сохранить беременность у 70% пациенток, при этом у 24% — требуется досрочное родоразрешение из-за задержки развития плода [13].

W. Wilson, N. Harris [14] сообщают, что добавление к стандартной терапии 5-10 мг преднизолона с первых недель беременности позволяет улучшить (до 90%) ее исход с меньшими неблагоприятными последствиями для плода. Как известно, в основе клинического эффекта кортикостероидов лежит их воздействие на пневмоциты, выработку и высвобождение сурфактанта, поддерживающего стабильное состояние альвеол и обеспечивающего нормальную функцию легких. Дефицит его у недоношенных новорожденных может привести к развитию РДС.

P. Ballard, R. Ballard [3] отмечают, что кортикостероиды ускоряют процессы созревания развивающихся регулируемых протеинов и оказывают стимулирующее влияние на процессы клеточной дифференцировки многочисленных типов клеток, включая пневмоциты. Наряду с увеличением продукции сурфактанта, кортикостероиды способствуют увеличению эластичности легочной ткани и максимального объема легких, снижают высвобождение белков из легочных сосудов в воздушное пространство и ускоряют клиренс легочной жидкости до родов. С.В. Павлович [28] отмечает, что биодоступность несинтетических ГКС у плода снижается вторично вследствие метаболизма в плаценте. Было установлено, что концентрация бетаметазона в пупочной вене составляет около 25-30% от его уровня в венозной крови матери. Кортикостероиды циркулируют в плодовом кровотоке непродолжительное время.

Один из основных вопросов при проведении внутриутробной кортикостероидной терапии — выбор наиболее подходящего препарата. Преднизолон и метилпреднизолон инактивируются плацентарной гидроксилазой, так же как и гидрокортизон, подвергаясь быстрой инактивации ферментами плода. В связи с этим указанные препараты не целесообразно использовать для профилактики дистресс-синдрома.

Преждевременные роды — серьезное акушерское осложнение, связанное с высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности. К сожалению, в литературных источниках по этому вопросу имеется множество неподтвержденных предположений и неоднозначных определений, что затрудняет оценку и сравнение данных, полученных в различных учреждениях. Распространенной ошибкой является мнение о том, что большинство детей с массой тела меньше 2500 г



и недоношенные дети (родившиеся до 37 нед беременности) — это результат преждевременных родов неустановленной этиологии.

Небольшая масса тела ребенка и недоношенность могут быть обусловлены не только преждевременными родами. Примерно в 30% случаев вполне возможно выявить этиологические факторы, приводящие к преждевременным родам. Другая причина обычной путаницы заключается в допущении, что все дети с малой массой тела являются недоношенными, тогда как в действительности большое число таких детей рождается после 37-й недели беременности [15]. Именно поэтому N.S. Green et al. [16] считают проблему преждевременных родов одной из наиболее труднорешаемых в акушерской практике, поскольку это во многом определяет частоту перинатальной смертности, младенческой заболеваемости и уровень инвалидности.

Ведение преждевременных родов у беременных, страдающих СД, представляет также особые трудности, поскольку применение препаратов ограничено. Это связано с их антагонистическим влиянием на высвобождение эндогенного инсулина в организме матери, что приводит к ускоренному расщеплению жиров и усиленному гликогенезу, затрудняет контроль за уровнем сахара в крови. Назначение ГКС — сильных антагонистов инсулина — пациентам с СД также лимитировано. В то же время применение их у небольшого числа детей, родившихся у женщин с данной патологией, оказало благоприятное действие [43]. Однако при этом может значительно нарушаться контроль за уровнем сахара в крови матери. Кроме того, по имеющимся данным, кортикостероиды способны вызывать у плода изменения секреции инсулина и дегенерацию островкового аппарата поджелудочной железы [44]. Тем не менее необходимо сопоставить риск, связанный с использованием β -адреномиметических средств и ГКС, с теми осложнениями, которые наблюдаются у детей, родившихся недоношенными у женщин с СД. При таких обстоятельствах можно пойти на преодоление временных трудностей, связанных с поддержанием адекватного уровня гликемии у беременной.

Внедрение в практику различных скрининговых систем выявления беременных группы риска преждевременных родов, применение различных вариантов токолитических средств за последние 32 года не дали ощутимых результатов. Улучшить выживаемость недоношенных новорожденных в определенной мере позволяет антенатальное введение глюкокортикоидов. Оно ускоряет созревание плода, особенно его легких. В экспериментальном исследовании A.M. Bongiovanni, A.J. MePadden, проведенном на животных, было показано, что ГКС, обладая тератогенным потенциалом, вызывают аномалии развития плода, однако данные о их аналогичных действиях у человека

отсутствуют [17]. Этот факт может уменьшить обеспокоенность беременных, которым назначали такие препараты с целью ускорения созревания легких плода. К тому же глюкокортикоиды для более быстрого образования легочного сурфактанта назначают на поздних сроках беременности, т.е. спустя несколько недель после того, как формирование органов и конечностей плода уже завершилось.

В экспериментальной работе K. Liggins (1969) было показано, что введение дексаметазона овце предотвращает развитие РДС у ягнят, повышает их выживаемость. Было высказано предположение, что введение матери дексаметазона ведет к увеличению в легких образования сурфактанта. Эта гипотеза была подтверждена клиническим исследованием [18]. J. Harding et al. [19] провели исследование с участием 282 пациенток с высоким риском преждевременных родов, которым назначали бетаметазон. Повторную дозу препарата вводили через 24 ч, если не наступали роды. Пациентки контрольной группы получали 6 мг кортизона ацетата, глюкокортикоидное действие которого в 7 раз менее выражено, чем у бетаметазона. Частота РДС в основной группе составила 11,8%, в контрольной — 69,6%. Случаев гибели новорожденных от РДС в основной группе не выявлено. Это обусловлено тем, что бетаметазон и дексаметазон содержат в своей молекуле атом фтора, благодаря чему преодолевают плацентарный барьер и оказывают активное фармакологическое действие на организм плода. Замещение атома фтора в молекуле стероидов способствует усилению глюкокортикоидного действия и снижает минералокортикоидную активность. Оба препарата при их непродолжительном назначении лишены выраженного иммуносупрессивного действия. P. Growley [20], D. Dudley et al. [21] отмечают, что эти исследования получили всемирную известность и вызвали огромный поток откликов. Было проведено 18 мультицентровых исследований касательно профилактики РДС, показавших, что назначение 24 мг бетаметазона или 24 мг дексаметазона за 48 ч до рождения снижает на 50% смертность недоношенных детей.

По данным P. Brocklehurst et al. [22], 98% врачей в специализированных акушерских клиниках Великобритании использовали повторное назначение глюкокортикоидов. В Австралии 86% врачей назначали повторные курсы ГКС с целью профилактики РДС [23]. Аналогичные данные приводят в своих исследованиях и J. Empana et al. [24], характеризуя тактику врачей в странах Европы. Однако следует отметить, что оценить эффективность повторных курсов назначения ГКС не удалось ни в эксперименте, ни в клинических стационарах.

В работе J. Elliott et al. [46] было показано, что профилактика РДС плода глюкокортикоидами повышает содержание РГКТ на 50-60%, что



в свою очередь приводит к повышению синтеза простагландинсинтазы, снижает уровень простагландиндегидрогеназы, и ведет к некоторой активации сократительной активности матки. В то же время глюкокортикоиды подавляют функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы плода по механизму обратной связи — снижается уровень предшественников эстрогенов в надпочечниках плода. В результате этого происходит торможение сократительной активности миометрия. Возможно, что эти два разнонаправленных механизма действия ГКС носят транзиторный характер и нивелируют друг друга в действии на миометрий [2].

По мнению F. Arias, P. Tomich, при массе плода 1200–2000 г его легкие почти достигают физиологической зрелости в условиях внутриутробного развития. Поэтому некоторое продление безводного промежутка возможно позволит снизить вероятность респираторных осложнений в неонатальном периоде. Следовательно, в первые 24 ч после преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) показано введение β -адреномиметиков для остановки родов и пролонгирования беременности. При планировании ведения беременности учитывается, что гестационный возраст плода далек от того срока, когда наблюдается физиологическая зрелость легких. Поэтому вопрос о продлении безводного промежутка, как и о фармакологическом воздействии с целью ускорения созревания легких, решается однозначно [25].

В то же время T. Garite et al. [26] пришли к противоположному выводу, продемонстрировав, что назначение матери ГКС не оказывает благоприятного воздействия на плод или новорожденного в случае ведения беременности, осложненной ПРПО. В исследованиях A. Knight [27] установлено, что глюкокортикоиды приносят пользу при глубокой недоношенности (масса тела при рождении менее 1000 г) и не дают эффекта у более старших детей. Поэтому авторы рекомендуют назначать кортикостероиды только в тех случаях, когда масса тела плода не превышает 1000 г. Тем не менее следует выделить два момента, касающихся стероидной терапии, при беременности, осложнившейся ПРПО.

Во-первых, применение глюкокортикоидов вызывает выраженное изменение количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови. Под действием ГКС количество лейкоцитов в среднем увеличивается на 4000 с легким сдвигом формулы влево и уменьшением количества моноцитов и лимфоцитов. Такие изменения легко можно принять за один из признаков наличия инфекционного процесса. Однако следует помнить, что при присоединении инфекции число лейкоцитов увеличивается более чем на 4000, а сдвиг формулы влево выражен более резко с появлением значительного количества нейтрофилов.

Во-вторых, глюкокортикоиды подавляют иммунный ответ и изменяют резистентность организма матери к инфекции. Это влияние бывает достаточно выраженным, и присоединение инфекции у матери с ПРПО при терапии глюкокортикоидами может наблюдаться чаще. Однако высокий риск неонатальных осложнений, связанных с развитием РДС у детей с массой тела менее 1000 г, оправдывает применение кортикостероидных препаратов в данной ситуации [25, 26].

Результаты исследования В.М. Сидельниковой [2, 13, 45] показывают, что в ответ на стресс и гипоксию плода в его крови повышается уровень РГКТ, увеличивается стероидогенез в надпочечниках. С повышением содержания глюкокортикоидов, возрастание уровня РГКТ в плазме крови усиливает кровоток, так как он обладает вазодилатирующим действием, что компенсирует на каком-то этапе гипоксию. В том случае, когда нарушения, вызвавшие плацентарную дисфункцию и гипоксию, продолжают, повышение содержания РГКТ ведет к стимуляции АКТГ и образованию в надпочечниках дегидроэпиандростерона — предшественника эстрогенов, которые повышают чувствительность матки к утеротоникам. При увеличении РГКТ возрастает уровень простагландинсинтазы, что может способствовать преждевременным родам.

N. French et al. [29] отмечают, что повышение содержания плацентарного РГКТ наблюдается не только при стрессе плода, но и при стрессе матери. Высокий уровень этого гормона в крови матери может быть маркером развития плацентарной дисфункции и преждевременных родов. W. Huang et al. [30] сообщают, что стресс плода и повышенный уровень ГКС являются следствием развития плацентарной дисфункции любого генеза, развития у плода гипотрофии разной степени тяжести, а не причиной формирования этой патологии.

Ряд авторов указывает, что в экспериментальных исследованиях стресс плода у животных вызывается введением высоких доз бетаметазона или дексаметазона, моделируется следствие стрессовой ситуации. Возможно, это и приводит к уменьшению массы тела, повышению артериального давления, изменению уровня сахара и другим метаболическим реакциям [29–31]. В проведенных экспериментах на обезьянах этого эффекта не наблюдали [32].

В клинических исследованиях у женщин получены разноречивые данные. Так, в исследованиях N. French et al. [29], B. Banks et al. [33] было доказано, что повторные курсы профилактического введения ГКС для предупреждения РДС ведут к уменьшению массы тела плода, величины окружности его головки. N. French, R. Hagan et al. [34] описали, что у таких детей в возрасте 3–6 лет отмечены изменения поведения, в частности агрессивность, гиперактивность, отсутствие внимания.



Dalziel S. et al. установили, что повторные дозы дексаметазона предрасполагают к развитию инсулинорезистентности, в связи с чем необходимо наблюдение за лицами, получавшими этот вид лечения [35].

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном D. Guinn et al. [36] в 13 исследовательских центрах США, было выявлено, что повторное введение глюкокортикоидов не вызывает различий в исходе родов для плода, в его массе в сравнении с однократным применением гормонов. Однако при оценке заболеваемости новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-27 нед, авторы отметили ее снижение при назначении повторных курсов лечения ГКС. При других сроках беременности этого эффекта не выявили. Исследователи полагают, что в предшествующих наблюдениях не было должной рандомизации по срокам беременности.

Известны результаты исследования, в котором 30 лет спустя проведена оценка здоровья участников первого мультицентрового испытания эффективности применения глюкокортикоидов для профилактики РДС [35]. Полученные данные свидетельствуют, что профилактика РДС с применением бетаметазона (дексаметазона) одним или повторными курсами не оказала влияния на состояние здоровья пациенток этого возраста. Как известно, в 40% преждевременных родов и несвоевременного излития вод причиной их развития является инфекция. Глюкокортикоиды снижают иммунный ответ, в связи с чем был поставлен вопрос о возможности проведения профилактики РДС при наличии инфекции.

J. Hardin et al. [19] провели 15 контролируемых исследований с участием более 1400 пациенток с преждевременным излитием вод при недоношенной беременности. Было установлено, что назначение глюкокортикоидов снижает частоту РДС, внутрижелудочковых кровоизлияний и некротического энтероколита. В то же время M. Lee et al. [37] в другом рандомизированном исследовании по результатам исходов родов для плода не выявили преимуществ проведения двух курсов терапии бетаметазоном. Однако частота хориоамнионита при назначении двух курсов ГКС была выше (49,9 против 31,7%). Авторы полагают, что в связи с отсутствием эффекта от повторного назначения бетаметазона и повышением риска инфицирования, второй курс профилактики РДС нецелесообразен.

L. Foix-L'hélias et al. [38] пришли к выводу, что при наличии инфекционного процесса даже однократное применение ГКС для профилактики ускоряет созревание легких плода. При этом дополнительное введение глюкокортикоидов не снижает частоту РДС плода. Согласно результатам многочисленных исследований, преждевременные роды часто обусловлены наличием плацентарной дисфункции и тяжелой задержкой

развития плода. Поэтому в литературе обсуждается вопрос: может ли плод с задержкой развития отвечать на введение ГКС в той же степени, что и нормально развивающийся плод при данном сроке беременности?

Известно, что введение бетаметазона ведет к транзиторному снижению частоты и variability сердечного ритма плода, а также его двигательной активности. Эти изменения не опасны и быстро проходят. Однако при значительно выраженной дисфункции плаценты они могут представлять серьезный риск.

Ряд исследователей — M. Simchen et al. [39], E. Wallace et al. [40] — установили, что введение глюкокортикоидов улучшает показатели плодового кровотока при доплерометрии в том случае, если сохранены резервы плаценты (длительность улучшения в среднем составляет 3 дня). При отсутствии улучшения показателей плодового кровотока риск гибели плода в ближайшее время повышается.

Результаты многочисленных исследований В.М. Сидельниковой наглядно доказывают, что до настоящего времени нет четких данных касательно профилактики РДС при многоплодной беременности. F. Quist-Therson et al. [41] полагают, что одной дозы ГКС для профилактики СДР может быть недостаточно. По мнению J. Blickstein et al. [42], при проведении одного полного курса частота РДС повышается при увеличении числа плодов.

Проведенный нами обзор литературы свидетельствует, что высокий риск неонатальных осложнений, связанных с развитием РДС у детей с низкой массой тела, оправдывает применение ГКС в данной ситуации. И наконец, как указывает D. Farine [9], в настоящее время глюкокортикоиды не имеют альтернативы при многих заболеваниях и должны иметься в лечебном арсенале акушеров. В то же время как любые сильнодействующие препараты они должны использоваться строго целенаправленно по показаниям, с учетом противопоказаний и возможных побочных действий.

Литература

1. Barker D., Eriksson J. et al. // *Int. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 31. — P. 1235-1239.
2. Сидельникова В.М. Эндокринология и беременность в норме и при патологии, с. 101-137.
3. Ballard P.L., Ballard R.A. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 254-262.
4. Ackland J., Ratter S. et al. // *J. Endocrinol.* — 1986. — Vol. 108. — P. 171-180.
5. Woolf B. // *Ann. Hum. Genet.* — 1955. — Vol. 19. — P. 251-253.
6. Robert W. Colman and others. Principles and Clinical Practice // *Hemostasis and Thrombosis.* — 2006. — P. 74-72.



7. Challis J., Matthews S. et al. // Placenta. - 1995. - Vol. 16. P. 481-502.
8. Forest M., David M. et al. // J. Steroid Biochem. Moi. Biol. - 1993. - Vol. 45. № 1-3. - P. 75-82.
9. Farine D. // 11-th World Congress of Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility. - Basel, 2008. - P. 6A-8A.
10. Murphy V., Zakar T. et al. // J. Clin. Endocrinol. - 2002. - Vol. 87, N 4. - P. 1660-1668.
11. Hughes G.R. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant // Br. Med. J. - 1983. - Vol. 287. - P. 1088-1089.
12. Kujovich J.L. Thrombophilia and pregnancy complications // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 191. - P. 412.
13. Сидельникова В.М. Глюкокортикоиды в акушерской практике – за и против // Акуш. и гинек. - 2010. - № 1. - С. 3-6.
14. Wilson W., Harris N. // Recurrent Pregnancy Loss / Ed. Carp. - New York, 2007.
15. Arias F., Knight A. The use of terbutaline in the management of premature Labor. - Jn.: Reid's Controversy in Obstetrics and Gynecology / Eds. F. P. Zuspan, C.D. Christian. - Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1983, 31-34.
16. Green N. S., Damus K. et al. // Am. J. Obstetr. Gynecol. - 2005. - Vol. 193. - № 3, Pt 1. - P. 626-635.
17. Bongiovanni A.M., McPadden A.J. Steroids pregnancy and possible fetal consequences. - Fertil. and Steril. - 1960. - Vol. 11. - C. 181.
18. Liggins K, Howie R. // Pediatrics. - 1972. - Vol. 50. - № 4 - P. 515-525.
19. Harding J., Pag J. et al. // Am. J. Obstetr. Gynecol. 2001. - Vol. 184. - № 2. - P. 131-139.
20. Crowley P. Prophylactic Corticosteroids for Preterm Birth. - London, 2001.
21. Dudley D. et al. // Clin. Obstetr. Gynecol. - 2003. - Vol. 46. - P. 132-149.
22. Brocklehurst P. et al. // Br. J. Obstetr. Gynecol. - 1999. - Vol. 106. - № 9. - P. 977-979.
23. Quinlivan J. et al. // Aust. N. Z. J. Obstetr. Gynecol. - 1998. - Vol. 38. - № 1. - P. 1-7.
24. Empana J. et al. // Acta Paediatr. - 2004. - Vol. 93. - P. 1318-1322.
25. F. Arias, P. Tomich. Etiology and outcome of low weight and preterm infants // Obstet. And Gynec. - 1982. - Vol. 60. - P. 277.
26. Garite T.S., Freeman R.K., Linzey M.E. et al. Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of membranes and the premature gestation. // Amer. J. Obstet. Gynec. - 1981. - Vol. 141. - P. 508
27. Knight A.B., Tomich P.G., Arias F. A comparison of prolongation of the latent period versus prolongation plus glucocorticoids in patients with preterm rupture of the membranes. - Reprod. Med., to be published.
28. Павлович С.В. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденных // Акуш. и гинек. - 2011. - № 3. - С. 81-85.
29. French N. et al. // Am. J. Obstetr. Gynecol. - 1999. Vol. 180. - P. 114-121.
30. Huang W. et al. // Obstetr. and Gynecol. - 1999. - Vol. 94. - P. 213-218.
31. Newnham J. et al. // J. Matern. Fetal. - 1999. - Vol. 8. - P. 81-87.
32. Aghajafari F., Murphy K. et al. // Am. J. Obstetr. Gynecol. 2002. - Vol. 186. - № 4. - P. 843-849.
33. Banks B., Cnaan A. et al. // Am. J. Obstetr. Gynecol. - 1999. - Vol. 181. - № 3. - P. 709-717.
34. French N., Hagan R. et al. // Am. J. Obstetr. Gynecol. 2004. - Vol. 190. - № 3. - P. 588-595.
35. Dalziel S., Lim V. et al. // Br. Med. J. - 2005. - Vol. 331. № 7518. - P. 665.
36. Guinn D., Atkinson M. et al. // J.A.M.A. - 2001. - Vol. 286. - № 13. - P. 1581-1587.
37. Lee M., Davis J. et al. // Obstetr. and Gynecol. - 2004. - Vol. 103. № 3. - P. 274-281.
38. Foix-L'heliass L., Baud O. et al. // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. - 2005. - Vol. 90. - № 1. - P. 46-48.
39. Simchen M., Alkazaleh F. et al. // Am. J. Obstetr. Gynecol. 2004. - Vol. 190. - № 2. - P. 296-304.
40. Wallace E., Baker L. et al. // Lancet - 1999. - Vol. 353. - P. 1404-1407.
41. Quist-Therson F., Myhr T. et al. // Acta Obstetr. Gynecol. Scand. - 1999. - Vol. 78. - № 5. - P. 386-392.
42. Blickstein J., Shinwell E. et al. // Am. J. Obstetr. Gynecol. - 2005. - Vol. 192. - № 2. - P. 360-364.
43. Sutton C. Practical approach to problems of the parturient diabetic in developing countries. - Brit. Med. J., 1997, 2, 1069.
44. Coll E., Goldman H. Effect of glucocorticoids on insulin release from human fetal is-lets. - Diabetec, 1976.25 (Suppl.I.), 359.
45. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности.
46. Elliott J. et al. // Obstetr and Gynecol. - 1995. - Vol. 85. - P. 250-254.



Прогестагенсодержащая контрацепция в оптимизации ведения пациенток с эндометриозом гениталий после родов

Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко, Е.И. Лобан
Витебский государственный медицинский университет

Эндометриоз гениталий — доброкачественное, длительно существующее заболевание, которое поражает чаще женщин репродуктивного возраста с высокой функцией гонад [1]. Частота бесплодия среди них составляет в 40-60%. Однако благодаря ранней диагностике патологии, современной эндохирургии, гормональным фармацевтическим препаратам и вспомогательным репродуктивным технологиям (экстракорпоральному оплодотворению) возможно с высокой вероятностью восстановить репродуктивную функцию женщины и добиться наступления беременности и рождения здорового ребенка. Доказано, что беременность не способна излечить эндометриоз. Беременность, подобно медикаментозному лечению, лишь на время подавляет проявления эндометриоза, поэтому после рождения ребенка, как правило, симптомы болезни возвращаются вновь. Грудное вскармливание также способно задержать повторное проявление эндометриоза, так как пролактин, отвечающий за выработку грудного молока, подавляет овуляцию и выработку стероидных гормонов яичниками [3]. В связи с этим стратегия ведения пациенток направлена на максимальное продление периода ановуляции после родов путем сохранения физиологической лактации, применения гормональных средств, подавляющих овуляцию, планирование следующей беременности.

Общепризнанный подход к лечению генитального эндометриоза — использование гормонов с высоким уровнем прогестагена или аналогов гонадотропин-рилизинг гормона [1]. Гормоны с прогестагеном не должны содержать эстрогенный компонент, так как он может снижать эффект прогестагена и повышать пролиферативный потенциал очагов эндометриоза [4]. До настоящего времени выполнено недостаточно исследований относительно возможности использования чистых прогестагенсодержащих контрацептивных препаратов у пациенток, подвергшихся хирургическому удалению очагов эндометриоза, с целью предотвращения нежеланной беременности после родов и профилактики рецидива генитального эндометриоза. К новым чисто прогестагенным

гормональным контрацептивам, применяемым после родов на фоне лактации, относится Лактинет. Препарат Лактинет содержит прогестаген III поколения дезогестрел, обладающий высокой селективностью к прогестероновым рецепторам и обеспечивающий в невысокой дозе (75 мкг) подавление овуляции [4]. Контрацептивная эффективность препарата не снижается при пропуске приема таблетки до 12 ч, как и при приеме комбинированных оральных контрацептивов, также отсутствует необходимость строгого соблюдения режима приема, что особенно важно для женщин в послеродовом периоде [2]. Применение препарата Лактинет не сопровождается эстрогензависимыми побочными эффектами (тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез). Результаты изучения влияния дезогестрела на количество и состав грудного молока (уровень триглицеридов, протеина, лактозы и т.д.), рост и развитие ребенка до достижения возраста 2,5 года показали, что он является эффективным и безопасным методом контрацепции для женщин в период лактации [6, 7]. По данным литературы, восстановление фертильности происходит сразу после прекращения приема прогестагенных пероральных контрацептивов [2], что не препятствует планированию следующей беременности.

Цель исследования состояла в изучении эффективности использования прогестагенного контрацептива Лактинет для контрацепции и профилактики возникновения новых очагов эндометриоза гениталий у женщин после родов.

Материалы и методы исследования

Наблюдению и обследованию подверглась 51 пациентка после родов, имевшая эндометриоз гениталий перед настоящей беременностью. Беременность наступила у каждой из них в результате комбинированного лечения наружного эндометриоза гениталий (яичники, брюшина, крестцово-маточные связки, клетчаточные пространства малого таза) II-III стадии. Комбинированное лечение включало лапароскопическое удаление очагов эндометриоза, по показаниям восстановление



Рихтер Гедеон

Основано в 1901 году

ЛАКТИНЕТ®

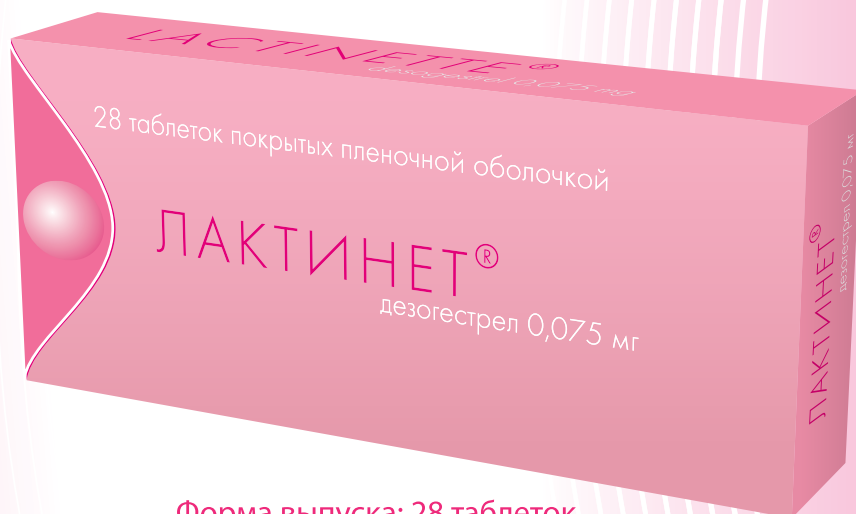
дезогестрел 0,075 мг

Контрацепция без эстрогенов

- без эстрогенов
- без подавления лактации*
- индекс Перля — 0,4 — сопоставим с индексом для КОК*

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

* Инструкция по медицинскому применению препарата Лактинет®.
Р. с. МЗ Украины: UA/9036/01/01 от 22.10.2008 г.
Информация для профессиональной деятельности медицинских
и фармацевтических работников. Применяется по назначению врача.
Перед применением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией.



Форма выпуска: 28 таблеток

Представительство «Рихтер Гедеон Нрт» в Украине

01054, г. Киев, ул. Тургеневская, 17-Б, тел.: (044) 492 99 19, (044) 492 99 11, тел./факс: (044) 492 99 10

www.richter.com.ua



проходимости маточных труб, постоперационную гормонотерапию препаратом люп्राйд депо, 3,75 мг внутримышечно, 4-6 инъекций. Средний возраст пациенток — $29,3 \pm 1,7$ года. Женщины были разделены на группы в соответствии с характером ведения послеродового периода. В I группу вошла 31 пациентка, им назначали Лактинет; во II группу — 20 женщин, которые не использовали этот препарат.

Прием Лактинета в I группе начинали через 6 нед после родов на фоне послеродовой аменореи и физиологической лактации после исключения беременности (22 пациентки) или с первого дня первой менструации после родов (35-47-й день) при отсутствии или недостаточной лактации (9 пациенток) по 1 таблетке ежедневно без перерыва в течение 12 мес.

Эффективность использования Лактинета для контрацепции и профилактики рецидива эндометриоза гениталий после родов оценивали на протяжении 12 мес по отсутствию наступления нежеланной беременности, овуляции, клинических симптомов генитального эндометриоза, объективных признаков наличия очагов эндометриоза в яичниках, миометрии и нарушений кровоснабжения органов малого таза по данным сонографии и доплерометрии маточных и яичниковых сосудов [5] на аппарате Voluson 730 Expert.

Обработка данных проведена на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ STATISTICA-5 на основе методов вариационной статистики и корреляционного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение состояния пациенток показало, что в I группе в течение 12 мес не было ни одного случая нежеланной беременности, тогда как во II группе имела место одна (5,0%) незапланированная беременность после попытки применения в качестве метода контрацепции прерванного полового акта.

Регулярная менструация отсутствовала на протяжении 12 мес у всех пациенток I группы на фоне приема Лактинета. При этом продолжительность лактации колебалась от 4,2 до 6,7 мес. Имели место скудные нерегулярные кровомазания в течение 4-7 дней в первые 3 мес приема Лактинета лишь у восьми (25,8%) пациенток. Во II группе регулярный менструальный цикл наблюдался через 2,5-3,4 мес у 14 женщин с недостаточной лактацией или с ее отсутствием и через 5,3 мес — у всех пациенток даже на фоне продолжающейся лактации.

Клинические признаки эндометриоза гениталий отсутствовали в I группе. Во II группе у 11 (55,0%) пациенток с 6-9-го месяца наблюдения менструации стали обильными, болезненными, появилась перивуляторная и предменструальная боль внизу живота, боль при половых актах. Наряду с этим женщины отмечали появление раздражительности, повышенной утомляемости.

Результаты сонографии показали, что в I группе размеры матки соответствовали норме, отношение ее длины к толщине составило $1,68 \pm 0,5$. Толщина эндометрия не превышала 1-4 мм. В яичниках отсутствовали патологические объемные образования, преовуляторные фолликулы, признаки наличия желтого тела. Отмечено лишь присутствие множества фолликулов, не превышающих диаметр 0,8 мм. В маточных сосудах индекс резистентности составил $0,72 \pm 0,03$, в яичниковых сосудах — $0,49 \pm 0,02$. Во II группе на 6; 9; 12-м месяце наблюдения матка имела шаровидную форму у девяти (45,0%) пациенток. При этом отношение ее длины к толщине составило $1,42 \pm 0,4$, что было ниже ($p < 0,05$) по сравнению с I группой. Эндометрий был однородным, его толщина не превышала 5 мм на 5-й день и 18 мм на 24-й день цикла. Через 7 мес после родов у всех пациенток визуализировали преовуляторные фолликулы и желтое тело. Кроме того, у трех (15,0%) женщин наблюдались объемные образования в яичниках диаметром 0,8-3,4 мм с мелкодисперсной взвесью. Индекс резистентности имел тенденцию к повышению и составил в артериальных маточных сосудах $0,79 \pm 0,01$, в артериальных яичниковых сосудах $0,59 \pm 0,03$. По-видимому, в послеродовом периоде при возобновлении функции яичников с пиковым синтезом стероидных (эстрадиол, прогестерон, тестостерон) гормонов происходит возврат условий для появления новых и функционирования ранее неактивных эндометриоидных гетеротопий, что проявляется симптомами рецидивирования генитального эндометриоза и нарушением кровоснабжения органов малого таза.

Применение Лактинета у пациенток I группы только в двух (6,5%) случаях вызвало тошноту. Однако побочные реакции не требовали необходимости отмены препарата, поскольку исчезли через 2 мес.

Таким образом, использование прогестаген-содержащего контрацептива Лактинет в течение 12 мес после родов у пациенток с клинически выраженным эндометриозом гениталий до настоящей беременности и родов позволяет эффективно обеспечить контрацепцию в послеродовом периоде, в т.ч. на фоне кормления грудью без отрицательного эффекта на лактацию, пролонгировать состояние ановуляции на длительный период, предотвратить возврат клинических симптомов болезни и возникновение новых очагов эндометриоза, избежать необходимости назначения гормональных препаратов с высоким содержанием прогестагенов.

Литература

1. Дивакова Т.С. Органосохраняющее лечение больных при сочетании миомы матки и эндометриоза гениталий: Дис. ... д-ра мед. наук. — Витебск, 2000. — 199 с.
2. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. — М., 2010. — 448 с.
3. Тарасова М.А., Шаповалова К.А. // Consilium Medicum. Гинекология. — 2011. — Т. 13, № 4. — С. 6669.
4. Тихомиров А.Л., Геворкян М.А., Абышева В.Г. // Рус. мед. журнал. — 2011. — Т. 19, № 1. — С. 40-45.
5. Bourne T.H. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 1. — P. 359-373.
6. Korver T., Klipping C., Heger-Mahn D. et al. // Contraception. — 2005. — N 7. — P. 8-13.
7. Rice C.F., Killick S.R., Dieben T. et al. // Hum. Reprod. — 1999. — N 14. — P. 982-985.

①



Інфекції сечових шляхів у жінок та сучасна антибактеріальна терапія



Д.Д. ІВАНОВ, д.мед.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Інфекції сечової системи (ІСС) посідають друге-третє місце у переліку всіх інфекцій людини. Нераціональна антибактеріальна терапія може призводити до зниження функцій нирок за рахунок тубулоінтерстиціального ушкодження, що в поєднанні із порушеннями уродинаміки є фактором ризику прогресуючого ураження цих органів. Таким чином, актуальність проблеми інфекцій сечових шляхів і нирок зумовлена значною їх поширеністю та високим ризиком хронізації патології.

Коди стану або захворювання

Шифр за МКХ-10:

N10-N11.1 Інфекції нирок, в тому числі:

N10 Гострий тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит

N11 Хронічний тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит

N11.0 Необструктивний хронічний пієлонефрит

N11.1 Хронічний обструктивний пієлонефрит

N11.9 Хронічний тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит, неуточнений

N12 Тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит, неуточнений як гострий чи хронічний

N13 Обструктивна уропатія та рефлюкс-уропатія

N30 Цистит

N30.0 Гострий цистит

Рівень доказовості та ступінь рекомендацій, що використані в представленому матеріалі, наведені у настановах Європейської асоціації урологів (EAU, 2010).

Згідно з настановами Європейської асоціації урологів останнього перегляду (EAU, 2011), існує наступна класифікація ІСС за рівнем інфекції:

- уретрит;
- цистит;

Рівні доказовості (Sackett et al.)

РД	Тип доказовості
1a	Докази, отримані в результаті метааналізу рандомізованих досліджень
1b	Докази, отримані в результаті проведення хоча б одного рандомізованого дослідження
2a	Докази, отримані в результаті проведення хоча б одного добре розробленого і контрольованого дослідження без рандомізації
2b	Докази, отримані в результаті проведення хоча б одного іншого типу добре розробленого квазіекспериментального дослідження
3	Докази, отримані в результаті проведення добре розроблених неекспериментальних досліджень (порівняльних, кореляційних, ситуативних)
4	Докази, отримані зі звітів чи висновків експертних комітетів або на підставі клінічного досвіду авторитетних спеціалістів

Ступені рекомендацій (Sackett et al.)

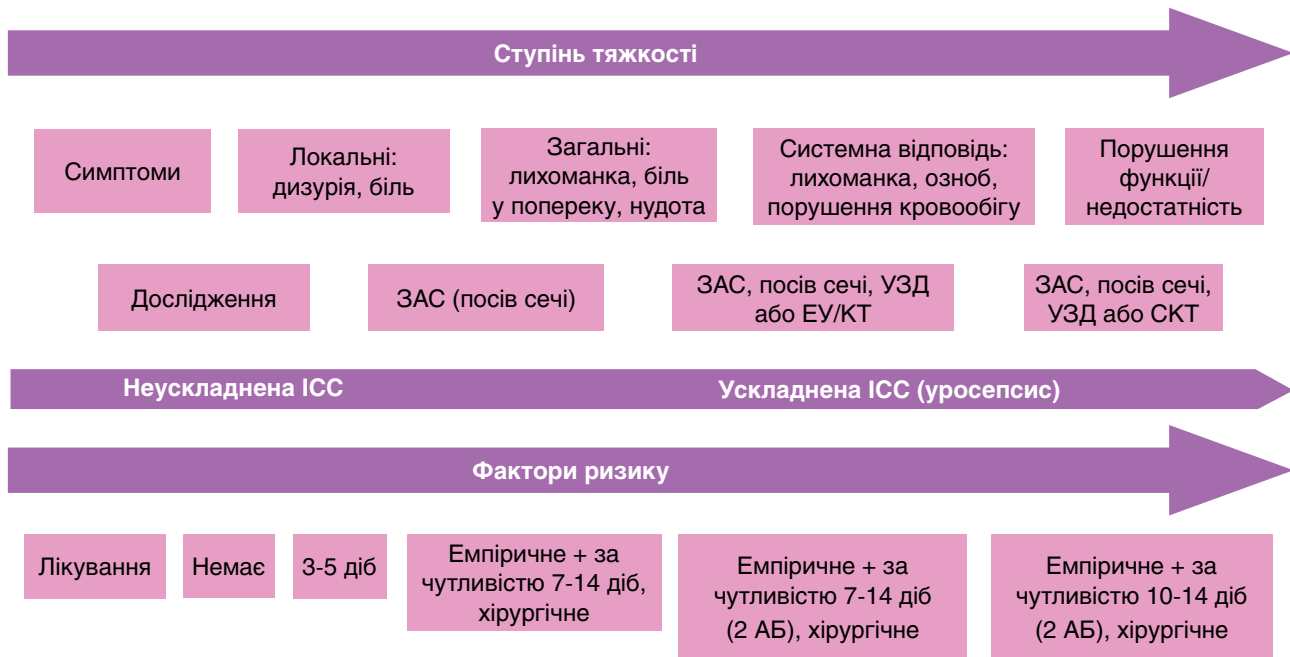
СР	Характер рекомендацій
A	На основі клінічних досліджень, що відзначаються належною якістю та логічною узгодженістю, обґрунтовують дані конкретні рекомендації та включають принаймні одне рандомізоване дослідження
B	На основі добре розроблених клінічних досліджень без рандомізації
C	Запропоновані попри відсутність клінічних досліджень належної якості, з яких ці рекомендації безпосередньо впливали б

- пієлонефрит;
- уросепсис.

Інтегральний аналіз станів при ІСС представлено на схемі 1.



Схема 1. Інтегральний аналіз станів при ICC (EAU, 2011; ESIU [Європейська секція інфекцій в урології])



ЗАС – загальний аналіз сечі; ЕУ – екскреторна урографія; СКТ – спіральна комп'ютерна томографія; АБ – антибіотики

Наявність інфекцій у дитинстві, попередніх урологічних операцій та сечокам'яної хвороби свідчить про ускладнені ICC. Рецидивуючий пієлонефрит та цистит слід вважати ускладненими або хронічними ICC, якщо має місце більше трьох епізодів на рік або двох за півроку (National Guideline Clearinghouse. Guideline synthesis, UTI, 2008).

Збудники ICC

Збудником інфекцій сечових шляхів найчастіше (80%) є мікробна грамнегативна флора (переважно кишкова паличка, протей, клебсієла, ентерокок), рідше – грампозитивна (стафілококи, що виявляють при хронічних латентних процесах).

У дорослому віці найчастіше спостерігається висхідний шлях інфікування вищевказаними мікробними агентами, нерідко в асоціації зі збудниками інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). При цьому, наприклад, кишкова паличка може досягати нирок навіть за відсутності уродинамічних порушень.

Однократна постановка катетера в сечовий міхур в амбулаторних пацієнтів викликає сечову інфекцію в 1-2% випадків. Перебування катетера з відкритою дренажною системою протягом 3-4 днів призводить до бактеріурії майже в 100% випадків. Використання закритих дренажних систем, у т.ч. обладнаних клапаном для запобігання ретроградному току, затримує розвиток інфекції, але не запобігає цьому. Вважається, що бактерії мігрують між уретрою і катетером, що й спричиняє розвиток бактеріурії майже в усіх пацієнтів протягом 4 тиж.

Діагностичні критерії інфекції сечових шляхів

Аналіз сечі, в т.ч. з використанням тест-смужки (рис. 1), з оцінкою наявності лейкоцитів, еритроцитів та визначення нітритів рекомендується як рутинний метод для встановлення діагнозу ICC (РД 4, СР С). Кількість КУО $> 10^4$ /мл є ознакою діагностично значущої бактеріурії (РД 2b, СР С).

Цистит діагностується на підставі частих болючих сечовипускань (особливо наприкінці акта сечопуску), дизурії, імперативних позивів до сечовипускання, болю внизу живота та бактеріурії $> 10^3$ МТ/мл в середній порції сечі або будь-якої бактеріурії, визначеної методом надлобкової пункції (табл. 1). Нерідко при циститі спостерігається термінальна еритроцитурія. Наявність клінічних проявів при меншій бактеріурії може свідчити про латентну інфекцію сечових шляхів.



Рис. 1. Використання тест-смужки для діагностики ICC



Таблиця 1. Критерії постановки діагнозу ICC у відповідності з протоколами IDSA/ESCMID*

Нозологія	Клінічні симптоми	Лабораторні дані
Гострий цистит	Дизурія, часті болючі сечовипускання, відсутність клінічних симптомів протягом останнього місяця	• Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • КУО $\geq 10^3/\text{мл}$
Гострий неускладнений пієлонефрит	Лихоманка, озноб, біль у животі або попереку за відсутності інших діагнозів та вад розвитку	• Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • КУО $\geq 10^3/\text{мл}$
Ускладнені інфекції сечових шляхів	Різні комбінації вищенаведених симптомів за наявності факторів ризику	• Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • КУО $\geq 10^3/\text{мл}$

* IDSA/ESCMID – Infectious Diseases Society of America (Американське товариство інфекційних захворювань), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Європейське товариство з клінічної мікробіології та інфекційних захворювань).

У 25-50% жінок, які перенесли гострий цистит, протягом року виникають спорадичні рецидиви циститу.

Пієлонефрит належить до інфекцій верхніх сечових шляхів. Діагноз встановлюється на підставі екстрауренальних (фебрильна температура тіла, інтоксикація, біль у ділянці живота або попереку, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення ШОЕ) і ренальних (бактеріурія $> 10^4$ КУО/мл, нейтрофільна лейкоцитурія, мікропротеїнурія, рН сечі $\geq 6,5$, позитивний тест на нітрити) симптомів. Рецидив гострого пієлонефриту документується за наявності клініко-лабораторної симптоматики та при виявленні того ж самого збудника, що й у дебюті захворювання. Реінфекцію визначають за наявністю ознак пієлонефриту при виявленні іншого серотипу або іншого інфекційного агента при бактеріологічному аналізі сечі.

Для верифікації аномалій розвитку, сечокам'яної хвороби та обструктивних порушень проводиться УЗД (РД 4, СР С). Виконання таких додаткових досліджень, як спіральна томографія, екскреторна урографія або реносцинтиграфія з технецієм ($\text{Tc}99\text{m DMSA}$), слід розглядати як необхідну опцію, якщо у пацієнтів зберігається фебрильна температура тіла протягом 72 год від початку лікування АБ (РД 4, СР С).

Лікування інфекцій сечових шляхів

Основою лікування ICC є антимікробна терапія. Немає доказових даних щодо ефективності інших методів купірування ICC.

Терапію уретриту/уретрального синдрому проводять одноразовою добовою дозою фосфоміцину (монурал) або 3-денним курсом фторхінолону чи цефалоспориною 3-ї генерації. Доцільність вибору терапевтичного підходу визначається трьома головними факторами:

- наявністю в анамнезі ознак, що вказують на зменшення захисних властивостей сечових шляхів;
- наявністю елементів обструкції та відокремлених вогнищ бактеріовиділення;
- виявленням окремих мікроорганізмів – анаеробів, мікроаерофілів, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, найпростіших.

Для лікування гострого циститу призначають 3-денний курс фторхінолоном (ципрофлоксацин, левофлоксацин) або цефалоспорином 3-ї генерації (цефікс) або 5-денний курс уроантисептиком (триметоприм/сульфаметоксазол, фурадонін). При рецидиві циститу рекомендовані заміна препарату, збільшення тривалості лікування на 2 дні (5 діб фторхінолоном або цефалоспорином, 7 діб уроантисептиком), діагностика ІПСШ і призначення профілактичної тривалої терапії (табл. 2).

У випадку виявлення найпростіших, мікроаерофілів, анаеробів або збудників із невизначеним положенням у таксономічному ряді раціональним є наступний підхід. У першу чергу слід призначити лікування ICC, викликаних найпростішими (наприклад *Trichomonas vaginalis*) або кліщами, які можуть бути факультативними господарями для інших збудників; потім (або одночасно) купірування інфікування гарднерелами, анаеробами або бактеріями і в останню чергу – хламідіями, уреоплазмами та мікоплазмами.

Таким чином, тривалість лікування циститу збільшується до 3 тиж та потребує призначення імідазолових і хінолонових похідних (метронідазолу, орнідазолу, ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину) чи азитроміцину. Після ліквідації проявів циститу у хворих жіночої статі з метою профілактики повторних епізодів хвороби доцільне застосування уроантисептика дозою, що становить 1/3-1/4 від терапевтичної, на ніч протягом 1-6 міс.

У терапії ІПСШ препаратами першого вибору є: для *U. urealyticum* – рокситроміцин, кларитроміцин протягом 7-10 діб; *C. trachomatis* – азитроміцин, левофлоксацин протягом 7 діб; *M. genitalium* (*M. hominis*) – рокситроміцин, кларитроміцин, моксифлоксацин протягом 7 діб; *T. vaginalis* – орнідазол протягом 5 діб.

У жінок із початком настання клімаксу, окрім перерахованих вище препаратів, доцільно використовувати замісну місцеву або системну



Таблиця 2. Емпірична антибактеріальна терапія гострого неускладненого циститу у жінок в перименопаузі без супутніх патологій

Препарат	Денна добова доза АБ	Тривалість лікування
Фосфоміцину трометамол	3 г одноразово	1 день
Нітрофурантоїн	50 мг кожні 6 год	Протягом 7 днів
Нітрофурантоїн мікрокристалічний	100 мг	Протягом 5-7 днів
Триметоприм/сульфаметоксазол	960 мг 2 рази на добу	Протягом 5 днів
Альтернативно:		
Ципрофлоксацин	250 мг 2 рази на добу	Протягом 3 днів
Левовфлоксацин	250 мг одноразово	Протягом 3 днів
Норфлоксацин	400 мг 2 рази на добу	Протягом 3 днів
Офлоксацин	200 мг 2 рази на добу	Протягом 3 днів
Цефподоксим проксетил	100 мг 2 рази на добу	Протягом 3 днів
Цефіксим	400 мг одноразово	Протягом 3 днів

гормональну терапію (овестин, менорест, естро-гель та ін.) після консультації гінеколога.

Критерієм одужання при циститі вважається відсутність скарг та нормальні показники аналізів сечі протягом одного року диспансерного спостереження.

Принципи лікування пієлонефриту

Етіотропна терапія передбачає призначення АБ, патогенетична — дезінтоксикаційних розчинів, симптоматична — жарознижувальних препаратів; профілактичне лікування уроантисептиком або препаратом Канефрон Н призначається після досягнення ремісії — так звана схема 3+ (рис. 2).

Лікування гострого пієлонефриту

- Дезінтоксикація та цитопротекція: реосорбілакт в/в (6-8 мл/кг протягом 3-4 днів) або ксилат
- Протизапальна: парацетамол 3-4 дні + інгібітори ЦОГ-2 (німесулід протягом 10 днів)
- Протимікробна терапія: протягом 10 діб (ступінчаста)

Профілактика (3-12 міс):
профдоза уроантисептика або Канефрона Н

Схема 3+

Резерв: вакцинація, аутовакцинація, фаги

Рис. 2. Лікування гострого пієлонефриту

Лікування пієлонефриту можна проводити як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах. Показанням для стаціонарної терапії є необхідність парентерального (внутрішньовенного) введення АБ, жарознижувальних препаратів та дезінтоксикаційних розчинів. Слід зазначити, що сьогодні

внутрішньом'язове введення АБ не практикується.

При легкому і середньому ступені тяжкості гострого неускладненого пієлонефриту зазвичай достатньо пероральної терапії протягом 10-14 діб (РД 1b, СР В).

Фторхінолони упродовж 7-10 днів можуть бути рекомендовані як препарати першого вибору, якщо резистентність *Escherichia coli* до них нижче 10% (РД 1b, СР А). Із фторхінолонів найчастіше призначають ципрофлоксацин та левофлоксацин, гатифлоксацин.

Якщо використовувати підвищену дозу фторхінолону, курс лікування може бути скорочений до 5 днів, наприклад ципрофлоксацин 0,75 г двічі або левофлоксацин 0,75 г/доб (РД 1b, СР В). Проте зростання резистентності *E. coli* до фторхінолонів обмежує їх емпіричне використання. Пероральні цефалоспорины 3-го покоління, наприклад цефіксим або цефтибутен, є альтернативою фторхінолонам (РД 1b, СР В) (табл. 3).

Найчастіше як стартову терапію використовують цефалоспорин 3-ї генерації протягом 3 діб із переходом на цефіксим протягом 7 діб або фторхінолони. Курс лікування при неускладненому пієлонефриті триває 10 діб. Так, при гострому пієлонефриті можна призначити наступне лікування: цефтазидим внутрішньовенно протягом 3 днів, потім цефіксим протягом 7 днів (СР А). Низькодозова профілактика здійснюється фурамагом (50 мг), триметопримом/сульфаметоксазолом (480 мг), нітрофурантоїном (50 мг) на ніч або призначенням цій категорії пацієнтів фітопрофілактики протягом 3-12 міс.

Амоксицилін/клавуланат не рекомендується як препарат першого вибору для емпіричної пероральної терапії гострого пієлонефриту (РД 4, СР В). Його призначають при підтвердженні наявності чутливого до нього грампозитивного збудника (РД 4, СР С).

У регіонах з високою (> 10%) резистентністю продукуючих β-лактамазу штамів *E. coli* до



Таблиця 3. Класифікація цефалоспоринів

Генерація	Пероральні	Парентеральні
2-га	Цефуроксим аксетил	Цефуроксим
3-тя	Цефіксим (цефікс)	
	Цефтибутен (цедекс)	
	Цефподоксим (цефодокс)	
		Цефотаксим (клафоран)
		Цефтріаксон / сульбактам
		Цефоперазон (цефобід) + сульбактам (сульперазон)
		Цефтазидим (фортум)
4-та		Максипім

фторхінолонів початкову емпіричну терапію аміноглікозидом або карбапенемом слід розглядати як пріоритетну, доки після проведення мікробіологічних досліджень не будуть рекомендовані до використання інші пероральні препарати (РД 4, СР В).

Хворих на тяжкий пієлонефрит, які не можуть приймати препарати *per os* за наявності системних симптомів, наприклад нудоти або блювоти, доводиться лікувати спочатку одним з парентеральних АБ.

При рівні резистентності *E. coli* < 10% призначають фторхінолони (РД 1b, СР В) або цефалоспорины 3-го покоління (РД 1b, СР В). У разі резистентності *E. coli* > 10% до вищезазначених АБ рекомендовано аміноглікозиди або карбапенеми (РД 1b, СР В). Амінopenіцилін/сульбактам призначають за наявності грампозитивних патогенів (РД 4, СР В).

Показанням до госпіталізації є неможливість ліквідації ускладнень пієлонефриту або наявність клінічних симптомів сепсису (РД 4, СР В). Для його верифікації виконують тест на прокальцитонін. При покращенні стану пацієнта переводять на пероральний прийом перелічених вище АБ, якщо виявлений мікроорганізм чутливий до них, до завершення 1-2-тижневого курсу лікування (РД 1b, СР В) (табл. 4, 5).

У випадках, коли пієлонефрит викликаний специфічними збудниками, наприклад *Corynebacterium urealyticum* (пієлонефрит з лужною сечею, еритроцитами, струв'їтними кристалами та інкрустацією мисок і сечоводів) або туберкульозною паличкою (абактеріальна лейкоцитурія), потрібно призначити відповідні препарати (ванкоміцин, протитуберкульозні засоби тощо). Наявність ентеробактера або резистентного стафілокока потребує призначення лінезоліду (лізолід) 600 мг двічі на добу.

Критеріями переходу на пероральний прийом АБ є нормалізація температури тіла, регресія ознак інтоксикації та локальної симптоматики, покращення показників аналізів крові та сечі.

Лікування дегідратації здійснюється шляхом водного навантаження, явища дезінтоксикації усувають застосуванням дезінтоксикаційних препаратів (реосорбілакт, ксилат). При відмові від перорального прийому рідини, ознаках дегідратації, значному інтоксикаційному синдромі проводиться інфузійне введення 5% розчину глюкози або фізіологічного розчину натрію хлориду.

При гіпертермії застосовуються жарознижувальні засоби – парацетамол, німесулід, у т.ч. парацетамол для внутрішньовенного введення – інфулган (в 1 мл розчину міститься 10 мг парацетамолу). При больовому синдромі призначаються антиспастичні препарати, наприклад ріабал.

При подальшому спостереженні після одужання від пієлонефриту за відсутності у пацієнта скарг не доведена доцільність регулярного проведення загального аналізу сечі і її культурального

Таблиця 4. Рекомендовані препарати для емпіричної пероральної терапії гострого неускладненого пієлонефриту

АБ	Добова доза	Тривалість терапії
Ципрофлоксацин ¹	500-750 мг двічі	Протягом 7-10 днів
Левовфлоксацин ¹	250-500 мг одноразово	Протягом 7-10 днів
Левовфлоксацин	750 мг одноразово	Протягом 5 днів
Альтернативно (клінічно, але не еквівалентно фторхінолонам за мікробіологічною активністю)		
Цефподоксим проксетил	200 мг двічі	Протягом 10 днів
Цефіксим	400 мг одноразово	Протягом 10 днів
Тільки при визначеній чутливості мікроба до цих препаратів (не для емпіричної терапії)		
Триметоприм + сульфаметоксазол	160/800 мг двічі	Протягом 14 днів
Амоксицилін/клавуланат ^{2,3}	0,5/0,125 г одноразово	Протягом 14 днів

¹ Нижчі дози досліджено, але вищі – рекомендовано спеціалістами.

^{2,3} Активний здебільшого відносно грампозитивних мікроорганізмів, не вивчався як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті.



Таблиця 5. Початкова парентеральна терапія при тяжкому перебігу пієлонефриту

АБ	Добова доза
Ципрофлоксацин	400 мг двічі
Левовфлоксацин ¹	250-500 мг 1 раз
Левовфлоксацин	750 мг 1 раз
Альтернативно:	
Цефотаксим ²	2 г тричі
Цефтріаксон ^{1,4}	1-2 г 1 раз
Цефтазидим ²	1-2 г тричі
Цефепім ^{1,4}	1-2 г двічі
Амоксицилін/клавуланат ^{2,3}	1,5 г тричі
Піперацилін + тазобактам ^{1,4}	2,5-4,5 г тричі
Гентаміцин ²	5 мг/кг 1 раз
Амікацин ²	15 мг/кг 1 раз
Ертапенем ⁴	1 г 1 раз
Іміпенем + циластатин ⁴	0,5/0,5 г тричі
Меропенем ⁴	1 г тричі
Дорипенем ⁴	0,5 г тричі

¹Нижчі дози досліджено, але вищі – рекомендовано спеціалістами.

²Не вивчалися як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті.

³Активні здебільшого відносно грампозитивних мікроорганізмів.

⁴Аналогічне призначення як для гострого неускладненого пієлонефриту, так і для ускладнених ICC.

дослідження (РД 4, СР С). У разі відсутності позитивної динаміки симптомів протягом 3 діб або при рецидиві захворювання протягом 2 тиж необхідно провести посів сечі та УЗД нирок, комп'ютерну томографію або реносцинтиграфію (РД 4, СР В). Якщо урологічна патологія не виявлена, слід призначити інший АБ за визначеною чутливістю за допомогою культурального дослідження сечі (РД 4, СР В). При рецидиві пієлонефриту, спричиненого тим самим інфекційним збудником, рекомендовано провести додаткові дослідження для виявлення факторів, що ускладнюють перебіг захворювання (РД 4, СР С) (схема 2).

Антимікробна профілактика

Антимікробна профілактика рецидивуючих ICC може бути рекомендована після неефективності поведінкової модифікації способу життя (запобігання переохолодженням, профілактика вульвовагінітів, гігієна статевих відносин) (РД 4, СР А). Постійна антибіотикопрофілактика призначається за наявності постійного ризик-фактора (наприклад рефлюксу), посткоїтальна – коли рецидиви ICC виникають після сексу. Тривалість антибіотикопрофілактики загалом становить 3-12 міс і визначається конкретним ризик-фактором (при вульвовагініті – 1-3 міс, при рефлюксі – 6-12 міс. Перед ініціацією будь-якого з режимів профілактики необхідно підтвердити одужання пацієнта з

ICC за результатами негативного культурального аналізу сечі через 1-2 тиж після лікування (РД 4, СР А) (табл. 6, 7).

При виборі АБ слід спиратися на результати мікробіологічної діагностики ICC (виділений збудник та його чутливість до препарату), а також на наявність алергічних реакцій у пацієнта.

Імуноактивна профілактика

Застосування вакцини Uro-Vaxom належно задокументоване, і в кількох рандомізованих дослідженнях було показано, що цей засіб є ефективнішим за плацебо. Тому його можна рекомендувати для імунопрофілактики у пацієнок з рецидивною неускладненою ICC (РД 1а, СР В). Його ефективність серед інших груп пацієнтів, а також дієвість в аспекті антимікробної профілактики поки що залишаються не доведеними.

Що стосується інших імунотерапевтичних продуктів на фармринку, то все ще відсутні результати досліджень III фази. У менших за обсягом дослідженнях II фази було доведено ефективність StroVac та Solco-Urovac у випадку циклу реімунізації (з використанням тих самих препаратів) (РД 1а, СР С).

Дані щодо проведення будь-яких контрольованих досліджень вакцин Urostim та Urvakol поки що відсутні. Отже, жодні рекомендації не є можливими.

Профілактика з використанням пробіотиків

Клінічно перевірені пробіотики, які використовуються для профілактики ICC, нині не є загальнодоступними. Із профілактичною метою слід застосовувати лише конкретно перевірені у ході досліджень штами лактобактерій.

Штами *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus crispatus* CTV05 не можуть бути використані для профілактики. Продукти *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 та *Lactobacillus reuteri* RC-14 у вигляді капсул, що приймаються ентерально, доцільно вводити і вагінально, проте не з метою профілактики ICC.

Є сенс розглянути можливість застосування (у разі наявності їх у продажу) інтравагінальних пробіотиків, що містять *L. rhamnosus* GR-1 та *L. reuteri* RC-14, для запобігання рецидивним ICC. Ці продукти можна використовувати з профілактичною метою 1-2 рази на тиждень (РД 4, СР С).

Варто контролювати щоденне використання орального засобу зі штамми GR-1 та RC-14 з огляду на те, що він здатен відновлювати вагінальні лактобацили, діяти проти урогенітальних патогенів та запобігати бактеріальному вагінозу – стану, що підвищує ризик ICC (РД 1b, СР С).

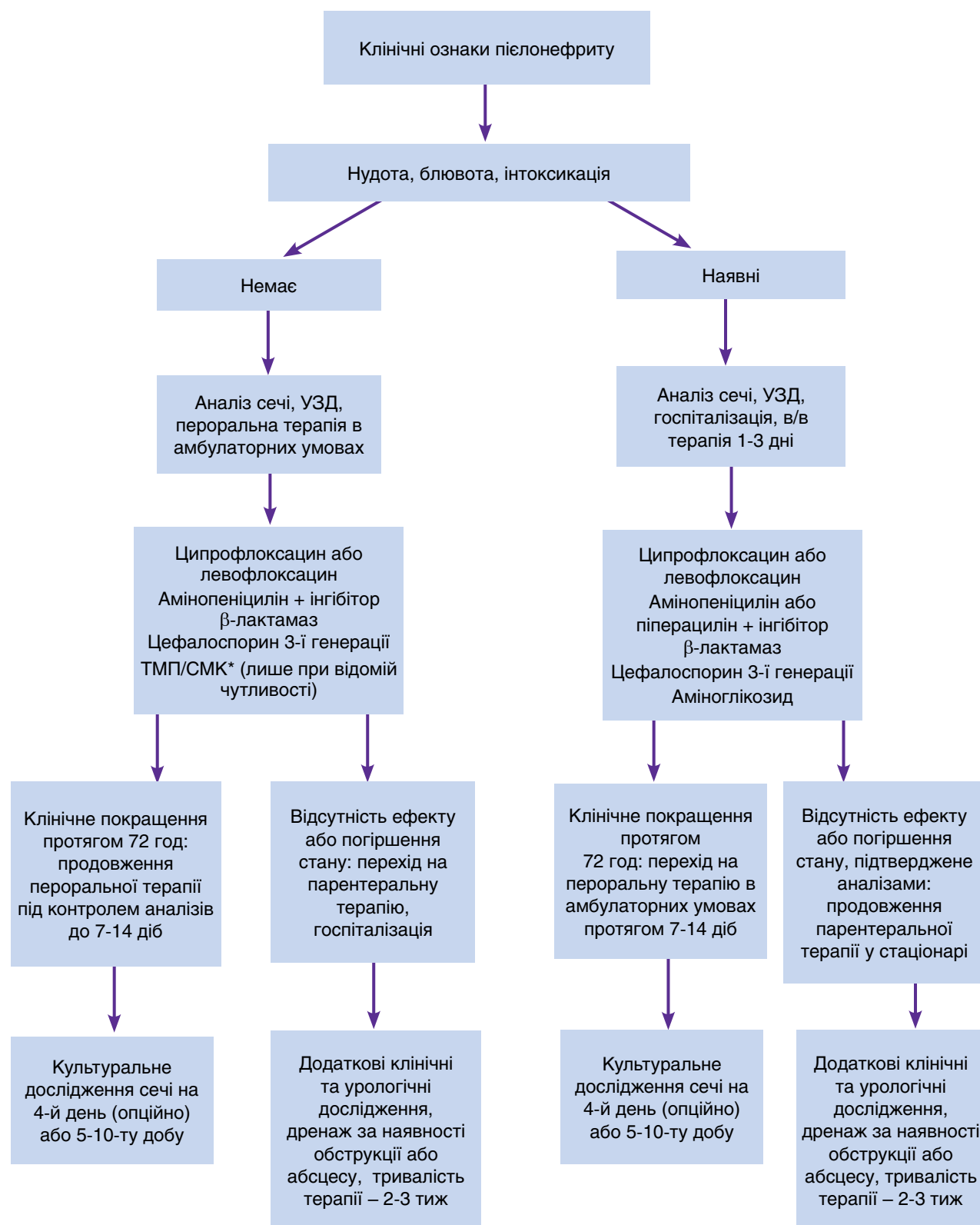
Фітотерапія ICC

Застосування препаратів рослинного походження в терапії інфекцій нижніх сечовивідних шляхів

Попри брак фармакологічних даних та малу кількість клінічних досліджень невисокого рівня доказовості, існують свідчення, що



Схема 2. Клінічне ведення хворих на гострий пієлонефрит



* ТМП/СМК – триметоприм-сульфаметоксазол

журавлина (*Vaccinium macrocarpon*) є корисною в плані зменшення захворюваності на інфекції нижніх сечовивідних шляхів у жінок (РД 1b, СР С). Рекомендується щодня вживати продукти на основі журавлини з розрахунку міні-

мально 36 мг активної речовини проантоціанідину А (proanthocyanidin A) на добу (РД 1b, СР С).

На українському фармринку присутній препарат афлазин на основі екстракту гібіскусу, в якому кількість проантоціанідину А наближається до



Таблиця 6. Режими постійної антибіотикопрофілактики рецидивних гострих неускладнених ІСС у жінок

Препарат	Доза	Очікувана частота рецидивів ІСС на рік
ТМП/СМК	40/200 мг/доб	0-0,2
ТМП/СМК	40/200 мг/доб 3 рази на тиждень	0,1
Триметоприм	100 мг/доб	0-1,5
Нітрофурантоїн	50 мг/доб	0-0,6
Нітрофурантоїн	100 мг/доб	0-0,7
Цефаклор	250 мг/доб	0,0
Цефалексин	125 мг/доб	0,1
Цефалексин	250 мг/доб	0,2
Норфлуксацин	200 мг/доб	0,0
Ципрофлуксацин	125 мг/доб	0,0
Фосфоміцину трометамол	3 г 1 раз кожні 10 днів	0,14

Таблиця 7. Режими посткоїтальної антибіотикопрофілактики рецидивних гострих неускладнених ІСС у жінок

Препарат	Доза	Очікувана частота рецидивів ІСС на рік
ТМП/СМК	40/200 мг	0,30
ТМП/СМК	80/400 мг	0
Нітрофурантоїн	50-100 мг	0,10
Цефалексин	250 мг	0,03
Норфлуксацин	200 мг	0
Ципрофлуксацин	125 мг	0
Офлуксацин	100 мг	0,06

рекомендованої в настанові EAU для пацієнтів з ІСС. Цей препарат можливо застосовувати за призначенням лікаря з I, а без такого (за інструкцією) – з II триместру вагітності, а також він дозволений пацієнткам з цукровим діабетом. Його прийом приводить до підкислення сечі.

Також в Україні традиційно призначають хворим на ІСС фітоніринговий препарат Канефрон Н, активною субстанцією якого є спеціальний екстракт ВНО 1040, стандартизований за вмістом біологічно активних речовин лікарських рослин: трави золототисячника, кореня любистку, листя розмарину. Крім стандартизованого складу, важливою перевагою Канефрону Н є комплексний вплив на нирки і сечовивідні шляхи (протизапальна, спазмолітична, антибактеріальна, сечогінна та антипротейнурична дія), а також наявність доказової бази.

Застосування від кількох тижнів до кількох місяців як при гестаційному пієлонефриті, так і при загостренні хронічного запального процесу підтвердило ефективність та безпечність

Канефрону Н у вагітних щодо здатності значно знижувати частоту рецидивів ІСС. Препарат приймають як з лікувальною, так і з профілактичною метою по 2 таблетки або 50 крапель тричі на добу.

Слід зазначити, що Канефрон Н виявляє м'який сечогінний ефект, а у пацієнтів з діабетичною нефропатією – антипротейнуричну дію (Іванов Д.Д. і співавт., 2005).

У разі застосування тривалої або комбінованої антибактеріальної терапії може виникати необхідність корекції дисбіозу, що проводиться у двох напрямках: організація функціонального харчування (харчові волокна, пребіотики, молочні суміші, які містять живі мікроорганізми [біокефір, наріне, кефір]) та призначення пробіотиків (лінекс, біогайя, йогурт, хілак, біоспорин, біфіформ) і симбіотиків (симбітер).

Застосування антигістамінних препаратів в лікуванні пієлонефриту вважається недоцільним. Ця група препаратів показана пацієнтам з обтяженим алергологічним анамнезом (бронхіальна астма, атопічний дерматит та ін.).

Питання щодо доцільності застосування протигрибкових препаратів (флуконазол, ітраконазол, кетоконазол) у кожному конкретному випадку вирішується індивідуально.

Для ліквідації дизурії призначають феназопіридин (pyridium); при гіперактивному сечовому міхурі – оксibuтинін, гідроксибутинін (дриптан) 5 мг 1-3 рази на добу, толтеродин (детрузитол) 2 мг двічі на день для дорослих. У разі хронічного нетримання сечі найефективнішим методом є тренування м'язів тазового дна, відносно ефективність проявляють препарати замісної гормональної терапії.

При тривалому перебігу вторинного пієлонефриту у дітей та дорослих доцільно призначати препарати з антипроліферативною і антисклеротичною дією з метою покращення гемодинаміки



нирок, збереження їхньої функції і подовження періоду формування хронічно ниркової недостатності. До таких препаратів належать інгібітори АПФ (еналаприл, раміприл), блокатори рецепторів ангіотензину II 1-го типу (ірбесартан, олмесартан).

У разі наявності пієлонефриту при полікістозі нирок препаратами вибору є триметоприм/сульфаметоксазол (бісептол), амоксицилін/клавуланат (аугментин), метронідазол, кліндаміцин, цефтріаксон, фторхінолони, ванкоміцин, тейкопланін (таргоцид). Останній також застосовується при пієлонефриті трансплантованої нирки. Повний курс лікування пієлонефриту трансплантованої нирки може тривати до 6 тиж.

Залишається невирішеним питання щодо лікування осумкованих (відокремлених від оточуючих тканин) вогнищ бактеріовиділення. Високі дози антибактеріальних препаратів не дозволяють досягнути повної ремісії пієлонефриту, що потребує пошуку інших методичних підходів. Застосування одного-двох 10-14-денних курсів аутовакцини приводить до стійкої елімінації збудника у 60-75% випадків за умови коректного виготовлення препарату та призначення лікування за антибіотикограмою, якій належить вирішальна роль при рецидивах мікробного процесу. Можливе застосування офіційних вакцин проти збудників ІСС тривалістю до 3 міс.

Використання симптоматичних та патогенетично обґрунтованих препаратів (протизапальних засобів селективної дії [німесулід], мембраностабілізуючих, дезінтоксикуючих) покращує клінічний перебіг захворювання та створює більш комфортні умови для лікування пацієнта. Разом із тим вирішальною є адекватність протимікробної терапії причинному збуднику запального процесу – тільки за умови коректно призначених АБ і уроантисептиків можна сподіватись на стійкий терапевтичний ефект.

Аналіз результатів лікування проводять з урахуванням стійкого терапевтичного ефекту: від-

сутність скарг і рецидивів мікробного процесу протягом не менше 2 років; часткового ефекту: наявність рецидивів або збереження часткової клініко-лабораторної ремісії мікробно-запального процесу в нирках. Підтримання ремісії протягом 3 років дозволяє констатувати одужання.

Особливості лікування ІСС у вагітних

У 90% вагітних виявляють дилатацію сечовидних шляхів (гідронефроз вагітних, дилатація сечоводів). У 20-40% жінок із безсимптомною бактеріурією під час вагітності розвивається пієлонефрит.

Безсимптомна бактеріурія у вагітної вважається діагностично значущою, якщо дві послідовні порції сечі містять $\geq 10^5$ КУО/мл ідентичних мікроорганізмів або має місце бактеріурія $\geq 10^5$ КУО/мл із порції сечі, отриманої катетером (РД 2а, СР А). У вагітних із симптомами ІСС бактеріурія вважається діагностично значущою за наявності $\geq 10^3$ КУО/мл в порції сечі, отриманій катетером або при самотійному сечовипусканні (РД 4, СР В). Таких пацієнток слід обстежувати на наявність бактеріурії упродовж I триместру (РД 1а, СР А).

Діагностовану у вагітної безсимптомну бактеріурію необхідно лікувати антимікробними засобами (РД 1а, СР А). Рекомендовані режими антибіотикотерапії наведені в таблиці 8.

Для лікування безсимптомної бактеріурії і циститу у вагітних слід призначати короткі курси антимікробної терапії (протягом 3-5 діб) (РД 1а, СР А). Культуральне дослідження сечі необхідно проводити після завершення лікування безсимптомної бактеріурії або ІСС (РД 4, СР А). Посткоітальна профілактика вважається доцільною у вагітних із попереднім анамнезом частих ІСС до вагітності, щоб знизити у них ризик цієї патології (РД 2б, СР В).

При легкому перебігу пієлонефриту у вагітних проводять амбулаторне лікування із застосуванням АБ (РД 1б, СР А) (табл. 9).

Таблиця 8. Режими лікування безсимптомної бактеріурії та циститу у вагітних

АБ	Доза і тривалість терапії	Коментарі
Нітрофурантоїн	100 мг двічі на добу протягом 3-5 діб	Не застосовувати при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази
Амоксицилін	500 мг тричі на добу протягом 3-5 діб	Зростаюча резистентність
Амоксицилін/клавуланат	500 мг двічі на добу протягом 3-5 діб	
Цефалексин	500 мг тричі на добу протягом 3-5 діб	Зростаюча резистентність
Фосфоміцин	3 г одноразово	
Триметоприм-сульфаметоксазол	960 мг двічі на добу протягом 3-5 діб	Не застосовувати триметроприм в I та сульфаметаксазол в III триместрах



Таблиця 10. Особливості лікування ICC у постменопаузі

Особливості лікування	РД	СР
Лікування гострого циститу в пост- і пременопаузальному періодах є аналогічним, але ефективність коротких курсів терапії у постменопаузі недостатньо добре вивчено	1b	C
Лікування пієлонефриту в пост- і пременопаузі є аналогічним	4	C
Безсимптомну бактеріурію у жінок похилого віку не рекомендовано лікувати АБ	2b	A
Дози та режими призначення АБ однакові для жінок похилого віку в пост- і пременопаузі	4	C
Естрогени, особливо вагінальні, можуть бути призначені для профілактики ICC, проте результати такого лікування є суперечливими	1b	C
Альтернативні засоби (журавлина, пробіотики з лактобацилами) можуть застосовуватись, але не є ефективними у профілактиці рецидивів ICC	1b	C
За наявності ускладнюючих факторів, таких як обструкція сечових шляхів або нейрогенний сечовий міхур, профілактичне лікування АБ слід призначати відповідно до режиму в пременопаузі	4	C

Таблиця 9. Режими лікування пієлонефриту у вагітних

АБ	Доза
Цефтріаксон	1-2 г в/в або в/м 1 раз на добу
Азтреонам	1 г в/в 2-3 рази
Піперацилін + тазобактам	3,375-4,5 г в/в 4 рази на добу
Цефепім	1 г в/в двічі
Іміпенем + циластатин	500 мг в/в 4 рази на добу
Ампіцилін	2 г в/в 4 рази на добу
Гентаміцин	3-5 мг/кг/доб в/в три дози

Згідно з Кокранівським оглядом, препаратом вибору у цієї категорії хворих є цефуроксим. Тривалість антибіотикотерапії пієлонефриту у вагітних становить 7-10 днів (РД 4, СР В). За необхідності виконують УЗД або МРТ для уникнення радіаційного впливу на плід (РД 4, СР В).

ICC у жінок в постменопаузі

Факторами ризику ICC у жінок в постменопаузальному періоді виступають катетеризація сечового міхура, погіршення функціонального статусу, атрофічний вагініт, нетримання сечі, цистоцеле, ICC в пременопаузі (РД 2а). Діагноз ICC базується на анамнезі, даних медичного огляду, результатах аналізів сечі, в т.ч. культурального (РД 4, СР В). Симптоми з боку сечостатевої системи не обов'язково асоціюються з ICC і не є прямим показанням до антимікробної терапії (РД 1b, СР В).

Особливості лікування ICC в постменопаузі представлені в таблиці 10.

У періоді гіпертермії хворим на пієлонефрит рекомендований ліжковий режим, потім – кімнатний; під час ремісії – загальний режим за віком з

обмеженням тривалого ортостатичного навантаження. Крім того, цим пацієнтам слід уникати переохолодження. Дієтотерапія полягає у дотриманні рекомендацій стола № 5 і лише при дисфункції нирок – стола № 7а чи № 7. Обмеження вживання солі потрібне лише за наявності порушення функції нирок і артеріальної гіпертензії.

Рекомендовано водне навантаження з розрахунку 25-50 мл/кг/доб (адекватність питного режиму оцінюється за величиною діурезу – 1,0-1,5 л) під контролем своєчасного спорожнення сечового міхура (не рідше ніж 1 раз на 2-3 год). Питний режим включає чай, лужну мінеральну воду, чисту воду, компоти (із сухофруктів). При лужній реакції сечі показано збільшення кислих валентностей – морс, напої з журавлини або брусниці.

Література

1. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Wullt B., Cek M., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F. (2011). Guidelines on Urological Infections. http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf
2. www.nephrology.kiev.ua
3. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2009. Issue 3, Albert X., Huertas I., Pereiro I., Sanf lix J., Gosalbes V., Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women.
4. Cody J.D., Jacobs M.L., Richardson K. et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10: CD001405.
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443502>.
6. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 11, Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy.



Особливості сексуальності та структура інфекцій, які передаються статевим шляхом, в осіб старших 60 років*

Г.І. Мавров, д.мед.н., професор, директор ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», завідувач кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, експерт ВООЗ з проблем ІПСШ,

Г.П. Чінов, д.мед.н., професор Кримського державного медичного університету імені С.І.Георгієвського,

О.Є. Нагорний, к.мед.н., ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», ДУ «Інститут урології НАМН України»

Україна вже тривалий час переживає глибоку демографічну кризу. Останніми роками населення України стрімко старіє. Деформованість вікової піраміди населення, низька якість життя, погіршення здоров'я людей стали основними передумовами цієї кризи [3, 6].

За офіційною статистикою, інфекційні захворювання займають друге-третє місце серед хвороб людської популяції. Але багато захворювань, етіологічним чинником яких є живий збудник, традиційно зараховують до неінфекційних (наприклад апендицит, пневмонія, холецистит, пієлонефрит). Якщо врахувати і їх, то в структурі захворюваності людини гострі та хронічні хвороби, спричинені інфекційними та паразитарними чинниками, становлять 60-70% [1].

Незважаючи на збільшення прошарку населення літнього віку, відомостей про сексуальність представників цієї вікової групи дуже мало. Мається на увазі статева активність, сексуальна поведінка, стереотипи вибору партнерів, діапазони прийнятності, а також статева функція як така, включаючи можливі сексуальні розлади. В зарубіжній літературі є лише окремі повідомлення про дослідження цієї проблеми. Статева активність людей літнього віку пов'язана із загальним станом здоров'я чоловіків і жінок [2, 8, 29].

Останніми роками розширення ринку лікувальних і стимулювальних засобів значною мірою впливає на статеву поведінку людей старших 60 років. Передусім це стосується фармакологічного впливу на еректильну функцію чоловіків та стимулювання активності жінок поруч із досягненнями косметології та пластичної хірургії. Вищезазначені факти зумовлюють необхідність підвищення уваги

до проблем статевого життя людей літнього віку. В Україні ґрунтовних наукових досліджень цієї сфери життя практично немає. Окремі відомості свідчать про те, що значна кількість чоловіків і жінок підтримує статеві стосунки і має певне лібідо протягом усього життя. Звісно, вікові фізіологічні зміни впливають на статеву поведінку, але в більшості випадків припинення сексуальної діяльності пов'язане не стільки із втратою функції, скільки із втратою партнера або погіршенням загального стану здоров'я [12]. Сексуальні проблеми можуть бути пов'язані з такими недиагностованими хворобами, як цукровий діабет, хронічні інфекції сечостатевого тракту, рак тощо. З одного боку, сексуальні проблеми призводять до виникнення стресу та депресії, які сприяють прогресуванню звичайних вікових хвороб, а з іншого — статеві стосунки та повноцінне соціальне життя є основним чинником здоров'я та довголіття [15, 26]. З огляду на це, потрібно сприяти статевому життю людей літнього віку, але пам'ятати про ризик венеричних захворювань і СНІДу. Так, за даними американських авторів, 5,5% американців віком 50-75 років ведуть ризикований статевий спосіб життя, мають багато статевих партнерів і не використовують презервативи. При цьому відомо, що жінки в цьому віці уразливіші до зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [28, 30]. Тому метою пропонованого дослідження було:

- вивчення сексуальної поведінки та статевих проблем у чоловіків і жінок старших 60 років;
- виявлення тенденцій і особливостей поширення ІПСШ у зазначеній віковій категорії;
- оцінювання гендерних відмінностей і особливостей;

* Стаття впервые опубликована в журнале «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск», 2011, № 1, с. 62-67.



- визначення пріоритетів надання сексологічної та венерологічної допомоги цій групі населення.

Матеріали та методи дослідження

Для оцінки загальної поширеності венеричних захворювань було використано відомості щорічних статистичних звітів МОЗ України та результати локальних епідемічних спостережень з 2003 по 2009 р. У вибірку, яку було ретельно вивчено, увійшли 302 мешканця Харкова і Києва віком від 61 до 85 років (155 жінок і 143 чоловіки), які зверталися в Інститут дерматології та венерології НАМН України та Інститут урології НАМН України протягом 2006-2009 рр. з приводу венеричних захворювань або у зв'язку з виникненням скарг з боку уrogenітальної сфери. Їм було запропоновано заповнити спеціально розроблену анкету (відповідати на деякі запитання допомагали лікарі). Було проведено фізикальний медичний огляд і взято матеріал для дослідження на ІПСШ.

Лабораторну діагностику хламідіозу проводили за допомогою цитологічної діагностики препаратів, забарвлюваних у реакції прямої імунофлуоресценції (ПІФ), а також імуноферментного аналізу (ІФА) і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Використовували діагностичні системи: «Хламоноскрин» («Ніармедик», Росія), Chlamydia DFA, Chlamydia Microplate EIA («Санофі Діагностик Пастер», Франція).

Матеріалом для дослідження слугували зскрібки зі слизових оболонок сечостатевих органів, центрифугати першої порції ранкової сечі, сироватка крові (для дослідження на специфічні IgM- і IgG-антитіла). Для ПЛР використовували тест-систему «Амплі Сенс» (НДІ епідеміології МОЗ РФ, Москва, Росія). Діагностику трихомонозу здійснювали за допомогою мікроскопії та культурального дослідження, виявлення антитіла за допомогою ІФА, а також ПЛР. Застосовували середовище СКДС і тест IN Pouch (Biomed Diagnostics, Inc., США). Використано діагностичні тест-системи для ПЛР, розроблені фірмою «ЛАГІС» і ЗАТ «ВСМ» (Росія), і тест-системи для ІФА («Вектор-Бест», Росія). Культуральну діагностику *Ureaplasma urealyticum* здійснювали за допомогою рідкого поживного середовища на основі плацентарного бульйону зі збагаченими добавками, з подальшим пересіванням на агарове диференціально-діагностичне середовище. Для культивування *Mycoplasma hominis* застосовували тверде та рідке поживні середовища на основі агару і бульйону PPLO [7]. Діагноз генітального герпесу встановлювали на підставі анамнезу захворювання, типових висипань і виявлення антигену ВПГ 2-го типу в ІФА, з використанням тест-системи «Герпес крин» («Ніармедик», Росія), а також за допомогою ПЛР (in house) з використанням праймерів, специфічних для *Herpes simplex*, тип 2-5-GTACAGACCTTCGGAGG-3' і

5'-CGCTTCATCATGGGC-3' [13]. Використовували такий режим ампліфікації (40 циклів): 94 °C – 30 с, 60 °C – 40 с, 72 °C – 50 с на ампліфікаторі «Терцик» (Росія). Амплікон розміром 227 нуклеотидних пар виявляли шляхом електрофорезу в гелі агарози з етидієм бромідом.

Було зібрано ретельний статевий анамнез, особливу увагу звертали на статеві зв'язки впродовж останніх 5 років або на останніх статевих партнерів. Сексуальні стосунки визначали як «будь-яку взаємну активність між партнерами, що призводить до сексуального контакту, незалежно від того, мали вони повний інтроїтус і оргазм або не мали». Респонденти, які мали чоловіка (жінку) або жили в громадянському шлюбі, мали додатково відповісти на питання про наявність позашлюбних відносин. Тих, хто мав статеві контакти хоча б один раз протягом останніх 3 міс, вважали «сексуально активними». Визначали деталі сексуальної активності: вагінальний секс, оральний тощо. Ті, хто не мав сексу протягом останніх 3 міс, мали пояснити, чому так склалося. Сексуально активних респондентів ретельно розпитували про сексуальні феномени: лібідо, ерекцію, еякуляцію, лубрикацію, оргазм, біль, відчуття задоволення тощо. Було використано як суб'єктивні, так і об'єктивні критерії статевої дисфункції [9, 24]. Також оцінювали суб'єктивний загальний стан здоров'я за 5-бальною шкалою (5 – «чудово», 4 – «добре», 3 – «задовільно», 2 – «погано», 1 – «дуже погано»). Було враховано і об'єктивні дані суміжних спеціалістів (виписки, дослідження, консультації). Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили з використанням програм Excel 2003, SPSS-PC, 11 версія.

Результати дослідження та їх обговорення

Венеричні захворювання значно поширені серед населення України віком 60 років і старше. Така захворюваність перевищує європейський рівень в 3-10 разів (відомості Європейського бюро ВООЗ). Частота сифілісу і гонореї повільно знижується, трихомонозу – найпоширенішої ІПСШ – утримується приблизно на одному рівні, а хламідіозу та мікоплазмозу значно зростає (табл. 1). Офіційна статистика відображає 40-70% дійсної картини.

Таблиця 1. Реєстрація венеричних захворювань в Україні серед осіб старших 60 років (на 100 тис. населення)

ІПСШ	Роки					
	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Сифіліс	5,8	5,6	5,7	5,1	4,3	4,3
Гонорея	2,2	2,1	1,7	1,7	1,7	1,6
Хламідіоз	3,1	3,4	3,2	3,8	3,8	5,2
Трихомоноз	30,3	30,5	32,1	29,8	30,2	35,4
Мікоплазмоз	2,0	2,2	2,6	3,5	4,0	4,5



Спостерігають значні гендерні розбіжності в поширеності сифілісу та трихомонозу. Сифіліс у три рази частіше реєструють у чоловіків, а трихомоноз – у жінок (рис. 1, 2). Таким чином, у загальноукраїнській популяції віком старше 60 років зареєстровано високу захворюваність на ІПСШ.

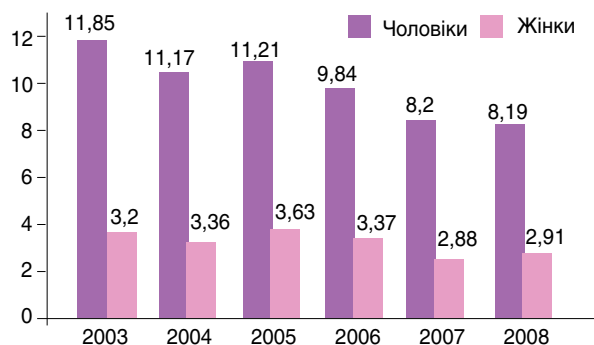


Рис. 1. Реєстрація сифілісу серед чоловіків і жінок старших 60 років в Україні (на 100 тис. населення)

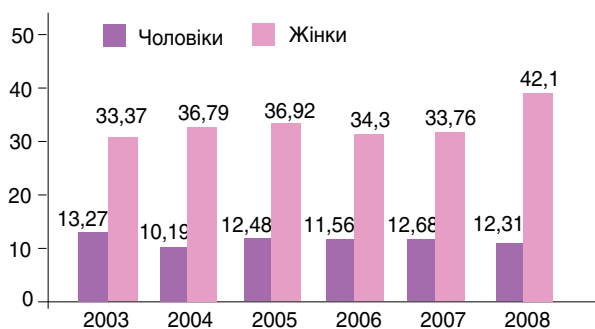


Рис. 2. Реєстрація трихомонозу серед чоловіків і жінок старших 60 років в Україні (на 100 тис. населення)

В обстеженій нами вибірці 54,5% чоловіків і 69,2% жінок мали лабораторні маркери статевих інфекцій – або наявних, або перенесених у минулому (табл. 2). Найчастіше спостерігали трихомоноз: у 14,7% чоловіків і 21,7% жінок. Найнижчою була поширеність гонореї: 1,3 та 0,7% відповідно. Близько чверті жінок мали ознаки бактеріального вагінозу. Досить поширеними виявилися вірусні інфекції: ВПГ 2-го типу та вірус папіломи людини – приблизно від 11 до 18%. Ці відомості певною мірою збігаються з результатами досліджень, проведених в інших країнах [11]. Вони також перевищують офіційні дані захворюваності в Україні (табл. 1), через те що певна частка випадків залишається невиявленою або не зареєстрованою з низки причин. Характерно, що 5-9% респондентів страждали на дві або навіть три статеві інфекції, про які їм не було відомо, і вони не перебували під спостереженням лікаря.

Щодо сексуальних функцій, було прийнято рішення аналізувати їх у вузьких вікових категоріях для детального вивчення картини та виявлення вікових відмінностей і тенденцій. Загалом серед жінок зареєстровано меншу кількість осіб, які мали постійного статевого партнера (законний або громадянський шлюб), причому з віком ця

Таблиця 2. Поширеність ІПСШ у 302 респондентів віком 61-85 років

Маркери інфекцій	Чоловіки (n = 143) (% ± ст. похибка)	Жінки (n = 155) (% ± ст. похибка)
Сифіліс	2,1 ± 1,2	1,4 ± 0,9
Гонорея	1,3 ± 0,9	0,7 ± 0,7
Трихомоноз	14,7 ± 2,9	21,7 ± 3,3
Хламідіоз	8,4 ± 2,2	8,4 ± 2,2
Бактеріальний вагіноз	–	23,1 ± 3,4
Мікоплазмоз*	13,3 ± 2,7	–
Генітальний герпес	10,5 ± 2,5	13,3 ± 2,7
Вірус папіломи людини	17,5 ± 3,1	14,7 ± 2,8
Хоча б одна з інфекцій	54,5 ± 4,2	69,2 ± 3,7
Дві інфекції	8,4 ± 2,2	7,7 ± 2,1
Три інфекції	4,9 ± 1,7	6,3 ± 2,0

*Оскільки *U. urealyticum* і *M. hominis* у жінок після менопаузи більшість авторів вважає умовно-патогенними, то їх виявлення у жінок не враховували.

тенденція значно зростала (табл. 3). Так, у віковій групі 61-65 років ця різниця виявилася значною, але в нашій вибірці вона не досягала вірогідних значень: 85,7 і 69,8% ($p = 0,57$). Серед респондентів віком 66-75 років разом із статевим партнером жили 76,4% чоловіків і 59,3% жінок ($p = 0,056$, тобто досягла рівня достовірності). Серед респондентів віком 76-85 років цей показник становив відповідно 71,4 і 32,7% ($p = 0,00055$, тобто відмінність високовірогідна).

У таблиці 4 зазначено сексуальну активність і наявність проблем сексуального характеру. Так, виявилася несподівано великою кількістю осіб, які мали сексуальну активність протягом останнього року. Серед самотніх чоловіків таких було 21%, а серед самотніх жінок – 3% ($p = 0,00000036$). Разом із тим одружені чоловіки частіше мали сексуальні стосунки, ніж одружені жінки. Це відображує різницю у віці між партнерами: в середньому чоловік був старшим за жінку-партнера на $5,8 \pm 3,4$ року. Незвичайним був також той факт, що в осіб, які мали статеві зв'язки, активність (частота) відносин не знижувалася з віком. Тобто ті, хто хотів і міг мати секс, мали його більш-менш регулярно. Переважали вагінальні статеві акти, але досить високий відсоток чоловіків і жінок мали оральний секс. Кількість осіб, які мали оральний секс, вірогідно зменшувалася з віком серед чоловіків (62,5 і 28,6%; $p = 0,00073$) і практично не змінювалася серед жінок (52,8 і 48,6%; $p = 0,092$). Це пояснюють тим, що в жінок з віком виникали проблеми, що перешкоджали вагінальному сексу, тому вони часто ініціювали оральне стимулювання, щоб не



Таблиця 3. Розподілення 302 респондентів за віком, соціально-демографічними ознаками та станом здоров'я

Показник	Вік					
	61-65 років		66-75 років		76-85 років	
	Чоловіки (n = 56)	Жінки (n = 53)	Чоловіки (n = 55)	Жінки (n = 54)	Чоловіки (n = 35)	Жінки (n = 49)
Освіта (% ± ст. похибка)						
Неповна середня	10,7 ± 4,1	11,3 ± 4,4	14,5 ± 4,8	14,8 ± 4,8	20,0 ± 6,8	24,5 ± 6,1
Середня	53,6 ± 6,7	67,9 ± 6,4	56,4 ± 6,7	68,5 ± 6,3	57,1 ± 8,4	55,1 ± 7,1
Вища	33,9 ± 6,3	20,8 ± 5,6	29,1 ± 4,1	16,7 ± 5,1	22,9 ± 7,1	20,4 ± 5,8
Сімейний статус (% ± ст. похибка)						
Живуть разом (шлюб)	85,7 ± 4,7	69,8 ± 6,3	76,4 ± 5,7	59,3 ± 6,7	71,4 ± 7,6	32,7 ± 6,7
Розлучений(а) або удівець (удова)	12,5 ± 4,4	24,5 ± 5,9	20,0 ± 5,4	37,0 ± 6,6	25,7 ± 7,4	59,2 ± 7,0
Не був одружений (не була заміжньою)	1,8 ± 1,8	5,7 ± 3,2	3,6 ± 2,5	3,7 ± 2,6	2,9 ± 2,8	8,2 ± 3,9
Оцінка здоров'я (% ± ст. похибка)						
1-2 бали	23,2 ± 5,6	22,6 ± 5,7	21,8 ± 5,6	27,8 ± 6,1	31,4 ± 7,8	32,7 ± 6,7
3 бали	23,2 ± 5,6	30,2 ± 6,3	32,7 ± 6,3	33,3 ± 6,4	42,9 ± 8,4	30,6 ± 6,6
4-5 балів	53,6 ± 6,7	47,2 ± 6,9	45,5 ± 6,7	38,9 ± 6,6	25,7 ± 7,4	36,7 ± 6,9
Захворювання (% ± ст. похибка)						
Артрит	28,6 ± 6,0	22,6 ± 5,7	34,5 ± 6,4	27,8 ± 6,1	34,3 ± 8,0	57,1 ± 7,1
Цукровий діабет	19,6 ± 5,3	17,0 ± 5,2	21,8 ± 5,6	20,4 ± 5,5	8,0 ± 4,6	16,3 ± 5,3
Гіпертонічна хвороба, ІХС	66,1 ± 6,3	64,2 ± 6,6	72,7 ± 6,0	64,8 ± 6,5	82,9 ± 6,4	73,5 ± 6,3

Таблиця 4. Сексуальна поведінка та наявність проблем сексуального характеру у 302 респондентів, розподілених за віком

Показник	Вік					
	61-65 років		66-75 років		76-85 років	
	Чоловіки (n = 56)	Жінки (n = 53)	Чоловіки (n = 55)	Жінки (n = 54)	Чоловіки (n = 35)	Жінки (n = 49)
Сексуальна активність (% ± ст. похибка)						
За останні 12 міс	83,9 ± 4,9	62,3 ± 6,7	67,3 ± 6,3	38,9 ± 6,6	37,1 ± 8,2	16,3 ± 5,3
2-3 рази на місяць (або більше)	67,9 ± 6,2	62,3 ± 6,7	65,5 ± 6,4	64,8 ± 6,5	54,3 ± 8,4	77,1 ± 6,0
Сексуальна поведінка (% ± ст. похибка)						
Вагінальний статевий акт (переважно)	91,1 ± 3,8	86,8 ± 4,6	78,2 ± 5,6	85,2 ± 4,8	82,9 ± 6,4	82,9 ± 5,4
Оральний статевий акт за останні 12 міс	62,5 ± 6,5	52,8 ± 6,9	47,3 ± 6,7	46,3 ± 6,8	28,6 ± 7,6	48,6 ± 7,1
Мастурбація за останні 12 міс	64,3 ± 6,4	32,1 ± 6,4	52,7 ± 6,7	22,2 ± 5,7	28,6 ± 7,6	22,9 ± 6,0
Сексуальні проблеми (% ± ст. помилка)						
Відсутність інтересу до сексу	28,6 ± 6,0	43,4 ± 6,8	29,1 ± 6,1	38,9 ± 6,6	22,9 ± 7,1	68,6 ± 6,6
Труднощі з ерекцією	30,4 ± 6,1	—	45,5 ± 6,6	—	42,9 ± 8,4	—
Труднощі з lubricaцією	—	35,8 ± 6,6	—	42,6 ± 6,7	—	60,0 ± 7,0
Прискорена еякуляція	30,4 ± 6,1	—	27,3 ± 6,0	—	20,0 ± 6,8	—
Неможливість досягнути оргазму	16,1 ± 4,9	34,0 ± 6,3	21,8 ± 5,6	33,3 ± 6,4	34,3 ± 8,0	54,3 ± 7,1
Біль під час статевого акту	3,6 ± 2,5	17,0 ± 5,2	3,6 ± 2,5	18,5 ± 5,3	0	17,1 ± 5,4
Відсутність відчуття задоволення	3,6 ± 2,5	24,5 ± 5,7	7,3 ± 3,5	22,2 ± 5,7	5,7 ± 3,9	34,3 ± 6,8
Відмова від сексу через різні проблеми	21,4 ± 5,5	34,0 ± 6,3	30,9 ± 6,2	29,6 ± 5,2	25,7 ± 7,4	31,4 ± 6,6



втратити партнера. Поширеність мастурбації, як і іншої сексуальної активності, зменшувалася з віком. Чоловіки значно частіше мастурбували, ніж жінки. Погіршення здоров'я також асоціювали зі зниження частоти мастурбації (табл. 5). Відсоток осіб, які мастурбували, не залежав від наявності постійного партнера або інших статевих відносин. Близько половини чоловіків і чверті жінок мастурбували хоча б один раз протягом 12 міс. Відсутність інтересу до сексу спостерігали у чверті чоловіків і половини жінок, причому в жінок ця проблема з'являлася раніше – у 43,4% у віці 61–65 років і у 68,6% – у віці 76–85 років. У першій групі труднощі з ерекцією мали 30% чоловіків, а в другій – до 50% чоловіків. Аналогічні відомості отримано щодо лубрикації у жінок. Частота прискореної еякуляції знижувалась з віком з 30 до 20%, однак неможливість досягнути оргазму (анеякуляторні розлади) реєстрували в 16% «молодих» чоловіків і в 34% «старих». Аноргазмію спостерігали у третини жінок віком до 69 років і у половини жінок старших 70 років. Відсутність відчуття задоволення за наявності оргазму характерно для 3–7% чоловіків, незалежно від віку, для чверті жінок молодшого віку і для третини жінок старшого віку (табл. 4). Половина чоловіків і жінок мали хоча б одну статеву проблему, а третина – дві і більше. Стан здоров'я має значніший вплив на сексуальні функції та наявність проблем, ніж вік (табл. 5). Із

усіх хвороб найбільше значення мають цукровий діабет та ішемічна хвороба серця. Більше половини чоловіків і жінок відмовляються від сексу не через недостатність сексуальної функції або бажання, а через загальний стан здоров'я. При цьому 12% чоловіків і 5% жінок регулярно вживають препарати, які покращують сексуальні функції та загальний тонус організму, для того щоб мати кращі статеві відносини.

Загалом у світі було проведено дуже мало досліджень сексуальної поведінки людей літнього віку, зокрема щодо поширеності ІПСШ. Частково це можна пояснити небажанням цих людей говорити про свій секс і активно вирішувати власні сексуальні проблеми. Однак основна причина такої ситуації – поширене в суспільстві уявлення, що після певного віку люди вже не мають сексуальних стосунків і не повинні їх мати. Ця хибна думка навіть описана як культурологічний феномен [14]. Однак у низці досліджень останніх років, як клінічних і популяційних, так і національних, встановлено, що більшість людей літнього віку продовжують вважати секс важливою частиною свого життя і регулярно ним займаються [21–23].

Було виявлено значні гендерні розбіжності в сексуальній активності та наявності статевих партнерів. Тобто чоловіки значно активніші в сексуальному плані. Це пов'язано з більшою кількістю жінок літнього віку, з одного боку, а з іншого –

Таблиця 5. Сексуальна поведінка та наявність проблем сексуального характеру у 302 респондентів, розподілених за станом здоров'я

Показник	4-5 балів (добре)		3 бали (задовільно)		1-2 бали (погано)	
	Чоловіки (n = 36)	Жінки (n = 43)	Чоловіки (n = 46)	Жінки (n = 49)	Чоловіки (n = 64)	Жінки (n = 64)
Сексуальна активність (% ± ст. похибка)						
За останні 12 міс	80,6 ± 6,6	51,2 ± 7,3	65,2 ± 7,0	42,9 ± 7,1	46,9 ± 6,2	26,6 ± 5,5
2-3 рази на місяць (або більше)	72,2 ± 7,5	65,1 ± 5,3	60,9 ± 7,2	61,2 ± 7,0	46,9 ± 6,2	56,3 ± 6,2
Сексуальна поведінка (% ± ст. похибка)						
Вагінальний статевий акт (переважно)	88,9 ± 5,2	86,0 ± 7,5	80,4 ± 5,9	85,7 ± 5,0	87,5 ± 4,1	76,6 ± 5,3
Оральний секс за останні 12 міс	55,6 ± 8,3	58,1 ± 7,1	50,0 ± 7,4	42,9 ± 7,1	46,9 ± 6,2	34,4 ± 5,9
Мастурбація за останні 12 міс	52,8 ± 8,3	32,6 ± 7,4	54,3 ± 7,3	22,4 ± 6,0	45,3 ± 6,2	14,1 ± 4,4
Сексуальні проблеми (% ± ст. похибка)						
Відсутність інтересу до сексу	22,2 ± 6,9	37,2 ± 7,4	32,6 ± 6,9	44,9 ± 7,1	35,9 ± 6,0	57,8 ± 6,2
Труднощі з ерекцією	30,6 ± 7,7	–	41,3 ± 7,3	–	50,0 ± 6,3	–
Труднощі з лубрикацією	–	37,2 ± 7,4	–	32,7 ± 6,7	–	53,1 ± 6,2
Прискорена еякуляція	27,8 ± 7,5	–	26,1 ± 6,5	–	29,7 ± 5,7	–
Неможливість досягнути оргазму	16,7 ± 6,2	30,2 ± 7,0	21,7 ± 6,1	34,7 ± 6,8	28,1 ± 5,6	42,2 ± 6,2
Біль під час статевого акту	2,8 ± 2,7	16,3 ± 5,6	2,2 ± 2,2	14,3 ± 5,0	4,7 ± 2,6	28,1 ± 5,6
Відсутність відчуття задоволення	2,8 ± 2,7	18,6 ± 5,9	4,3 ± 3,0	24,5 ± 6,1	9,4 ± 3,6	37,5 ± 6,1
Відмова від сексу через різні проблеми	19,4 ± 6,6	30,2 ± 7,0	23,9 ± 6,3	28,6 ± 6,5	43,8 ± 6,2	42,2 ± 6,2



більшим консерватизмом жінок зазначеного віку щодо статевих відносин і схильністю чоловіків обирати значно молодших жінок для статевих відносин. Останнє легко пояснити з позицій еволюційної біології: перевагу віддають самці, яка, хоча б теоретично, може залишити потомство. Ця парадигма закріпилась як модель сексуальної поведінки самців приматів.

Оскільки секс у літньому віці не зникає, то постає проблема ІПСШ, особливо для самотніх людей, які не мають постійного партнера, але мають статеві відносини, а таких близько 20% серед чоловіків і 5% серед жінок старших 60 років. Таким пацієнтам необхідна сексологічна та дерматовенерологічна допомога, навіть коли вони самі не звертаються до лікарів з цього приводу. Під час загального обстеження людей літнього віку лікарі мають вдаватися до активного розпитування та проводити необхідні клінічні і лабораторні дослідження. На жаль, на практиці цього не відбувається [10, 18]. Загалом лікарі загальної практики та геронтологи не звертають достатньої уваги на статеві аспекти життя людей літнього віку. Як наслідок, є певний прошарок людей літнього віку із наявністю ІПСШ, і не лише хронічних, а й свіжих.

Ми встановили, що статеві розлади більше корелюють зі станом здоров'я, ніж з віком. До такого самого висновку дійшли і автори, які досліджували великі групи людей як літнього, так і молодого віку [12, 20, 25]. За нашими даними, це більш притаманне чоловікам, ніж жінкам. Особливого значення набувають хвороби цивілізації: цукровий діабет та ішемічна хвороба серця. Важливо, щоб фахівці, які займаються цими проблемами, більше уваги приділяли статевій сфері життя своїх пацієнтів.

У нашому дослідженні кожний восьмий чоловік і кожна двадцята жінка вживали ліки, які впливають на сексуальну функцію. Після появи на ринку силденафілу (віагри) та його численних аналогів ситуація зі статевою функцією чоловіків, а в реципрокному плані й жінок, почала змінюватися. Це дало змогу легко коригувати певну частину еректильних дисфункцій судинного генезу [4, 5, 16]. Останніми роками частота призначення інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу невпинно зростала. Масове використання препаратів цієї групи виявило нові негативні тенденції в поширенні ІПСШ і ВІЛ серед чоловіків літнього віку та їх сексуальних партнерів [19, 27, 31].

Висновки

Таким чином, на підставі ретельного вивчення літератури, статистичних відомостей, а також результатів власних досліджень можна зробити такі висновки:

- венеричні захворювання значно поширені серед населення України віком 60 років і старше. Частота сифілісу та гонореї повільно знижується, трихомонозу — найпоширенішої

ІПСШ — зберігається приблизно на одному рівні, а хламідіозу та мікоплазмозу — значно зростає;

- наявні значні гендерні розбіжності в поширенні сифілісу та трихомонозу. Сифіліс у три рази частіше реєструють у чоловіків, а трихомоноз — у жінок;
- 55% чоловіків і 70% жінок віком 61-85 років, які звертаються до дерматовенеролога, мають лабораторні маркери ІПСШ — або наявних, або перенесених у минулому. Найчастіше виявляють трихомоноз (у 14,7% чоловіків і 21,7% жінок) та вірусні інфекції — ВПГ 2-го типу і вірус папіломи людини різних типів (від 11 до 18%);
- у половини чоловіків і жінок виникає хоча б одна проблема статевої сфери, у третини — дві й більше. Більше половини чоловіків і жінок відмовляються від сексу не через недостатність функцій або бажання, а через загальний стан здоров'я;
- до 12% чоловіків і 5% жінок регулярно вживають препарати, які покращують сексуальні функції та загальний тонус організму, для того щоб мати кращі статеві відносини. При цьому вплив цих препаратів на епідемічну ситуацію з ІПСШ не відомий;
- необхідні подальші клініко-епідеміологічні дослідження для розробки й опрацювання критеріїв і методів скринінгу, діагностики, лікування та профілактики ІПСШ, сексуальних розладів і психологічних сексуальних проблем у людей літнього віку в Україні.

Література

1. Андрейчин М.А. Інфекційні хвороби і демографічна криза в Україні // Журнал АМН України. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 533-542.
2. Возіанов А.Ф., Горпинченко І.І. (ред.) Сексологія и андрологія / Бойко Н.І., Борисенко Ю.А., Быстров А.А. и др. — К.: Арбіс, 1997. — 880 с.
3. Возіанов О.Ф. Демографічна криза в Україні і роль медичної науки в її подоланні // Журнал АМН України. — 2007. — № 3, Т. 13. — С. 409-410.
4. Горпинченко І.І. Эректильная дисфункция: диагностика и современные методы лечения // Здоровье мужчины. — 2002. — № 2. — С. 6-8.
5. Дрожжин А.П., Фисенко В.П., Рудаков А.Г. и др. Клиническая эффективность виагры (силденафила цитрата) // Фарматека. — 1999. — № 1. — С. 32-42.
6. Лібанова Е.М. Низька тривалість життя населення — основний прояв тотальної демографічної кризи в Україні // Журнал АМН України. — 2007. — № 3, Т. 13. — С. 411-447.
7. Мавров І.І., Белозоров О.П., Тацька Л.С. Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом. — Х., 2000. — 120 с.



8. Addis I.B., Van Den Eeden S.K., Wassel-Fyr C.L., et al. Sexual activity and function in middle-aged and older women // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 107. – P. 755-764.
9. Basson R., Althof S., Davis S., et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women // *J. Sex. Med.* – 2004. – Vol. 1. – P. 24-34.
10. Caffrey N., O'Neill D. Sexuality and health among older adults in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2732-2733.
11. Calvet H.M. Sexually transmitted diseases other than human immunodeficiency virus infection in older adults // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36. – P. 609-614.
12. Camacho M.E., Reyes-Ortiz C.A. Sexual dysfunction in the elderly: age or disease? // *Int. J. Impot. Res.* – 2005. – Vol. 17 (Suppl. 1). – P. S52-S56.
13. Dames S., Bromley L.K., Herrmann M., et al. A single tube nucleic acid extraction, amplification and detection method using aluminum oxide // *Journal of Molecular Diagnostics.* – 2006. – Vol. 8. – P. 16-21.
14. Delamater J.D., Sill M. Sexual desire in later life // *J. Sex. Res.* – 2005. – Vol. 42. – P. 138-149.
15. Gott M., Hinchliff S., Galena E. General practitioner attitudes to discussing sexual health issues with older people // *Soc. Sci. Med.* – 2004. – Vol. 58. – P. 2093-2103.
16. Harrold L.R., Gurwitz J.H., Field T.S., et al. The diffusion of a novel therapy into clinical practice: the case of sildenafil // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 3401-3405.
17. Kleinplatz P.J. Sexuality and older people // *BMJ.* – 2008. – Vol. 337. – P. 239-239.
18. Kuehn B.M. Time for «the talk» – again. Seniors need information on sexual health // *JAMA.* – 2008. – Vol. 300. – P. 1285-1287.
19. Lamberg L. New drug for erectile dysfunction boon for many, «viagravation» for some // *JAMA.* – 1998. – Vol. 280. – P. 867-869.
20. Laumann E.O., Nicolosi A., Glasser D.B., et al. Sexual problems among women and men aged 40-80: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors // *Int. J. Impot. Res.* – 2005. – Vol. 17. – P. 39-57.
21. Leigh B.C., Temple M.T., Trocki K.F. The sexual-behavior of United-States adults: results from a national survey // *Am. J. Public Health.* – 1993. – Vol. 83. – P. 1400-1408.
22. Lindau S.T., Schumm L.P., Laumann E.O., et al. A study of sexuality and health among older adults in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 762-774.
23. Lindau S.T., Schumm L.P., Laumann E.O., et al. A study of sexuality and health among older adults in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 762-774.
24. Lue T.F., Guiliano F., Montorsi F. et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men // *J. Sex. Med.* – 2004. – Vol. 1. – P. 6-23.
25. Mercer C.H., Fenton K.A., Johnson A.M. et al. Who reports sexual function problems? Empirical evidence from Britain's 2000 National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles // *Sex. Transm. Infect.* – 2005. – Vol. 81. – P. 394-399.
26. Nicolosi A., Moreira E.D. Jr., Villa M., Glasser D.B. A population study of the association between sexual function, sexual satisfaction and depressive symptoms in men // *J. Affect. Disord.* – 2004. – Vol. 82. – P. 235-243.
27. Paniagua F.A. Commentary on the possibility that Viagra may contribute to transmission of HIV and other sexual diseases among older adults // *Psychol. Rep.* – 1999. – Vol. 85. – P. 942-944.
28. Patel D., Gillespie B., Foxman B. Sexual behavior of older women: results of a random-digit-dialing survey of 2000 women in the United States // *Sex. Transm. Dis.* – 2003. – Vol. 30. – P. 216-220.
29. Schover L.R. Sexual problems in chronic illness. In: Leiblum S.R., Rosen R.C., eds. *Principles and practice of sex therapy.* New York: Guilford, 2000. – P. 398-422.
30. Stall R., Catania J. AIDS risk behaviors among late middle-aged and elderly Americans: the National-Aids-Behavioral-Surveys // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154. – P. 57-63.
31. Swearingen S.G., Klausner J.D. Sildenafil use, sexual risk behavior, and risk for sexually transmitted diseases, including HIV infection // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118. – P. 571-577.



Серологические маркеры в диагностике урогенитального хламидиоза как одной из возможных причин первичного бесплодия

Т.Г. Савенко, П.К. Мазуренко, заведующая клинико-диагностической лабораторией;
К.В. Мурашко, главный врач КУ «Криворожская городская поликлиника № 5» ДОО

В последнее время в нашей стране сохраняется высокий уровень заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Среди первичной заболеваемости 50-70% случаев приходится на возрастную группу пациентов 15-29 лет. Урогенитальные инфекции представляют реальную угрозу репродуктивному здоровью, так как могут быть причиной бесплодия, осложненного течения беременности и привычных выкидышей. Согласно современным представлениям и результатам многочисленных исследований, хронический воспалительный процесс половых органов во много раз повышает риск инфицирования ВИЧ. Чем чаще пациент меняет своих половых партнеров, тем выше риск заражения ИППП. В то же время иногда достаточно только одного сексуального контакта, чтобы произошло заражение и развитие заболевания.

Особенности течения хламидиоза

Под термином «урогенитальные инфекции» объединены заболевания, отличительной чертой которых является поражение слизистых оболочек уретры и влагалища. Течение этих заболеваний нередко осложняется вовлечением в воспалительный процесс глубоких отделов генитального и мочевыделительного трактов, а также прямой кишки. Многие из этих инфекций передаются при половом контакте и отнесены к «новым» венерическим болезням, таким как хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз и т.д., в отличие от «старых» — сифилиса и гонореи, диагностикой и лечением которых занимаются дерматовенерологи. «Новые» венерические заболевания, несмотря на общий механизм передачи, чаще попадают в поле зрения акушеров-гинекологов, урологов и неонатологов.

Возбудителем урогенитального хламидиоза является внутриклеточный микроорганизм *Chlamydia trachomatis*, вызывающий заболевание как у женщин, так и у мужчин. Хламидии — это микроорганизмы, которые по своим свойствам во многом похожи на бактерии (например имеют клеточную оболочку), но по размерам весьма близки к вирусам. Еще одна важная особенность хламидий — в организме человека или животного они находятся

внутри клеток, в точности как вирусы. Для этих возбудителей характерен уникальный способ жизни, цикл развития, не имеющий аналогов в природе. Так, вначале в пораженной клетке образуются крупные незрелые образования, не обладающие никакими инфекционными свойствами. Однако по мере своего развития они уменьшаются приблизительно в 3-4 раза, приобретают инфекционные свойства, разрушают поврежденные клетки и, выходя из них, поражают здоровые клетки [9, 10, 13].

Описаны две основные формы хламидий: элементарные тельца (ЭТ) — инфекционная форма и ретикулярные тельца (РТ) — вегетативная форма. ЭТ адаптированы к внеклеточному существованию, метаболически слабо активны. РТ, наоборот, разрушаются во внеклеточной среде, но в клетке проявляют высокую метаболическую активность. Проникнув в клетку, фагоцитированные ЭТ через переходную форму превращаются в РТ. Цикл развития хламидий в цитоплазматических включениях клетки составляет 40-72 ч и обычно завершается разрывом мембраны включения. Содержимое включения (фагосомы, где находятся ЭТ) попадает в межклеточное пространство, и таким образом ЭТ инфицируют новые клетки. Специфической особенностью хламидийной инфекции является неполный фагоцитоз, т.е. не происходит уничтожение патогенного микроорганизма. Это объясняется способностью ЭТ продуцировать антилизосомальные ферменты, которые препятствуют перевариванию содержимого фагосомы клетки хозяина. Взаимодействие ЭТ с клетками крови — лимфоцитами и макрофагами — не всегда заканчивается лизисом патогенов, что способствует их циркуляции по лимфо- и кровотоку. Это ведет к развитию подострых и хронических форм заболевания с наличием многоочаговых процессов в организме [2, 10].

Хламидиозом болеют и мужчины, и женщины, он выявляется у детей, в т.ч. и у новорожденных. Это заболевание оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье и часто является причиной бесплодия. По данным ряда авторов, уровень заболеваемости урогенитальным хламидиозом в мире ежегодно составляет более 90 млн случаев. Пик передачи хламидиоза при половых контактах



(включая генитально-оральные, генитально-анальные) отмечается в возрастной категории от 17 до 35 лет. Также возможно заражение плода антенатально (внутриутробно) и интранатально, т.е. во время прохождения через родовые пути матери. Бытовой путь передачи хламидиоза маловероятен, поскольку хламидии быстро погибают вне организма, а для заражения необходимо их поступление в организм в достаточном количестве. Инкубационный период хламидиоза составляет от 5 до 30 дней, но чаще всего заболевание протекает бессимптомно [9, 10].

Выделяют острую (свежую) и хроническую форму хламидиоза, в зависимости от длительности течения заболевания. Хламидиоз в острой форме отличается неосложненным течением, отмечается поражение только нижних отделов мочеполового тракта. При хронической форме хламидии выявляют и в верхних отделах репродуктивного тракта. Опасность хламидиоза заключается в том, что при длительном существовании он приводит к развитию осложнений, которые чаще всего и заставляют обратиться пациента к врачу. Нередко одним из таких осложнений является бесплодие [13].

Симптомами хламидиоза в острой стадии являются стекловидные выделения из мочеиспускательного канала, обычно по утрам. Также возможны неприятные ощущения при мочеиспускании или зуд, слипание губок уретры. В меньшей степени характерны общие проявления — признаки интоксикации, небольшое повышение температуры тела, слабость. Однако чаще всего хламидиоз, как уже говорилось выше, протекает бессимптомно. Симптомы хламидиоза могут исчезать и периодически появляться снова, но в менее выраженной форме. Таким образом, данное заболевание приобретает хроническое течение, поражая все новые системы и органы, и под воздействием провоцирующих агентов может периодически обостряться.

Известно, что инфицирование беременной женщины хламидиями представляет серьезную опасность как для матери, так и для плода, к которой относят нарушение физиологического течения беременности, преждевременные роды, послеродовые осложнения и патологию плода.

Наиболее распространенными поражениями уrogenитального тракта женщин являются хламидийный цервицит, уретрит, кольпит, вагинит [12]. *C. trachomatis* может быть причиной цистита, дисплазии, эрозии шейки матки, воспалительных заболеваний матки и придатков, самопроизвольных абортов и преждевременных родов, пиелонефрита, мочекаменной болезни и т.д. [4, 10].

У мужчин хламидийная инфекция обычно протекает в виде легкого неспецифического воспаления мочеиспускательного канала, продолжающегося в течение нескольких месяцев. При остром воспалительном процессе клиническая картина мало отличается от гонококковой инфекции, а при хроническом течении клинические проявления зависят от степени вовлечения в воспалительный процесс мо-

чеполовой системы — наряду с уретритом могут наблюдаться простатит, везикулит, орхоэпидидимит, фуникулит. При хроническом хламидийном уретрите у мужчин часто определяется мягкий инфильтрат переднего и заднего отделов уретры [3].

На основании особенностей строения, жизненного цикла хламидий и их взаимодействия с организмом человека, мало- или асимптомного течения заболевания со множеством клинических проявлений можно сделать вывод о том, что в подавляющем большинстве случаев единственным достоверным критерием определения уrogenитального хламидиоза являются результаты лабораторных исследований.

При проведении лабораторной диагностики хламидийной инфекции необходимо учитывать следующие факторы:

- наличие сочетанных патогенных возбудителей;
- различные места локализации возбудителя и, соответственно, особенности забора материала и его доставки в лабораторию, а также кратность исследования;
- качество используемых тест-систем и уровень квалификации персонала, проводящего исследование [3, 11].

Для диагностики данного заболевания применяют весь спектр микробиологических методов исследования: бактериологические, серологические и молекулярно-биологические, которые в свою очередь можно подразделить на методы прямой детекции возбудителя и непрямые методы выявления *C. trachomatis*.

К прямым методам диагностики возбудителя относятся:

- микробиологическое исследование — выделение чистой культуры возбудителя и определение его чувствительности к антибактериальным препаратам;
- реакция иммунофлюоресценции (прямой и непрямой) — выявление антигенов возбудителя;
- молекулярно-биологические методы — определение специфического участка ДНК возбудителя (ПЦР).

К непрямым методам диагностики относятся серологические исследования — определение специфического антительного ответа макроорганизма на возбудитель — иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммунный анализ и др.

Метод ИФА и реакция прямой иммунофлюоресценции в диагностике уrogenитального хламидиоза достаточно широко применяются в нашей стране и характеризуются сравнительно высокой точностью (около 70-80%). На данном этапе развития лабораторной диагностической техники наиболее информативным и высокоточным в смысле объективности полученного результата исследования следует считать ИФА. Этот метод четко регистрирует наличие в крови специфических антител к различным типам микроорганизмов и в частности к возбудителю уrogenитального хламидиоза [3, 18].

Методом ИФА в сыворотке крови определяют специфические антихламидийные антитела классов



М, А и G, последовательное нарастание которых наблюдается при данном заболевании. Уже на ранней стадии первичного иммунного ответа в сыворотке крови выявляются следы IgM. Возможно определение диагностически значимого уровня противохламидийного IgM, начиная с 5-го дня болезни [10]. В дальнейшем продукция IgM в крови нарастает, достигая пика к 8-10-му дню. После этого концентрация IgM начинает снижаться и появляется IgA, который можно обнаружить через 10 дней от момента появления первых симптомов заболевания. В организме человека IgA находится в двух формах — сывороточной и секреторной. Период полураспада сывороточного IgA составляет 6 дней. В течение короткого периода времени могут одновременно определяться антитела классов IgM и IgA, что свидетельствует о разгаре инфекционного процесса [10]. Известно, что наличие антихламидийных антител IgA — это признак острого воспалительного процесса. Наличие IgA в крови при негативном результате ПЦР и культурального метода должно расцениваться как проявление активно протекающего хламидийного процесса [19, 20].

Антитела IgG к *C. trachomatis* появляются в крови в самую последнюю очередь. Диагностически значимый уровень IgG начинает определяться уже на 25-35-й день от начала болезни, период полураспада составляет 23 дня [10, 14].

Одномоментное обнаружение диагностически значимых титров IgA и IgG в сыворотке указывает на хронический характер течения болезни. При первичной хламидийной инфекции титры IgA и IgG изменяются в динамике в сторону как повышения, так и понижения, и могут быть разнонаправлены по отношению друг к другу. Однако при сформировавшемся хроническом процессе показатели IgA и IgG постоянно определяются на одном уровне. Колебания в пределах одной титровой единицы не могут рассматриваться как достоверный признак иммунологического изменения. В ряде случаев (по данным разных авторов от 3 до 10%), при хроническом хламидиозе перед началом выявления IgG в течение нескольких недель регистрируются низкие титры IgA в крови. У пациентов с бессимптомным течением болезни и постоянно низкими титрами IgA или IgG (при отсутствии других Ig) в течение многих недель следует иметь в виду наличие персистентной формы хламидийной инфекции. Длительно циркулирующие в низком (пограничном) титре IgG указывают на давно перенесенную хламидийную инфекцию [10, 14, 15].

На наш взгляд, определенную клиническую значимость имеют результаты собственных исследований, проведенных на базе клинко-диагностической лаборатории Криворожской городской поликлиники № 5. Так, в течение трех лет (2009-2011 гг.) нами проводились исследования методом ИФА на наличие антител (IgA, IgG) к *C. trachomatis*. При этом использовались наборы реагентов ЗАО «Вектор Бест» (Россия). Исследования

методом ИФА проводили на автоматическом фотометре ELx800 производства BioTek (США).

Всего было обследовано 1550 человек, из них 1231 женщина репродуктивного возраста (в основном по направлению женских консультаций роддомов) и 319 мужчин в возрасте 18-55 лет.

У 183 (11,8%) пациентов из 1550 обследованных были отмечены положительные результаты ИФА на антитела к *C. trachomatis* классов IgA и IgG в сочетанной форме: у 160 (87,4%) женщин и 23 (12,5%) мужчин. У 144 (9,2%) больных выявлены антитела класса IgG.

Проведя статистическую обработку данных, мы пришли к выводу, что чаще всего IgA и IgG к *C. trachomatis* в сочетанной форме отмечались у женщин со следующими диагнозами:

- первичное бесплодие — 35%;
- цервицит — 20,6%;
- вагинит — 16,8%;
- эрозия шейки матки — 15,6%;
- дисплазия шейки матки различной степени — 6,9%.

У мужчин с хроническим уретритом IgA и IgG к *C. trachomatis* выявлялись в 5,0% случаев.

Согласно полученным нами данным, у 144 (9,2%) пациентов определялись антитела к *C. trachomatis* класса IgG, что свидетельствовало либо о ранее перенесенной хламидийной инфекции, либо о текущей форме хламидиоза. Положительные результаты ИФА на IgA и IgG в сочетанной форме у 183 (11,8%) обследованных указывали на хроническую форму заболевания. Из всех женщин с позитивными результатами на наличие IgA и IgG в сочетанной форме наибольшую часть (35%) составили пациентки детородного возраста с диагнозом «первичное бесплодие». В этой связи необходимо отметить, что хронические вялотекущие процессы на уровне матки и/или придатков часто являются причиной бесплодия, внематочной беременности и других осложнений.

Хотя однозначно утверждать, что причиной бесплодия в данных случаях является наличие *C. trachomatis* мы не можем, с учетом данных литературы, а также результатов собственных исследований необходимо уделять больше внимания диагностике и выявлению этого заболевания у женщин, особенно страдающих бесплодием.

В заключение можно добавить, что метод ИФА показал сравнительно высокую выявляемость антихламидийных антител среди всех обследованных пациентов.

На сегодняшний день проблема ИППП в нашей стране по-прежнему сохраняет свою медицинскую и социальную значимость. Успешная организация борьбы с этими заболеваниями возможна лишь при условии их своевременного выявления. Учитывая отсутствие выраженной симптоматики, возможные атипичные проявления, бессимптомное течение хламидийной инфекции, своевременное выявление и лечение таких пациентов представляет значительные трудности и во многом зависит от уровня организации медицинской помощи, возможностей комплексного подхода к диагностике.

Список литературы находится в редакции



Серия БИОНА: расширение ассортимента в новом сезоне!

Для каждой женщины независимо от возраста один из главных факторов хорошего самочувствия — ощущение комфорта, особенно в нежных, деликатных зонах. Это в первую очередь зависит от правильного ухода за интимными участками тела, в которых физиологический уровень кислотно-щелочного баланса слизистых составляет примерно 4,5 и поддерживается наличием молочной кислоты, вырабатываемой палочками Дедерлейна (природная полезная флора). Поддерживать оптимальное состояние слизистых помогают специальные средства для интимной гигиены серии «БИОНА» ТМ «Доктор Биокон», ассортимент которых разработан с учетом различного физиологического состояния женщины.

Все средства для интимной гигиены «БИОНА» содержат необходимую для микрофлоры влагалища молочную кислоту!

Гель «БИОНА-норма» (рН 5,0) с экстрактом алоэ, маслом шалфея и бетаином предназначен для ежедневного использования с целью поддержания естественного кислотно-щелочного баланса интимных участков тела. Во время дальних поездок, при невозможности посетить душ пригодятся **салфетки для интимной гигиены «БИОНА»**, предназначенные для деликатного очищения интимных участков тела.

Жидкий гель «БИОНА-форте» (рН 3,5) с пантенолом, маслом карите и экстрактом календулы рекомендуется использовать при возникновении дискомфорта или повышенной чувствительности интимной области.

В 2012 г. ассортимент серии пополнился тремя новинками. Новые средства разработаны Медицинским научно-производственным объединением «БИОКОН» совместно с Донецким региональным центром охраны материнства и детства при Донецком национальном медицинском университете имени Максима Горького.

Гель «БИОНА-комфорт» рекомендован женщинам после 45 лет с учетом возрастных изменений слизистых и гормонального фона. Инновационная формула геля содержит мягкие поверхностно-активные вещества

(ПАВ) для деликатного очищения интимных участков и специальные компоненты для предупреждения дискомфорта и сухости в области интимных зон. В состав геля «БИОНА-комфорт» входит пантенол, ионы серебра, экстракт солодки, эфирные масла шалфея лекарственного и чайного дерева.

Очищающие компоненты сертифицированы по системе «Экосерт» (Франция).

Пенка для интимной гигиены для девочек «БИОНА-мисс» предназначена для ежедневного деликатного очищения интимных зон девочек младшего и подросткового возраста (от 5 до 15 лет). Пенка обеспечивает бережный уход с сохранением нормального физиологического состояния интимных зон. Пенка «БИОНА-мисс» не содержит агрессивных ПАВ, антибиотиков, парабенов, синтетических консервантов, ароматизаторов и красителей. В ее состав входит молочная кислота, пантенол, бетаин, экстракты алоэ, ромашки, череды, витамины А и Е. До 92% активных компонентов имеют сертификаты по системе «Экосерт».

Гель-лубрикант увлажняющий «БИОНА-интим» разработан с учетом дерматологических особенностей интимных зон. Рекомендуется при недостатке естественной смазки во время полового акта. Основная функция лубриканта «БИОНА-интим» — увлажнение слизистых половых органов и кожных покровов для облегчения скольжения и трения чувствительных частей половых органов обоих партнеров. Водная основа этого лубриканта **идеально совместима с латексом**, обеспечивает хорошее увлажнение, не вызывает аллергических реакций. Пантенол, витамин А и бетаин хорошо увлажняют слизистые оболочки и кожу, что способствует получению удовольствия, а после интимных отношений — успокаивают и восстанавливают слизистые оболочки. Средство обладает физиологически нейтральным рН 5,5. Гель-лубрикант увлажняющий «БИОНА-интим» не является контрацептивом.

Серия «БИОНА» ТМ «Доктор Биокон» — комфорт женщины в любом возрасте, в любые дни.

Р

БИОНА
Серия для інтимної гігієни

МІСТИТЬ МОЛОЧНУ КИСЛОТУ

Рекомендована гінекологами*

* спеціалістами НДІ «Медичних проблем сім'ї».
Висновок ДСЄ МОЗ України №05.03.02-04/87480 від 30.08.11 р.
Доктор Биокон. Біона. Сертифіковані ЕКО компоненти.

Біона Міс
для дівчинок
від 5 до 15 років

Біона Комфорт
для жінок віком
від 45 років

Біона Інтим
Гель-лубрикант
зволожувальний

ЕКО КОМПОНЕНТИ



Современный менеджмент пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия

Е.О. Литвак, к.мед.н., отдел малоинвазивной хирургии ГУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД



Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) – это патологическая пролиферация эндометриальных желез, выражающаяся спектром атипичных морфологических, архитектурных и цитологических нарушений, которые приводят к увеличению железисто-стромального соотношения в эндометрии.

ГПЭ как лидирующее патогенетическое звено в развитии аномальных маточных кровотечений (10-25% в структуре гинекологических заболеваний) и как возможная основа для формирования злокачественных опухолей представляют важную медико-социальную проблему. Частота возникновения ГПЭ у женщин, особенно при наличии сопутствующих обменно-эндокринных нарушений, составляет в популяции до 73%, а уровень их озлокачествления колеблется в достаточно широких пределах (20-30%) и определяется морфологическими особенностями заболевания, длительностью его рецидивирования, а также возрастом пациенток [6, 7, 9].

Согласно последним данным разных авторов, выделяют следующие звенья патогенеза ГПЭ:

- избыточная эстрогенная стимуляция эндометрия на фоне недостаточности прогестеронового воздействия: хроническая ановуляция, относительная или абсолютная гиперэстрогения на фоне экстрагенитальной патологии и аутоиммунных процессов в организме (Кузнецов И.В., 2009);
- приобретение отдельными клетками эндометрия пролиферативной автономии путем нарушения сигнальной трансдукции, из-за дисбаланса в системе инсулиноподобных факторов роста, на фоне общей низкой пролиферативной активности эндометрия и угнетения процессов апоптоза в целом (Чернуха Г.Е., Сметник В.П., 2009);
- резистентность простой и сложной гиперплазии эндометрия к терапии прогестинами вследствие дисфункции рецепторов плазма-

тических мембран и митохондриального аппарата клеток эндометрия (Кузнецов И.В., Сухих Г.Т., Wang S. et al., 2009);

- нарушение тканевого ремоделирования и гистологической дифференциации клеток эндометрия с возникновением озлокачествления процессов неоплазии под воздействием дисметаболизации матриксных металло-протеаз (Amant F., Moerman P., 2010).

Алгоритм диагностики различных форм ГПЭ в разные возрастные периоды имеет некоторые особенности. В целом установление диагноза основывается на трех этапах диагностического поиска. На *I этапе* осуществляются:

- комплексная оценка данных анамнеза;
- определение гормонального статуса пациентки;
- выявление степени гормонозависимости ГПЭ;
- анализ данных исследования общего статуса каждой больной с подозрением на ГПЭ и результатов общего, а также бимануального гинекологического обследования.

При выявлении степени гормонозависимости ГПЭ необходимо:

- оценить клинические симптомы прогестероновой недостаточности (прибавка в весе, слабость, снижение либидо, депрессия, головная боль, артралгия, перемены настроения) и относительной эстрогенной доминантности (гипертензия, задержка соли и воды, отеки, повышенная свертываемость крови, гинеоидное ожирение, аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом, мастодиния, гиперпролиферация эпителия протоков молочных желез, различного вида мастопатии);
- обратить внимание на симптоматику у пациенток с ГПЭ, указывающую на наличие того или иного преморбидного состояния, способствующего развитию и поддержанию патологических изменений в эндометрии.

Преморбидные состояния по развитию ГПЭ следующие.



1. Дисгормональные нарушения метаболизма гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы:

- бесплодие;
- хроническая ановуляция;
- цирроз печени и другая патология печени, связанная с нарушением связывания и нейтрализации эстрогенов;
- ятрогенные вмешательства (гормонотерапия, психоневрологическая терапия и др.).

2. Экстрагенитальные обменно-эндокринные нарушения:

- ожирение;
- тиреопатии;
- патология надпочечников;
- гиперпролактинемия, гиперхолестеринемия;
- инсулинорезистентность;
- сахарный диабет 2-го типа;
- гипопитуитаризм.

На II этапе диагностического поиска проводятся:

- УЗИ с вагинальным датчиком на 5-7-й день менструального цикла (МЦ);
- лабораторные исследования: общий анализ крови с формулой, определение количества тромбоцитов и ретикулоцитов, тест на беременность, коагулограмма, антиген фактора Виллебранда при отягощенном семейном анамнезе, глюкоза крови натощак и через 1,5-2 ч после еды (тест на толерантность к глюкозе) при отягощенном семейном анамнезе; определение уровня тиреотропного, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, прогестерона, индекса свободного тестостерона, концентрации дегидроэпиандростерон-сульфата, 17-оксипрогестерона, пролактина, кортизола в суточной моче; бактериологическое и бактериоскопическое обследование на инфекции, передающиеся половым путем, у сексуально активных пациенток.

Обследование завершается III этапом диагностического поиска, который включает:

- забор ткани эндометрия или взятие аспирата из полости матки;
- раздельное выскабливание слизистой канала шейки и тела матки;
- гистероскопию по показаниям;
- цитологическое или патогистологическое исследование (ПГИ) эндометрия; если при клинической интерпретации результатов гистологического исследования эндометрия находят злокачественный процесс, следует определить локализацию метастазов с помощью ядерно-магнитно-резонансной томографии, лимфографии и др.

Показания к ПГИ эндометрия включают:

- аномальные маточные кровотечения;
- нарушения МЦ у больных группы высокого риска развития атипической гиперплазии эндометрия и рака эндометрия;
- подозрение на ГПЭ по результатам УЗИ.

Существуют следующие ограничения к проведению ПГИ эндометрия:

- подростковый возраст;
- первый эпизод нарушений МЦ в репродуктивном периоде;
- острые инфекционные/воспалительные заболевания на момент обращения к врачу;
- наличие в недавнем анамнезе (3-4 мес) диагностического выскабливания (за исключением атипической гиперплазии эндометрия).

Наиболее распространенным методом диагностики и лечения ГПЭ является фракционное выскабливание стенок матки с гистологическим исследованием соскоба. Однако в последние годы многие авторы подчеркивают относительно невысокую диагностическую ценность этого метода и настоятельно рекомендуют применение гистероскопии, информативность которой достигает 94,5%. Преимуществом гистероскопии является визуализация изменений, характерных для данного вида патологии, и возможность целенаправленного забора материала для ПГИ.

Гистероскопия важна не только для диагностики внутриматочных заболеваний, но и для контроля объемов удаления патологически измененного эндометрия. Окончательный диагноз устанавливается только на основании гистологического исследования удаленного эндометрия.

Клинически все ГПЭ, как правило, проявляются дисфункциональными маточными кровотечениями разной интенсивности и продолжительности или нарушениями МЦ по типу гиперполименореи.

Выбор метода лечения у пациенток с ГПЭ сугубо индивидуален и зависит от возраста и репродуктивных планов женщины. Основным лечебным мероприятием у этой категории больных является удаление патологически измененного эндометрия и профилактика рецидивов заболевания.

Особенности менеджмента пациенток с ГПЭ представлены в таблицах 1-4.

Традиционная тактика лечения больных с гиперплазией слизистой тела матки предусматривает проведение гормональной терапии в течение 3 мес с последующим гистологическим исследованием полного соскоба слизистой. При отсутствии клинического и/или морфологического эффекта консервативного лечения показано хирургическое вмешательство. Во многом эффективность гормональной терапии зависит от типа гормонального средства, назначаемого врачом [7-9]. Тем не менее, несмотря на успехи современной гормональной терапии, оперативное вмешательство по-прежнему остается ведущим методом лечения пациенток с гиперплазией слизистой тела матки.

При стойких рецидивирующих ГПЭ, особенно развивающихся на фоне заболеваний желез внутренней секреции, ожирения, гипертонической болезни, заболеваний печени, применяют



Таблица 1. Тактика ведения больных перименопаузального возраста, страдающих ГПЭ

Диагностика	Лечение	Классификация ГПЭ	Реабилитация
Анамнез, жалобы, гормонально-метаболический скрининг, УЗИ органов малого таза (ОМТ), рентгенография молочных желез (РГМЖ), цитологическое исследование аспирата из полости матки, гистероскопия – ПГИ ткани	Консервативная терапия – не более 2 мес. Хирургическое лечение в объеме субтотальной резекции эндометрия	Простые и сложные ГПЭ без атипии	Гестоденсодержащие комбинированные оральные контрацептивы (КОК) для пациенток с сохраненной менструальной функцией/внутриматочная спираль
Анамнез, жалобы, гормонально-метаболический скрининг, УЗИ ОМТ, РГМЖ*, цитологическое исследование аспирата из полости матки, гистероскопия – ПГИ ткани	Хирургическое лечение в объеме тотальной резекции эндометрия	Простые и сложные ГПЭ с атипией – предрак	В зависимости от жалоб пациентки и ее общего состояния

Таблица 2. Алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста, страдающих ГПЭ

Диагностика	Лечение	Классификация ГПЭ	Реабилитация
Анамнез, жалобы, гормонально-метаболический скрининг, УЗИ ОМТ, РГМЖ, цитологическое исследование аспирата из полости матки, гистероскопия – ПГИ ткани	Консервативная терапия при ограничениях показаний к морфологическому исследованию эндометрия в течение 3 мес. Хирургическое лечение (гистероскопия, резекция эндометрия) в объеме субтотальной резекции эндометрия	Простые и сложные ГПЭ без атипии	Менструальная функция – гестоденсодержащие КОК. Профилактика рецидива ГПЭ – гестоденсодержащие внутриматочные спирали. Репродуктивная функция – эстрогенные и гестагенные монопрепараты в индивидуальном режиме МЦ
Анамнез, жалобы, гормонально-метаболический скрининг, УЗИ ОМТ, РГМЖ, цитологическое исследование аспирата из полости матки, гистероскопия – ПГИ ткани	Хирургическое лечение в объеме суб- или тотальной резекции эндометрия	Простые и сложные ГПЭ с атипией – предрак	В зависимости от клиники и объема операции

Таблица 3. Тактика ведения больных менопаузального возраста, страдающих ГПЭ

Диагностика	Лечение	Классификация ГПЭ	Реабилитация
Анамнез, жалобы, гормонально-метаболический скрининг, УЗИ ОМТ, РГМЖ, цитологическое исследование аспирата из полости матки, гистероскопия – ПГИ ткани	Хирургическое лечение – абляция эндометрия	Простые и сложные ГПЭ без атипии	В зависимости от клиники и назначения заместительной гормональной терапии в непрерывном режиме
Анамнез, жалобы, гормонально-метаболический скрининг, УЗИ ОМТ, РГМЖ, цитологическое исследование аспирата из полости матки, гистероскопия – ПГИ ткани	Хирургическое лечение – абляция эндометрия	Простые и сложные ГПЭ с атипией – предрак	В зависимости от клиники и назначения заместительной гормональной терапии в непрерывном режиме

Таблица 4. Алгоритм ведения больных разных возрастных групп, страдающих ГПЭ

Диагностика	Лечение	Классификация ГПЭ	Реабилитация
Репродуктивный возраст – анамнез, жалобы, гормонально-метаболический скрининг, УЗИ ОМТ, РГМЖ, МРТ, цитологическое исследование аспирата из полости матки, гистероскопия – ПГИ ткани	Гистероскопия – прицельная биопсия эндометрия. Высокодозированная гормональная терапия при отсутствии инвазии базальной мембраны и распространения процесса в миометрий. Хирургическое лечение – экстирпация матки с придатками	Аденокарцинома – рак	Зависит от методов лечения
Перименопауза – анамнез, жалобы, гормонально-метаболический скрининг, УЗИ ОМТ, РГМЖ, МРТ, цитологическое исследование аспирата из полости матки, гистероскопия – ПГИ ткани	Гистероскопия – прицельная биопсия эндометрия. Высокодозированная гормональная терапия при отсутствии инвазии базальной мембраны и распространения процесса в миометрий. Хирургическое лечение – экстирпация матки с придатками	Аденокарцинома – рак	Зависит от методов лечения
Менопауза – анамнез, жалобы, гормонально-метаболический скрининг, УЗИ ОМТ, РГМЖ, МРТ, цитологическое исследование аспирата из полости матки, гистероскопия – ПГИ ткани	Гистероскопия – прицельная биопсия эндометрия. Хирургическое лечение – экстирпация матки с придатками	Аденокарцинома – рак	Зависит от методов лечения



хирургическое лечение. Основным его методом у больных с ГПЭ считалась гистерэктомия. В последнее время отмечается тенденция к повышению хирургической активности при данной патологии [7, 11]. В некоторых странах Европы и Северной Америки значительно чаще, чем это принято, прибегают к радикальному оперативному вмешательству, особенно у женщин старше 40 лет [10]. Так, в Великобритании ежегодно выполняется до 100 тыс. гистерэктомий. При этом частота послеоперационных осложнений составляет 9%, из них 1% являются достаточно тяжелыми. Летальность при этом достигает 0,8 на 1000 больных [11].

В некоторых случаях авторы рекомендуют абляцию эндометрия как альтернативу гистерэктомии при лечении таких пациенток. Было установлено, что эта процедура характеризуется низким уровнем нетрудоспособности и смертности. Частота удовлетворительных результатов абляции эндометрия высокая, однако вероятность оперативного лечения в дальнейшем составляет 40% [3, 4].

По мнению В.П. Сметник и соавт. (1999), аргументом в пользу хирургической активности, помимо быстрого разрешения проблемы, является и то, что отпадает необходимость длительного лечения гормональными препаратами, обладающими неблагоприятным влиянием на липидный обмен, артериальное давление, функцию печени. Имеет значение и цена препаратов.

Разработка эндохирургических методов, оказывающих воздействие на слизистую тела матки, позволила пересмотреть традиционные подходы к лечению данной патологии и исключить лапаротомический и лапароскопический доступ к полости матки, что снижает травматизацию организма в целом и матки в частности, уменьшает интраоперационную кровопотерю, продолжительность пребывания больной в стационаре, устраняет необходимость длительной лекарственной терапии.

Внедрение в практику постоянно-проточной жидкостной гистероскопии, электрорезектоскопов и лазеров значительно расширило возможности эндохирургических методов. Гистероскопия, первоначально предложенная в качестве диагностической процедуры, в настоящее время рассматривается как оптимальный хирургический метод лечения внутриматочной патологии [3-5].

В 1980 г. была внедрена операция гистероскопии с иссечением эндометрия или его удалением. В 1981 г. Голдраф впервые сообщил об использовании лазера на иттрий-алюминиевом гранате с неодимом для гистероскопического уничтожения эндометрия (Манухин И.Б., Местергази Г.М., 2003).

Среди эндохирургических методов лечения пациенток с ГПЭ наибольшее распространение получила электрохирургическая гистерорезектоскопия. В литературе электрохирургическое воздействие на слизистую тела матки именуют абляцией. Термин «абляция эндометрия» объединяет различные методы электрохирургического воз-

действия на эндометрий — непосредственно destruction слизистой с помощью электродов с широким основанием (шар, бочонок, ролик) или ее резекцию с применением электрода-петли. Проблема выбора того или иного метода абляции эндометрия дискутируется до настоящего времени.

Внутриматочная монополярная хирургия

Электрохирургическая гистероскопия и гистерорезектоскопия представляют собой наиболее современные методы хирургического лечения больных с ГПЭ, субмукозной миомой матки, внутриматочными сращениями и перегородками. С внедрением в клиническую практику гистерорезектоскопии частота радикальных операций по поводу маточных кровотечений снизилась на 30-40%. Резектоскоп работает от монополярного тока, поэтому при использовании данного инструмента надо применять неэлектролитную, непроводящую расширяющую среду, которая при попадании в системный кровоток не вызовет выраженных нарушений гомеостаза. Резектоскоп состоит из петельного и пунктирующего электродов, а также устройства, имеющего на конце вращающийся шарик или цилиндр. Все три электрода могут быть использованы для абляции эндометрия. Петельный электрод служит для удаления полипов и биопсии эндометрия. При удалении эндометрия используют режущую петлю резектоскопа и вращающийся электрод или коагулирующую петлю. Одни хирурги соскабливают ткань эндометрия режущим электродом-петлей, другие — удаляют ее вращающимся шаровым или цилиндрическим электродом. В настоящее время разработаны гибкие и полужесткие инструменты, позволяющие врачу произвести более тонкие операции в полости матки [6].

Показания к гистероскопической резекции эндометрия следующие:

- рецидивирующая гиперплазия эндометрия при незаинтересованности женщины в сохранении менструальной и репродуктивной функций;
- рецидивирующая и аденоматозная гиперплазия эндометрия при неэффективности гормональной терапии или наличии противопоказаний к ее применению;
- подслизистая миома матки диаметром до 5 см;
- внутриматочные синехии (синдром Ашермана);
- внутриматочная перегородка.

Противопоказаниями к гистерорезектоскопии являются:

- диффузный аденомиоз;
- миома матки размерами более 12 нед беременности;
- подслизистая миома матки диаметром более 5 см;
- рак эндометрия;
- рак шейки матки.



Резекция слизистой обеспечивает глубокое иссечение эндометрия, включая окружающие пласты мышечной ткани, и предусматривает возможность получения материала для гистологического исследования. В то же время данная методика сопряжена с высоким риском осложнений.

Ниже описаны интраоперационные осложнения гистерорезектоскопии.

Перфорация матки — одно из наиболее серьезных интраоперационных осложнений, которое может сопровождаться травмой кишечника, мочевого пузыря, крупных сосудов и встречается в 0,3–4,8% наблюдений. Наиболее часто перфорация матки происходит в области трубных углов, где толщина миометрия минимальна. Лапароскопический контроль дает возможность снизить риск осложнения, а при его возникновении ликвидировать последствия.

Синдром водной перегрузки (ТУР-синдром) во время абляции эндометрия возникает из-за попадания раствора для расширения полости матки в системный кровоток через вскрывшиеся крупные вены миометрия. При гистерорезектоскопии небольшое количество жидкости всегда проникает через поврежденные вены в кровь, однако обычно это не вызывает ТУР-синдрома. Часть раствора, попадающего в брюшную полость через маточные трубы, всасывается брюшиной. Развитие водной интоксикации зависит от количества и качества абсорбируемой ирригационной жидкости.

Особенно опасно это осложнение при использовании растворов неэлектролитов во время резектоскопии, поскольку оно сопровождается снижением концентрации натрия в плазме крови ниже 131 ммоль/л и может привести к появлению неврологических симптомов в результате отека мозга (спутанность сознания, возбуждение, судороги, кома) и даже к смерти. При использовании изотонического раствора хлорида натрия абсорбция не вызывает развития гипонатриемии, однако остается угроза возникновения отека легких. Абсорбция более 1,5–2 л жидкости происходит в 1–3% случаев, хотя клинические проявления в виде отека легких встречаются значительно реже (в среднем в 0,4–1% случаев).

Ранними проявлениями ТУР-синдрома являются беспокойство, спутанное сознание, тошнота, рвота, одышка, цианоз, мышечная слабость, тахи-, а затем брадикардия, нередко гипертензия. Дальнейшее прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности и отека мозга приводит к гипотензии, развитию шока и почечной недостаточности. Во время гистероскопической операции нормальная клеточная концентрация натрия нарушается, если используются неизотонические растворы натрия, такие как сорбитол, глицин и др. В присутствии этих растворов внутриклеточный натрий переходит в окружающую жидкость, вызывая нарушение электролитного равновесия или гипонатриемию. Изотонический раствор со-

держит физиологическую концентрацию натрия и поэтому не нарушает гомеостаза. Для профилактики такого осложнения во время операции необходимо тщательное поддержание внутриматочного давления и учет объема введенной и выведенной жидкости.

Интраоперационное кровотечение во время абляции эндометрия может возникнуть вследствие повреждения крупного сосуда миометрия при глубокой электрорезекции или при снижении внутриматочного давления в конце операции. В большинстве случаев подобное кровотечение удается остановить тампонадой полости матки с помощью катетера Фолея в течение 6–8 ч. При неконтролируемом кровотечении может потребоваться экстирпация матки. Частота кровотечений во время операции составляет 0,4–4,8%.

Газовая эмболия возникает в результате вскрытия просвета вен, куда при проведении процедуры могут попасть не только частицы воздуха, но и микроэмболы, состоящие из срезанных тканей. В норме во время электрохирургических процедур, которые выполняются в присутствии жидкости, образуются пузырьки газа. Для профилактики эмболии при образовании пузырьков в полости матки следует предпринять меры для их удаления. Пузырьки, образующиеся при vaporизации тканей, ухудшают видимость в зоне вмешательства, что может привести к необходимости прерывания процедуры, и способствуют перегреванию рабочего конца электрода. Для удаления из операционного поля скапливающихся пузырьков рекомендуется использовать системы с непрерывным током жидкости. При подозрении на воздушную или газовую эмболию хирург должен прервать процедуру, удалить газ и извлечь его источники из полости матки до установления окончательного диагноза и определения плана дальнейшего ведения пациентки.

Внутриматочная биполярная хирургия

Создание биполярного резектоскопа стало настоящим технологическим прорывом. Инновационные биполярные электроды различной конфигурации (шаровидные, пружинные и скрученные) предназначены для введения через рабочий канал гистероскопа и служат для выпаривания, резания и высушивания тканей. Каждый электрод может использоваться для осуществления различного воздействия на ткани в зависимости от особенностей проводимого хирургического вмешательства. Положительным качеством биполярного резектоскопа является то, что он может работать и при низком давлении в полости матки. За счет маленького диаметра устройства и легкой управляемости в полости матки оказывается достаточно пространства для манипуляций в отличие от применения более крупных устройств (резектоскопа). Использование изотонического раствора хлорида натрия в качестве расширяющей среды



способствует сохранению натрия в клетках, при этом соответственно не нарушается гомеостаз. Энергия поступает к тканям от генератора через активный электрод. В режиме выпаривания генератор контролирует создание «парового мешка» или пузыря, который, контактируя с тканью, вызывает мгновенный разрыв клеток, характерный для выпаривания. Затем энергия проникает по пути наименьшего сопротивления через растягивающий ткани физиологический раствор опять к электроду и назад к генератору. Во время гистероскопической операции нормальная клеточная концентрация натрия нарушается, если используются неизотонические растворы натрия, такие как сорбитол, глицин и др. В присутствии этих растворов внутриклеточный натрий переходит в окружающую жидкость, вызывая нарушение электролитного равновесия или гипонатриемии. Изотонический раствор содержит физиологическую концентрацию натрия и поэтому не нарушает гомеостаза.

Биполярная гистерорезектоскопическая система используется для обеспечения непосредственного визуального контроля и доступа к полости матки при выполнении гистероскопических хирургических вмешательств. При проведении постоянно-проточной жидкостной гистероскопии с использованием физиологического раствора для расправления полости матки возможны следующие осложнения:

- отек мозга и легких;
- гипотермия;
- перфорация матки, в результате чего может произойти повреждение кишечника, мочевого пузыря, крупных кровеносных сосудов и мочеочника.

В литературе последних лет появились сообщения, свидетельствующие о высокой эффективности абляции эндометрия. Абляция эндометрия электродом с широким основанием абсолютно безопасна в отношении таких серьезных осложнений, как ранение маточных сосудов и перфорация матки, однако не позволяет получить ткань для морфологического анализа. Термическая абляция эндометрия по сравнению с характеристиками электродной или лазерной абляции более проста в выполнении и не менее эффективна.

Термическая абляция эндометрия

В последние годы все более широкое распространение получает метод термической абляции эндометрия, который также лишен грозных осложнений. Процедура отвечает современным требованиям миниинвазивной хирургии, основана на дозированном температурном воздействии (87 °C) на эндометрий. По данным многих авторов, терапевтический эффект абляции эндометрия варьирует в пределах 60–90%. При этом большинство исследователей критерием эффективности эндохирургического вмешательства

считает формирование маточной формы аменореи. Термическая абляция эндометрия занимает мало времени, что особенно важно для больных с повышенным риском гистерэктомии при длительном оперативном вмешательстве.

Достижением современной техники являются устройства для внутриматочной аппликации термической энергии. Существует несколько разновидностей таких аппликаторов, выполняющих свою функцию с помощью специальных шариков, которые наполняются жидкостью, прогреваемой расположенной в центре шарика спиралью. Использование этих систем эффективно при патологии эндометрия с целью уничтожения его избыточного слоя путем воздействия термической энергии.

Противопоказаниями к применению термобаллонной абляции являются:

- наличие или подозрение на карциному эндометрия или предрак эндометрия (неразрешенная аденоматозная гиперплазия);
- любое анатомическое или патологическое изменение матки, дефекты миометрия, кесарево сечение или трансмуральная миомэктомия в анамнезе;
- воспалительный процесс мочеполовой системы (например цервицит, вагинит, эндометрит, сальпингит или цистит);
- наличие внутриматочной спирали;
- аллергия на латекс в анамнезе;
- текущая или планируемая беременность.

Частота аменореи после абляции эндометрия колеблется от 9 до 60%. Согласно данным зарубежной литературы, беременность после абляции эндометрия наступает в 0,24–0,7% случаев. Необходимо информировать пациентку, что данная процедура не является стерилизацией и беременность может представлять серьезную опасность для здоровья матери и плода. Риск наступления беременности возрастает у женщин с овulatoryными циклами, не использующих контрацепцию. Описано 4 (8,9%) случая гистерэктомии по причине истинного вращения плаценты. При морфологическом исследовании в удаленных матках наблюдалась картина синдрома Ашермана: внутриматочные синехии, локальное расположение эндометрия, фиброз.

Эндометриальная лазерная внутриматочная термальная терапия

Метод лазерной хирургии основан на способности биологических тканей поглощать когерентное излучение с выделением тепла в зоне взаимодействия. При этом характер взаимодействия определяется длиной волны когерентного излучения, которая имеет постоянные значения для конкретного типа лазера. В хирургической эндоскопии наибольшее распространение получили установки, функционирующие на базе газовых (углекислотного и аргонного) лазеров, а



также твердотельного лазера на алюмоиттриевом гранате с неодимом (АИГ-Nd).

Для эндоскопической абляции эндометрия применяют главным образом АИГ-Nd-лазер. Приложение энергии к тканям осуществляют посредством волоконно-оптического кварцевого световода, передающего тканям высокую плотность излучения. Плотность излучения такова, что она вызывает vaporization (испарение) или coagulation (без касания). Среди недостатков использования лазера отмечают: высокую стоимость, необходимость визуального контроля и защиты глаз хирурга, а также хорошей подготовки специалиста; длительность абляции, применение расширяющей среды.

В последние годы ведется поиск и разработка способов безопасной доставки лазерной энергии к патологическим участкам эндометрия. Применяется диодный лазер для деструкции эндометрия у пациенток с меноррагиями, так называемая эндометриальная лазерная внутриматочная термальная терапия (Endometrial Laser Intrauterine Thermal Therapy, ELITT). Лазерное излучение достигает всех участков полости матки, включая труднодоступные зоны, такие как устья маточных труб (что не всегда удается с помощью электрохирургической гистерорезектоскопии). При гистологическом исследовании макропрепаратов (матка) выявляется полное разрушение эндометрия и прилегающих к нему участков мышечной ткани на протяжении 1-3,5 мм под воздействием рассеянного диодно-лазерного излучения. Отдаленные результаты ELITT показывают, что у 62% больных с рецидивирующими маточными кровотечениями наступает аменорея, у 38% — менструации приобретают скудный характер [1].

Преимущества эндометриальной лазерной термальной абляции таковы:

- возможность терапии в амбулаторных условиях;
- отсутствие необходимости в общем обезболивании;
- не требуется гистероскопическая визуализация;
- длительность процедуры составляет 7 мин;
- клинический эффект достигается в 98,4% случаев.

Условиями для проведения эндометриальной лазерной абляции эндометрия являются:

- отсутствие деформации полости матки;
- отсутствие полипов эндометрия, подслизистых узлов миомы;
- отсутствие внутриматочных сращений;
- длина полости матки по зонду не менее 6 и не более 10 см [1, 3, 10, 12].

Лазерной деструкции эндометрия обязательно предшествует гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием слизистых цервикального канала и полости матки с последующим

гистологическим исследованием полного соскоба. Лазерную абляцию нельзя проводить больным при наличии предрака или неопластических поражений эндометрия, а также пациенткам, недавно имевшим беременность, женщинам с обострением воспалительных процессов в полости малого таза [10, 16, 17].

Несмотря на многочисленные исследования, проблема дифференцированного подхода к абляции эндометрия до настоящего времени окончательно не разрешена. Миниинвазивная внутриматочная хирургия — щадящий метод воздействия на эндометрий при гиперпластических процессах в нем. Резектоскопия является альтернативой только радикальному хирургическому вмешательству, а не терапии ГПЭ в целом, в связи с чем эндохирургический метод должен применяться строго в соответствии с показаниями к традиционному оперативному лечению [7, 10, 15].

Литература

1. Атлас оперативной гинекологии / Клиффорд Р. Уиллис. — № 4. — Медицинская литература, 2007. — 528 с.
2. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, И.Д. Селезневой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006.
3. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. — М.: МИА, 2005. — С. 394-403.
4. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. — М.: Медицина, 2004.
5. Гистероскопия / Р.М. Савельева, В.Н. Вреусенко, Н.М. Каппушева. — М.: Медицина, 2001.
6. Эндоскопия в гинекологии / В.И. Кулаков, И.В. Адамян. — М.: Медицина, 2000.
7. Клиническое значение малоинвазивной хирургии в комплексной терапии гиперпластических процессов в эндометрии / Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Панкратов В.В., Измайлов Р.М. // Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере / Сб. материалов Всерос. научн.-практ. конф. — Сургут, 2000. — С. 19-22.
8. Белоцерковцева Л.Д., Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Осложнения гистерорезектоскопии и методы их профилактики // Материалы II Российского форума «Мать и дитя». — М., 2000. — С. 209-212.
9. Колгушкина Т.Н., Барсуков А.Н., Кирдик В.Э. Гиперпластические процессы эндометрия — тактика обследования и лечения // И Медицинские новости. — 1997. — № 11. — С. 27-32.
10. Ищенко А.И., Кудрина Е.В., Зуев В.М. и др. Гистерорезектоскопия и лазерная хирургия в коррекции внутриматочной патологии // Акушерство и гинекология. — 1997. — № 1. — С. 36-39.
11. Серов В.Н. Гиперпластические процессы и предрак эндометрия // Акушерство и гинекология. — 1987. — № 3. — С. 5-10.
12. Donne J. Atlas of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy. Third Edition (Visual Medicine). — Healthcare, 2007.
13. Polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding: effectiveness of hysteroscopic removal / Henriquez D.D., Dongen P.L., Wolterbeek R., Jansen F.W. // J. Minim Invasive Gynecol. — 2007. — Vol. 14. — P. 59-63.
14. Practical manual of operative laparoscopy and hysteroscopy / Azzi R., Murphy A.A., Powers R.W. et al. 2nd ed. New York: Springer, 2007.
15. Complications of hysteroscopic surgery: «Beyond the learning curve» / D. Shveiky, N. Rqjansky, A. Revel et al. // J. Minim Invasive Gynecol. — 2007. — Vol. 14. — P. 218-222.
16. Indman P.D. Hysteroscopic treatment of submucous myomas / P.D. Indman / Clin. Obstet Gynecol. — 2006. — Vol. 49. — P. 811-820.



Артериальная гипертензия у женщин*

Е.А. Ярынкина, к.мед.н, отдел гипертонической болезни
ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско
НАМН Украины», г. Киев



Во многих странах Европы и в США ежегодная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин выше, чем среди мужчин (АНА, 2010, www.americanheart.org; WHOSIS, 2010, www.who.int) (рис. 1). Особенно это касается инсультов. Но этот факт часто не учитывается врачами-практиками, так как принято считать, что сосудистыми заболеваниями чаще болеют мужчины. Хотя смертность от сердечно-сосудистых причин у женщин занимает третье место среди всех случаев смертей (а в США — первое, рис. 2), врачи порой недооценивают факторы риска у пациентов женского пола. Так, например, по данным исследования, проведенного в Австралии, врачи общей практики чаще относили женщин с установленным сердечно-сосудистым заболеванием к группе пациентов с меньшим ассоциированным риском сосудистых осложнений, чем мужчин с подобным диагнозом, и реже назначали им комбинированную терапию (антигипертензивные препараты, статины, антиагреганты) (Turnbull E., 2011). Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска

сосудистой смерти как у мужчин, так и у женщин. Среди пациентов 30-45 лет АГ встречается чаще у мужчин, однако после 45 лет распространенность АГ среди женщин существенно повышается и достигает таковой у мужчин. После 60 лет у женщин уровень артериального давления (АД) в среднем выше, и заболеваемость АГ превышает таковую у мужчин-ровесников. В то же время частота развития таких осложнений, как инсульт, гипертрофия левого желудочка и нарушение функции почек, у женщин не отличается от частоты их развития у мужчин независимо от возраста [1, 19].

Патогенетические факторы АГ у женщин имеют некоторые гендерные (половые) особенности. Так, у женщин до развития менопаузы пульсовое давление, частота сердечных сокращений (в покое), время сокращения левого желудочка, сердечный индекс меньше, чем у мужчин аналогичного возраста [14]. В то же время общее периферическое сопротивление и объем кровотока у женщин ниже. Как в период менопаузы, так и до ее развития у женщин продолжительность абсолютного рефрактерного периода сердечного

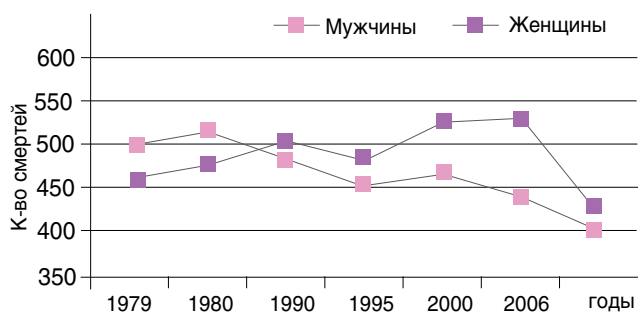


Рис. 1. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин и женщин в США (1979-2006 гг.). По данным статистики Американской ассоциации сердца, 2010 г., www.americanheart.org

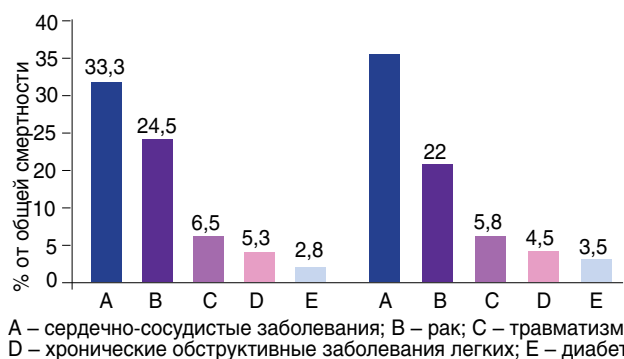


Рис. 2. Основные причины смерти среди белых мужчин и женщин США в 2006 г. По данным статистики Американской ассоциации сердца, 2010 г., www.americanheart.org

* Статья впервые опубликована в журнале «Рациональная фармакотерапия», 2011, № 3.



цикла в среднем ниже, чем у мужчин. Причина гендерных различий в уровне АД полностью не изучена. Определенное влияние оказывают половые гормоны. G. Nordby et al. (1992) выявили, что у женщин с АГ до менопаузы уровень эстрадиола в крови ниже, чем у таковых с нормальным уровнем АД. Считают, что эстрогены способствуют поддержанию более низкого уровня АД у женщин молодого возраста. Однако изменения его уровня в течение жизни не соответствуют изменениям уровня секреции эстрогенов. Исследования гемодинамических изменений во время менструального цикла показали, что уровень АД ниже в лютеиновую фазу (когда выше содержание в крови эстрогенов), чем в фолликулярную [8]. Однако эти данные подтверждают не все исследователи. Во время нормальной беременности уровень эстрогенов и прогестерона повышается в 50-100 раз, при этом АД, как правило, снижается. Однако максимальное снижение уровня АД не совпадает с пиком повышения содержания гормонов в крови. По-видимому, в период беременности для снижения АД имеют значение не столько половые гормоны, сколько другие факторы.

Противоречивы данные различных исследований в отношении влияния менопаузы на развитие АГ у женщин. Период менопаузы сопровождается значительным изменением гормонального профиля. Однако эти изменения не всегда приводят к повышению уровня АД. Ряд исследователей не выявили повышения АД при наступлении менопаузы. По другим данным, у женщин в менопаузальный период уровень АД существенно выше, чем до его наступления. J. Staessen et al. (1989) продемонстрировали, что даже без учета возраста и индекса массы тела АГ отмечали в 2 раза чаще среди женщин в период после наступления менопаузы, чем до нее [18]. Повышение уровня систолического АД (САД) за 10 лет было больше на 5 мм рт. ст. у женщин в период пост- и перименопаузы, чем у женщин до развития менопаузы. По данным перекрестного исследования, проведенного A. Zanchetti et al. (2005) и охватившего 18 326 женщин, менопауза обуславливает незначительное повышение АД в среднем на 3/3 мм рт. ст. По-видимому, повышение АД в менопаузе связано с уменьшением выработки эстрогенов, гиперпродукцией гормонов гипофиза, увеличением массы тела, увеличением употребления алкоголя, снижением физической активности [27]. E. Casiglia et al. (2008) показали, что у женщин в период менопаузы наблюдается более высокий уровень АД и более отягощенный профиль факторов риска, чем у женщин фертильного возраста. Однако при коррекции данных с учетом возраста исчезали статистические различия между уровнем АД, содержанием глюкозы, инсулина, общего холестерина и триглицеридов в крови, индексом массы тела и экскрецией альбуминов, а также индексом массы левого желудочка. Авторы предполагают, что

в развитии АГ и других факторов риска большую роль у женщин играют возрастные изменения, а не сама менопауза. Такого же мнения придерживаются и некоторые другие авторы, полагающие, что у женщин среднего возраста развитие АГ не зависит от гормонального статуса (Khatibi A., 2007; Gerber L.M., 2007).

Патогенетические механизмы повышения АД у женщин в период менопаузы до конца не изучены. Данные о влиянии половых гормонов на уровень АД у женщин в постменопаузальный период остаются разноречивыми. Эстрогены являются вазодилататорами, и их роль в регуляции АГ подтверждается тем фактом, что в период менопаузы в эксперименте уменьшалась эндотелийзависимая вазодилатация [22]. Применение 17-β-эстрадиола у таких женщин повышает способность сосудов к расслаблению, обусловленному эндотелиальными факторами [13]. Это подтверждает влияние эстрадиола на функцию эндотелия и его участие в регуляции АД. В то же время, хотя у женщин в постменопаузальный период уровень АД существенно выше, чем до наступления менопаузы, наиболее выраженное его повышение у них наблюдается в возрасте > 62 лет. Это указывает на то, что снижение содержания эстрогенов в крови не является основной и единственной причиной повышения АД [4]. Определенную роль, по-видимому, играют изменения со стороны симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Показано, что эстрогены стимулируют синтез ангиотензина в печени, что в свою очередь приводит в дальнейшем к повышению уровня альдостерона, задержке натрия и повышению АД [6]. В последние годы в литературе обсуждается также вопрос о влиянии андрогенов на развитие АГ у женщин после менопаузы. Тестостерон, с одной стороны, может оказывать прямое вазодилатирующее действие. С другой — тестостерон способствует задержке натрия и воды, а также активирует ренин-ангиотензиновую и эндотелиновую системы в почках (Reckelhoff J.F., 2003). Уровень тестостерона в крови снижается непосредственно после наступления менопаузы и вновь повышается с возрастом, достигая уровня доменопаузального периода к 70-79 годам. Возможно, на фоне снижения уровня эстрогенов определенную роль в повышении АД начинают играть андрогены (Reckelhoff J.F., 2001). Подтверждением этой гипотезы может быть то, что у женщин с поликистозом яичников (у которых, как правило, выявляется повышенное содержание андрогенов в крови) наблюдается АГ, а также гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и дислипидемия (Otto-Buczkowska E., 2006).

Безусловную роль в развитии АГ у женщин в период после менопаузы играет увеличение массы тела, курение и возрастные изменения. Одним из факторов, обуславливающих развитие АГ у женщин, является ожирение. Ожирение гораздо



чаще развивается у женщин молодого и среднего возраста, чем у мужчин аналогичного возраста. Считают, что оно играет более существенную роль в механизмах повышения АД у женщин, чем у мужчин, хотя сами эти механизмы остаются неясными [1].

Гормональная заместительная терапия

В 70-80-е годы XX в. были опубликованы результаты нескольких исследований, по данным которых применение гормонозаместительной терапии (ГЗТ) у женщин в менопаузальный период приводит к развитию АГ. Поэтому наличие АГ считалось в те годы противопоказанием к назначению ГЗТ. Эстрогенсодержащие препараты, применяемые для терапии менопаузальных расстройств, способствуют увеличению синтеза ангиотензиногена в печени, а также увеличению реабсорбции натрия в почках [9, 11, 14]. Взаимосвязь прогестинов с развитием АГ у женщин в период менопаузы не изучалась. Однако известно, что прогестины также способствуют задержке натрия в организме [18]. В самом крупном проспективном исследовании Women's Health Initiative (WHI, 2002) наблюдение 8500 женщин в США показало, что ГЗТ (эстроген + медроксипрогестерон) в период менопаузы способствует повышению САД в среднем на 1 мм рт. ст. в течение 5,6 года по сравнению с плацебо. Изменения уровня диастолического АД (ДАД) не отличались в терапевтической и контрольной группах. Анализ данных этого исследования показал, что среди женщин, получающих ГЗТ, вероятность развития АГ повышается на 25% [25]. Данные других небольших исследований противоречивы: одни авторы указывают на повышение уровня АД под действием ГЗТ, другие отмечают его снижение. По данным исследования Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI, 1995), ГЗТ в течение 3 лет не влияла на уровень САД и ДАД у 875 женщин 45-64 лет с исходно нормальным АД [24]. По результатам суточного мониторинга АД, у женщин в постменопаузальный период ночное снижение АД (суточный индекс) меньше, чем у более молодых. ГЗТ способствует нормализации этих изменений, тем самым снижая общую нагрузку давлением и риск поражения органов-мишеней. Наблюдение 75 женщин с АГ, в менопаузальный период получавших ГЗТ в течение 12 мес, не показало повышения уровня АД [16]. К сожалению, из-за малого количества пациенток, принимавших участие в исследовании, нельзя сделать однозначных выводов. По данным другого исследования с проведением суточного мониторинга АД у женщин с нормотензией, применявших трансдермальные или пероральные препараты эстрогенов, отмечали повышение уровня ДАД в среднем на 4 мм рт. ст. через 6 мес ГЗТ, хотя в целом по группе изменений не было выявлено [3]. В 2005 г. опубликован обширный обзор С.М. Farquhar et al. на эту тему.

В данной работе показано, что преимущества ГЗТ проявляются только в отношении переломов костей вследствие остеопороза и рака толстого кишечника. Однако эта терапия сопровождается повышением риска коронарных событий, инсульта, тромбоэмболий, рака молочной железы, а также риска развития деменции у женщин в возрасте > 65 лет [12].

В настоящее время не рекомендуют назначать ГЗТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузальный период [21]. Пациенткам с АГ, которым в связи с другими причинами (например остеопорозом) назначают подобную терапию, следует рекомендовать препараты, меньше влияющие на синтез ангиотензиногена. Это, как правило, лекарственные формы эстрогенсодержащих препаратов для трансдермального применения. Таким женщинам необходимо более строго контролировать уровень АД и другие факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, им рекомендуется также проводить амбулаторное мониторирование уровня АД до назначения ГЗТ и через 6 мес после ее начала.

Пероральные контрацептивы

Считается, что наиболее частой причиной развития вторичной АГ у женщин является прием пероральных контрацептивов. По данным многочисленных исследований, проводившихся с середины 70-х годов XX в., применение пероральных контрацептивов обуславливает повышение уровня как САД, так и ДАД. В среднем у 5% женщин, принимающих пероральные контрацептивы, развивается АГ. При этом АГ, как правило, умеренно выраженная, а уровень АД нормализуется через 6 мес. после отмены препарата. Степень повышения АД зависит от дозы эстрогенов и прогестагенов в препарате. Так, в исследовании, охватившем более 11 000 женщин, на фоне приема пероральных контрацептивов САД повышалось на 5-6 мм рт. ст., ДАД — на 1-2 мм рт. ст. [19]. По другим данным, повышение АД было даже более значительным — на 10/6,9 мм рт. ст. [26]. АГ в 3 раза чаще выявляют среди женщин, принимающих пероральные контрацептивы (даже с низким содержанием эстрогенов/прогестинов), чем среди женщин того же возраста, не использующих эти препараты. Риск развития АГ, вызванный приемом пероральных контрацептивов, зависит от возраста, длительности приема препаратов и, возможно, от увеличения массы тела. Отмечена прямая корреляция между дозами эстрогенов и прогестагенов и уровнем АД. Однако даже препараты с низким содержанием эстрогенов повышают риск развития АГ. Этот риск возрастает по мере продления приема препарата, а также при повышении дозы прогестагенов [7]. Механизмы повышения АД и преходящей АГ при применении пероральных контрацептивов остаются неясными. Возможно, этому способствуют



увеличение массы тела, объема внутрисосудистой жидкости, нарушение обмена инсулина и натрия, а также увеличение образования ангиотензиногена в печени под влиянием половых гормонов. В эксперименте у крыс прием этиленэстрадиола приводил к развитию АГ, повышению уровня ангиотензиногена и ангиотензина II [5]. Эстроген-зависимое повышение уровня АД уменьшается под влиянием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Прием прогестинов также обуславливает повышение АД, однако менее выраженное и менее длительное. Связано это с задержкой натрия в организме. Применение пероральных контрацептивов существенно повышает риск развития инсульта (особенно у женщин в возрасте старше 35 лет и курящих) и инфаркта миокарда у женщин с АГ по сравнению с теми, кто не принимает подобных препаратов [10]. Пероральные контрацептивы в 2-4 раза повышают риск развития тромбоза и связанного с ним риска тромбоэмболического инсульта (Gomes M.P., 2004). Лишь по данным одного исследования, применение только прогестагенсодержащих препаратов не вызывало развития АГ у женщин, находившихся под наблюдением на протяжении 2-4 лет приема этих препаратов (Hussain S.F., 2004). Однако это исследование не было рандомизированным, и его данные остаются дискуссионными.

При назначении пероральных контрацептивов рекомендуется контролировать уровень АД каждые 6 мес. При выявлении повышенного АД необходимо оценить степень этого повышения, связанный с ним потенциальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также риск нежелательной беременности при отмене препарата. **Хотя женщинам с АГ лучше избегать применения пероральных контрацептивов, их прием допустим, если риск наступления нежелательной беременности существенно выше, чем риск мягкой АГ при тщательном контроле уровня АД.** Следует помнить, что даже препараты с низким содержанием половых гормонов повышают риск развития инсульта и инфаркта миокарда у женщин с АГ. Рекомендуется перед назначением препарата оценивать сопутствующие факторы риска (возраст старше 35 лет, курение, ожирение, дислипидемия, наличие тромбоэмболических осложнений в анамнезе). Назначение только прогестагенсодержащих препаратов, возможно, является альтернативой для пациенток с АГ, однако влияние этих препаратов на сердечно-сосудистую заболеваемость изучено недостаточно.

Выбор антигипертензивных препаратов для женщин

По данным различных исследований, при лечении АГ у женщин наблюдается сходное с таковым у мужчин снижение относительного риска развития осложнений со стороны органов-мишеней независимо от класса применяемого препарата.

Исключение составляют результаты двух исследований: Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) по оценке длительного применения валсартана у пациентов с АГ, в рамках которой терапия амлодипином способствовала более эффективному снижению АД и предотвращению риска развития кардиальных осложнений у женщин, чем у мужчин (Zanchetti A., 2006); The Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP-2) – второе Австралийское национальное исследование АД, в котором терапия на основе эналаприла оказалась более эффективной, чем терапия на основе гидрохлоротиазида (Wing L.M., 2003). По данным метаанализа, проведенного группой исследователей-специалистов по лечению АГ (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration) и охватившего 31 рандомизированное исследование (общее количество пациентов – более 100 тыс. мужчин и около 90 тыс. женщин), на фоне антигипертензивного лечения снижение АД и риска сердечно-сосудистых осложнений было схожим у лиц обоих полов. Не было обнаружено связанных с полом различий при назначении антигипертензивных препаратов разных классов по влиянию на развитие ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности. Погранично достоверное различие ($P = 0,05$) наблюдалось только в отношении частоты инсультов: терапия антагонистами кальция оказывала более выраженное протекторное действие в сравнении с ИАПФ у женщин, чем у мужчин [23]. Ссылаясь на это исследование, специалисты Европейского общества гипертензии считают, что действие антигипертензивных препаратов разных классов не имеет гендерных различий во влиянии на риск осложнений при АГ [15].

При выборе антигипертензивного препарата у женщин необходимо учитывать некоторые факторы. Так, **ИАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II противопоказаны беременным и женщинам, желающим забеременеть.** Применение этих препаратов приводит к развитию серьезных аномалий развития или даже к гибели плода. **Диуретики у женщин пожилого возраста снижают риск развития перелома шейки бедренной кости.** Некоторые антигипертензивные препараты имеют различные побочные эффекты у женщин и мужчин. У женщин чаще развивается индуцируемая диуретиками гипонатриемия и гипокалиемия, тогда как у мужчин – подагра. При применении ИАПФ у женщин в 2 раза чаще возникает сухой кашель, а при применении антагонистов кальция – отеки. У женщин также чаще выявляют гирсутизм, обусловленный приемом моксонидина. В исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE, 2000) по оценке профилактики сердечных осложнений на фоне терапии рамиприлом у женщин в возрасте старше 55 лет отмечено существенное снижение заболеваемости инфарктом миокарда,



инсультом, сердечной недостаточностью. Изучению терапевтических эффектов ИАПФ моэксиприла у женщин с АГ в постменопаузальный период посвящена серия исследований под общим названием Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause (MADAM, 1999 – моэксиприл как антигипертензивное средство после менопаузы). По полученным данным, моэксиприл снижал повышенное АД у женщин в постменопаузальный период столь же эффективно, как и гидрохлортиазид, атенолол или нитрендипин. В то же время у пациенток, принимавших моэксиприл, реже развивались побочные эффекты, чем на фоне терапии другими антигипертензивными препаратами (Drayer J.I., 1995; White W.D., 1997; Fisman E.Z., 2002). E.Z. Fisman et al. (2002) полагают, что **ИАПФ могут быть препаратами выбора у женщин в постменопаузальный период** не только благодаря их эффективности, но также и потому, что эти препараты являются метаболически нейтральными.

Артериальная гипертензия и беременность

Особого внимания заслуживает развитие гипертензии у беременных женщин. Повышенное АД во время беременности является одной из основных причин материнской, а также перинатальной заболеваемости и смертности. В норме АД естественным образом снижается во II триместре беременности в среднем на 15 мм рт. ст. по сравнению с АД до беременности. В III триместре АД возвращается к прежним цифрам или может повышаться. На сегодняшний день нет унифицированного представления о том, какие значения АД считаются при беременности гипертензией. Поэтому обычно ориентируются на общепринятые для взрослых нормы АД. Значения САД ≥ 140 и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. при двух измерениях во время двух визитов к врачу расцениваются как АГ [15]. Показатели 24-часового мониторинга АД более точно коррелируют с риском протеинурии, преждевременного родоразрешения, весом плода при рождении. Поэтому для решения вопросов о дальнейшем лечении и выборе тактики ведения пациенток с АГ, а также с сахарным диабетом и заболеваниями почек рекомендуется проводить амбулаторное мониторирование АД.

При беременности выделяют несколько разновидностей АГ:

- *ранее существовавшая АГ* встречается в 1-5% случаев и диагностируется, если повышенное АД наблюдалось у женщины до беременности или в первые 20 нед беременности. Обычно такая гипертензия сохраняется и после родов (более 42 дней) и может сочетаться с протеинурией;
- *гестационная АГ* развивается после 20 нед беременности, при этом через 42 дня после родов АД приходит к норме. Гестационная АГ сочетается с протеинурией (> 300 мг/л, или $>$

500 мг/24 ч, или показатель 2(+) и более по тест-полоске);

- *ранее существующая гипертензия, осложненная преэклампсией*, диагностируется, если предсуществующая АГ осложняется увеличением цифр АД и выраженной протеинурией (3 г белка в суточной моче) после 20 нед беременности;
- *неопределенная АГ* диагностируется при выявлении повышенного АД после 20 нед беременности и отсутствии данных об АД до беременности. Окончательно такая гипертензия классифицируется после 42 дней послеродового периода. При нормализации АД гипертензия расценивается как гестационная с или без протеинурии. Если АД остается повышенным – это классифицируется как ранее существующая гипертензия.

Отеки развиваются в 60% случаев нормально протекающей беременности и не расцениваются в настоящее время как симптом преэклампсии.

Лечение АГ у беременных существенно отличается от общепринятых подходов. **Ни один из существующих антигипертензивных препаратов не является абсолютно безопасным для эмбриона и плода.** Поэтому беременным назначают только препараты, более высокая безопасность которых в отношении матери и плода показана в различных исследованиях. При легкой степени АГ (САД 140-149 мм рт. ст., ДАД 90-95 мм рт. ст.) фармакологического лечения не назначают. В зависимости от уровня АД и риска осложнений рекомендуют ограничение физической активности, избегание стрессов и более жесткий контроль общего состояния женщины. Употребление соли не ограничивают. В связи с риском уменьшения веса плода даже женщинам с ожирением не рекомендуют худеть. Пища должна содержать достаточное количество белка, магния, калия, кальция, витаминов. При наличии в анамнезе ранней преэклампсии (менее 28 нед беременности) возможно назначение аспирина. Важно исключение дефицита магния. По данным Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, показано назначение магнийсодержащих препаратов, начиная с 14-16 нед беременности [2]. **Лекарственную терапию в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии (2007) целесообразно назначать при САД ≥ 150 мм рт. ст. или ДАД ≥ 95 мм рт. ст.** Возможно назначение медикаментозного лечения и при более низких цифрах АД, если у пациентки выявляют признаки поражения органов-мишеней или преэклампсии. **Препаратами выбора являются метилдопа, лабеталол и антагонисты кальция** [15]. Наибольшая доказательная база данных литературы накоплена для метилдопы. Этот препарат не вызывает нарушений кровообращения плода, матки и плаценты. Он хорошо переносится и не оказывает негативного влияния на плод и новорожденного (Moser M., 2001).



Назначение этого препарата возможно с I триместра беременности. Лабеталол и окспренолол рекомендуют в качестве препаратов второй линии. При эффективности, сравнимой с таковой метилдопы, лабеталол может оказывать гепатотоксическое действие. Окспренолол чаще, чем метилдопа, вызывает брадикардию у плода. Атенолол при беременности противопоказан, так как может нарушать рост плода [15].

Довольно большая доказательная база существует для **нифедипина пролонгированного действия**. Специалисты Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины рекомендуют назначать его в комбинации с метилдолой или селективными β_1 -адреноблокаторами, возможна также монотерапия (Гутман Л.Б., Меллина И.М., 2002).

В соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии (2007) **диуретики не показаны беременным** в связи с возможным уменьшением объема циркулирующей крови и ухудшением кровоснабжения плаценты. ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II также противопоказаны в связи с тератогенным действием на плод.

Пациентки с САД ≥ 170 и ДАД ≥ 110 мм рт. ст. должны быть немедленно госпитализированы. Для лечения АГ в такой ситуации рекомендуют использовать лабеталол внутривенно, метилдопу или нифедипин перорально. Гидралазин в настоящее время не используют в связи с его побочными действиями на плод. При гипертензивном кризе возможно назначение нитропруссид натрия внутривенно коротким курсом. Однако надо помнить, что его метаболит (тиоцианат) оказывает токсическое действие на плод. В случае преэклампсии с отеком легких назначают нитроглицерин.

Литература

1. Барна О.Н. Диагностика и лечение менопаузальных расстройств // Медицинская газета «Здоров'я України» 2003; 20: 28-29.
2. Меллина И.М., Круть Ю.А., Павловська Т.Л. Лечебно-профилактические мероприятия у женщин с гипертонической болезнью во время беременности. Здоровье женщины 2004; №3 (19): 47-51.
3. Akkad A.A. et al. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. Obstet Gynecol. 1997; 89: 97-103.
4. Burt V.L. et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: Results of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995; 25: 305-313.
5. Byrne K.B. et al. Effect of contraceptive steroid and enalapril treatment on systolic blood pressure and plasma renin-angiotensin in the rat. Clin. Exp. Hypertens. 1994; 16: 627-657.
6. Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. Human Report Update. 2006; 12: 483-497.
7. Chasan-Taber L. et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. Circulation 1996; 94: 483-489.

8. Chapman A.B. et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. Am. J. Physiol. 1997; 273: F777-F782.

9. Crane M.G., Harris J.J. Estrogens and hypertension: Effect of discontinuing estrogens on blood pressure, exchangeable sodium, and the renin-aldosterone system. Am. J. Med. Sci. 1978; 276: 33-55.

10. Curtis K.M. et al. Combined oral contraceptives use among women with hypertension: a systemic review. Contraception. 2006; 73: 179-188.

11. Elias A.N. et al. Attenuation of hypertension by conjugated estrogens. Nephron. (1992), 30: 89-92.

12. Farquhar C.M. et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane database of Systematic Reviews. 2005; Issue 3. Art No CD004143. DOI 10.1002/1465868.CD004143.pub2.

13. Lieberman E.H. et al. Estrogen improves endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women. Ann. Intern. Med. 1994; 121: 936-941.

14. Lind T. et al. A prospective, controlled trial of six forms of hormone replacement therapy given to postmenopausal women. Br. J. Obstet Gynaecol. 1979; 86 (suppl. 3): 1-29.

15. Mancia G. et al. Guidelines for the Management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. J. Hypertension 2007; 25: 1105-1187.

16. Manson J.E. et al. Estrogen plus progestin and the risk coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 523-534.

17. Messerli F.H. et al. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. Gynecol. 1995; 85: 515-522.

18. Oelkers W. et al. Effects of progesterone and four synthetic progestagens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974; 39: 882-890.

19. Ramcharan S. et al. (1976) The occurrence and course of hypertensive disease in users and nonusers of oral contraceptive drugs. In Ramcharan S (ed.). The Walnut Creek Contraceptive Drugs Study: A Prospective Study of the Side Effects of Oral Contraceptives, V. 2. U. S. Department of Health, Education, and Welfare Publication no. (NIH)76-563. Washington, DC, U.C. Government Printing Office, 1-16.

20. Staessen J. et al. The influence of menopause on blood pressure. J. Hum. Hypertens. 1989; 3: 427-433.

21. Stramba-Badiale M. et al. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2006; 27: 994-1005.

22. Taddei S. et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. Hypertension 1996; 28: 576-582.

23. Turnbull F. et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Eur. Heart J. 2008; 29: 2669-2680.

24. The Writing Group for the PEPI Trial Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1995; 273: 199-208.

25. Wassertheil-Smoller S. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension 2000; 36: 780-789.

26. WHO Task Force on Oral Contraceptives. The WHO Multicentre Trial of the Vasopressor Effects of Combined Oral Contraceptives. I: Comparisons with IUD. Contraception 1989; 40: 129-145.

27. Zanchetti A. et al. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. J. Hypertension 2005; 23: 2269-2276.



Бактериальный вагиноз

Кира Е.Ф. – М.: МИА, 2012. – 472 с.



Книга посвящена самому распространенному инфекционному заболеванию среди женщин — бактериальному вагинозу. В ней подробно рассмотрены эпидемиология, факторы риска, этиология, патогенез, а также особенности клинических проявлений и современ-

ные возможности диагностики бактериального вагиноза. Широко представлены результаты исследований автора, которые проводились им более четверти века. Описаны новые варианты этиотропной и патогенетической терапии, а также профилактики бактериального вагиноза.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, урологов, клинических микробиологов, иммунологов, инфекционистов, студентов старших курсов медицинских вузов.

Репродуктивное здоровье женщин

Пересада О.А. – М.: МИА, 2009. – 680 с.



В руководстве изложены основные характеристики состояния репродуктивного здоровья и сравнительные данные мировой статистики. Авторы выделили приоритетные факторы, оказывающие влияние на репродуктивное здоровье женщины и варианты его улучшения. С учетом сов-

ременных данных рассмотрены патологии в гинекологии и акушерстве и их основные клинические аспекты.

Книга ориентирована на врачей различных специальностей: акушеров-гинекологов, педиатров, хирургов, инфекционистов, анестезиологов-реаниматологов, организаторов здравоохранения, психологов, студентов медицинских университетов, клинических ординаторов, курсантов циклов постдипломного обучения.

Руководство по гинекологической эндокринологии

Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. – М.: МИА, 2011. – 496 с.



В издании представлены материалы отечественной и зарубежной литературы, а также результаты собственных наблюдений. Описаны этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение заболеваний половых желез, обусловленных эндокринными нарушениями. Обобщены

современные данные по клинике, диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников. Освещены вопросы, касающиеся патогенеза, клиники, диагностики и лечения больных с климактерическим синдромом и синдромом постовариоэктомии. Рассмотрены вопросы диагностики нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Особое внимание уделено принципам лечения и подбору терапии у женщин с гинекологическими эндокринными заболеваниями. Рассмотрены вопросы контрацепции и планирования семьи. Книга предназначена для эндокринологов, гинекологов-эндокринологов, гинекологов.

Диагностика и лечение рака яичников

Горбунова В.А. – М.: МИА, 2011. – 248 с.



В пособии приведены современные данные по этиологии, молекулярному патогенезу, хирургическому и лекарственному лечению рака яичников. Генетические и эпигенетические нарушения изменяют эпителий яичников, и выявляется ряд маркеров, которые служат как диагностическими, так и прогно-

стическими факторами при данном заболевании. Освещены результаты исследований новых цитостатиков и таргетных препаратов, которые уже рекомендованы для использования в клинической практике для лечения рака яичников. Издание может стать настольной книгой для практикующих врачей.



Женщины и депрессия*

Т.И. Берадзе, психиатр, психотерапевт, член Ассоциации выпускников медицинской школы Гарвардского университета (США) и Всемирной федерации биологической психиатрии (WFSBP)



Понятие «гендерное различие» часто используется в политике и экономике с целью дифференцировать женщин и мужчин в плане заработков, карьерных возможностей, избирательных прав и по другим причинам. Но я хочу обратить внимание на различие между полами, которое встречается в рамках психических нарушений, а именно при депрессии.

В многочисленных исследованиях сообщается о том, что женщин, страдающих депрессивными расстройствами, в два раза больше, чем мужчин. Также среди них чаще отмечаются более высокие уровни дистимии, сезонных аффективных расстройств и депрессивные симптомы при биполярном расстройстве.

Опустив известные симптомы депрессии, хотелось бы остановиться на проблемах социального характера, связанных с данным заболеванием, которые включают изоляцию от общества, ухудшение качества жизни, отторжение, ассоциированное со стигмой. Депрессивное состояние может лишить базовых радостей жизни и создавать постоянное ощущение подавленности. Не следует забывать и о таких физических симптомах, как слабость, боль, проблемы с желудочно-кишечным трактом.

Остается неизвестным, почему существуют столь выраженные половые различия между людьми, страдающими депрессивными расстройствами. К сожалению, нет достоверных данных о том, почему женщины подвержены этому расстройству больше, чем мужчины. Некоторые эксперты считают, что оба пола страдают им одинаково, но женщины обращаются за помощью чаще, поскольку мужчины реже обсуждают свои эмоции и признаются в наличии таких жалоб, чтобы не проявлять слабость. Вторая причина может быть банальнее — мужчины охотнее «лечат» себя алкоголем или наркотиками или выплескивают эмоции через насилие. Также существует точка зрения о том, что женщины менее устойчивы к социальным проблемам, стрессам и другим внешним жизненным факторам.

Генетическая предрасположенность, гормональный фон, внешние стрессы являются факторами развития депрессии как у мужчин, так и у женщин. Успехи в определении генетических факторов, которые могли бы объяснить большую предрасположенность женского пола к депрессии, крайне ограничены.

Исследования, в которых изучали однояйцевых близнецов, показали, что только 40% риска возникновения депрессии связано с наследственностью. Однако определенные генетические мутации, приводящие к тяжелым формам депрессии, проявляются только у женщин.

Гендерное различие при депрессиях отмечается уже в подростковый период (с 11-12 лет) — у девочек с этого возраста симптомы депрессии отмечаются чаще, чем у мальчиков. Гормональные изменения, связанные с менструальным циклом, могут вызывать перемены в настроении, сходные с депрессией. Подобным образом некоторые женщины с возрастом проявляют предрасположенность к эмоциональным расстройствам в связи с переходом в менопаузу или после родов — это два этапа в жизни, когда гормональный фон резко меняется. В свете сказанного возникает мысль о том, что уровень эстрогена может быть подоплекой развития депрессии. В этом направлении проводились многочисленные исследования, но прямых доказательств того, что гормональные колебания являются основной причиной развития депрессивных симптомов, не найдено. В связи с этим гормональные причины должны рассматриваться только в совокупности с другими факторами.

Социальные исследования свидетельствуют о том, что женщины чаще отмечают влияние стрессовых факторов, чем мужчины. При этом они тяжелее переносят жизненно важные отрицательные события, чем мужчины. Травматичные события, особенно в молодости, могут иметь стойкое воздействие на нервную систему. Женщинам также чаще приходится ухаживать за больными родственниками,

* Впервые опубликовано в журнале «Neuronews», 2011, № 4.



испытывать сексуальное и эмоциональное насилие. Стрессовым фактором могут считаться материальные проблемы, особенно у матерей-одиночек. Такой стресс расценивается как хронический и может приводить к развитию депрессии.

В некоторых исследованиях сообщается, что женщины острее реагируют на отрицательные жизненные обстоятельства, чем представители сильного пола. Тревога, неправильный образ жизни, особенно отсутствие физической нагрузки, также способствуют проявлению депрессивной симптоматики. Физические упражнения приводят к улучшению настроения у лиц, страдающих депрессией, но этот фактор имеет особенно важное значение для женщин.

Депрессия в до- и послеродовой период также является актуальным вопросом. В частности, практически все психотропные лекарственные средства проникают через плаценту и воздействуют на зародыш. Поэтому мамам, которые нуждаются в таком лечении, обязательно необходимо объяснять все факторы риска. Также следует помнить, что иногда недолеченная депрессия опаснее для здоровья мамы и малыша, чем риск, связанный с назначением препаратов. Американские ассоциации гинекологов и психиатров пришли к соглашению о том, что лечить депрессию в таких случаях следует с помощью психотерапии, а к медикаментозному лечению прибегать лишь в особо тяжелых случаях. Применение препаратов считается сравнительно безопасным в течение первого триместра беременности. В исследованиях был показан повышенный риск развития врожденных пороков сердца у новорожденных при назначении ингибиторов обратного захвата серотонина в последнем триместре беременности.

Около 10-15% матерей в течение 3-6 мес после родов страдают послеродовой депрессией, что обусловлено нехваткой сна, резким изменением жизненного уклада и стрессами, связанными с материнством и гормональными изменениями. Лечение в этом случае может кардинально улучшить качество жизни и, безусловно, является необходимым. В целом подходы к лечению депрессии у мужчин и женщин принципиально не отличаются. Клиницисты подразделяют терапию на три фазы:

- в острой фазе, которая продолжается обычно от 6 до 12 мес, основная задача — облегчение симптомов; применяется медикаментозное лечение в комбинации с психотерапией;
- в текущей фазе, которая может продолжаться еще несколько месяцев, проводят коррекцию дозы препаратов и при необходимости модифицируют терапию; активно применяется психотерапия;
- в стадии закрепления результата основной целью является профилактика рецидива заболевания; снижается дозировка препаратов и увеличивается роль психотерапии.

Уникальные отличия в жизненном опыте, темпераменте, биохимии и физиологии делают процесс лечения очень сложным. Не существует одного метода лечения, который подходил бы для всех. Но исследования доказывают, что сочетание медикаментозного лечения с психотерапией дает наилучшие результаты.

По последним данным, более 10% женщин принимают антидепрессанты, но достичь полной ремиссии очень сложно. Безусловно, на фоне достижений современной психофармакологии подбор адекватной терапии не должен быть проблемным. Антидепрессанты одинаково эффективны у мужчин и женщин. Выбор лекарства редко зависит от пола пациента. Важно учитывать индивидуальные особенности больного и возможные побочные эффекты. Мужчины и женщины, страдающие депрессией, одинаково хорошо реагируют на психотерапию, направленную на облегчение симптомов заболевания и закрепление долгосрочных результатов.

Хочу обратить внимание на методы психотерапии, которые являются наиболее эффективными в лечении депрессии при их сочетании с медикаментозным лечением.

Когнитивно-поведенческая психотерапия помогает пациенту разобраться с негативными мыслями и поведением. Пациент учится распознавать самоуничтожающие мысли, справляться с внутренними конфликтами и отличать события вне его контроля.

Интерперсональная (межличностная) психотерапия направлена на проблемы с существующими взаимоотношениями, на выработку умения справляться с конфликтами. Как правило, цель заключается в том, чтобы разобраться в четырех аспектах — социальной изоляции, драматическом изменении в жизни, переживаниями в связи утратой близких людей и распределением ролей в социуме.

Психодинамическая психотерапия фокусируется на том, как жизненные события в прошлом и настоящем воздействуют на ощущения и процесс принятия решений. Она позволяет помочь пациенту отличать бессознательные защитные механизмы от болезненных мыслей. К примеру, у пациента, имеющего в прошлом опыт доминирующих родителей, могут быть большие трудности с социальной адаптацией. С помощью терапии пациент может преодолеть эти препятствия.

Частью плана по лечению депрессии может быть групповая или семейная терапия. В этих практиках человеческие взаимодействия используются для получения поддержки и облегчения. Главная задача состоит в определении деструктивных паттернов. Эти способы терапии помогают выявить скрытые проблемы и восстановить социальные связи.

По опыту, в большинстве случаев наилучший результат достигается сочетанием и взаимозамещением разных методов психотерапии и правильным применением медикаментозного лечения.



Оригінальні та генеричні препарати*

С.Ю. Штриголь, д.мед.н., професор, завідувач кафедри

О.В. Товчига, к.фарм.н., асистент

Кафедра фармакології Національного фармацевтичного університету, м. Харків

У зв'язку з динамічним розвитком фармацевтичного ринку дедалі частіше постає питання щодо оригінальних і генеричних препаратів, їхніх спільних рис і відмінностей. Мета статті – розглянути це питання.

Оригінальним називається раніше невідомий, тобто вперше створений та випущений на фармацевтичний ринок фірмою-розробником або патентовласником лікарський препарат, який пройшов повний цикл доклінічних і клінічних випробувань та має патентний захист активних компонентів на певний період часу. У різних державах строк, протягом якого інші виробники не мають права випускати препарати, що містять ці компоненти, зазвичай становить від 12 до 20 років [2, 11, 13, 21].

Процес розробки та впровадження нового лікарського препарату потребує участі багатьох висококваліфікованих спеціалістів, великих коштів (сьогодні ці суми становлять 0,5-1 млн доларів і більше) і часу (від 5-6 до 10 і більше років, причому цей час дедалі збільшується). Не зупиняючись докладно, варто охарактеризувати основні складові цього процесу.

Першим етапом є пошук та отримання нових речовин (синтезованих або виділених із природних джерел) або їх комбінацій. У сучасних умовах особливе значення має цілеспрямований синтез біологічно активних речовин, використання комп'ютерного прогнозування видів їхньої фармакологічної активності.

Далі виконується комплекс доклінічних досліджень, які мають відповідати вимогам належної лабораторної практики та починаються з:

- фармакологічного скринінгу (англ. screening – дослівно «просіювання») на тваринах та/або культурах тканин, клітин, що дає змогу виявити сполуки-лідери;
- визначення їх гострої токсичності;
- фармацевтичних досліджень фізико-хімічних властивостей.

Наступний етап доклінічного вивчення передбачає:

- з'ясування специфічної фармакологічної дії на різних моделях захворювань у лабораторних тварин двох-трьох видів порівняно з відомими лікарськими препаратами;
- поглиблені токсикологічні дослідження:
 - гострої токсичності для різних видів тварин;
 - хронічної токсичності, зокрема загальної та специфічної – мутагенності, канцеро- та терато-

генності, ембріо- та фетотоксичності, алергійних властивостей);

- фармакокінетичні дослідження;
- створення прийнятної лікарської форми, нормативно-технічної документації.

Якщо результати доклінічних досліджень, на етапі яких майбутні ліки мають назву «фармакологічних препаратів», переконують у нешкідливості та ефективності потенційного лікарського засобу в експериментальних тварин, вони передаються у Державний експертний центр МОЗ України (в інших країнах – у відповідні компетентні органи) для вирішення питання щодо проведення клінічних випробувань. Такі результати необхідні з огляду на те, що є суттєві міжвидові відмінності чутливості до ліків тварин і людини, а це потребує обґрунтованого клінічного висновку щодо ефективності, безпечності і переваг нового препарату над аналогами. Не вдаючись до подробиць, слід зазначити, що клінічні випробування проводяться з дозволу МОЗ за принципами належної клінічної практики на підставі інформованої згоди пацієнтів і проходять 4 фази. За результатами 3-ї фази (розширених клінічних випробувань) у разі високої ефективності та відсутності серйозних побічних реакцій приймається рішення щодо дозволу застосування нового лікарського препарату. Якщо його зареєстровано й він з'явився на полицях аптек, настає 4-та фаза, яка передбачає дослідження щодо розширення показань, удосконалення режимів дозування й схем лікування, а також уважне спостереження в рамках системи фармаконагляду за побічними реакціями за умов повсякденного клінічного використання [8, 9, 20].

Препарат має затверджену при реєстрації міжнародну непатентовану назву (МНН) і торгіву (фірмову) назву, під якою його випускає виробник. Наприклад, оригінальний дигідропіридинний блокатор кальцієвих каналів амлодипін (МНН) випускається під торговою назвою «Норваск» фірмою Pfizer Inc., яка його розробила та вперше вивела на фармацевтичний ринок.

Таким чином, створення та впровадження оригінального препарату потребує значних витрат. Вони віддзеркалюються у ціні оригінального препарату, яка зазвичай вища, ніж у генеричних препаратів. Але перед тим як розглянути останні, варто зупинитися на термінології. Оригінальний (інноваційний) препарат

* Стаття впервые опубликована в журнале «Рациональная фармакотерапия», 2012, № 4.



інколи називають «брендом», проте це неправильне використання терміну створює смислову плутанину.

Є чимало визначень поняття «бренд». Резюмуючи їхню суть, можна зазначити, що **бренд** – це маркетингове поняття, а саме юридично захищений, добре відомий, популярний продукт, що має певну символіку, яку споживач легко пізнає. Атрибутами бренду є назва, логотип та інші візуальні елементи, що становлять дизайн і дають змогу виокремити конкретний продукт серед інших, а також репутація цього продукту у споживачів, завдяки якій вони надають йому перевагу, обираючи саме його серед інших. Отже, це своєрідна сукупність об'єктів авторського права, товарного знака, фірмового найменування та специфічних властивостей продукту. Поняття «бренд» є ментальною конструкцією, образом, який зберігається в пам'яті певного контингенту споживачів. З урахуванням цих обставин брендом може бути не тільки оригінальний, але й генеричний препарат. Але не кожна торгова марка лікарського препарату може стати справжнім брендом [21, 24].

Генериком (дженериком) називається непатентований лікарський препарат, який є відтворенням оригінального препарату, на діючі речовини якого збіг термін патентного захисту. Генерики повинні мати доведену терапевтичну взаємозамінність з оригінальним препаратом аналогічного складу. Вони впроваджуються на основі реєстраційного досяг скороченого обсягу та даних щодо біоеквівалентності [13, 21].

Необхідно відрізнити препарати-генерики та препарати-копії. **Копіями** називають ліки, термін патентного захисту яких ще не збіг, але вони наявні на фармацевтичному ринку держав, у яких немає належного патентного захисту хімічних сполук і, відповідно, субстанцій лікарських препаратів. Такі «піратські» копії завдають збитків розробнику оригінального препарату.

Вживається термін «брендований генерик»: так позначаються генеричні препарати, прибуток від продажу яких перевищує 1 млн доларів на рік [21].

Центральним питанням проблеми порівняння генериків з оригінальним препаратом є гарантована взаємозамінність. Вона у свою чергу базується на еквівалентності.

Є 3 типи еквівалентності, які тісно пов'язані одна з одною: фармацевтична, фармакокінетична та фармакотерапевтична.

Фармацевтична еквівалентність означає, що в одиниці дозування лікарської форми (в 1 таблетці, капсулі, драже та ін.) міститься однакова доза одного й того самого фармакологічно активного інгредієнта.

Фармакокінетична еквівалентність (біоеквівалентність), або ступінь схожості за фармакокінетичними параметрами фармацевтично еквівалентного препарату з референтним, означає, що оригінальний препарат і генерик однаково швидко створюють у тканинах організму аналогічні концентрації діючих речовин. Біоеквівалентність із референтним препа-

ратом необхідна для прояву достатньої фармакологічної активності та є обов'язковою умовою реєстрації генерика. Відсутність біоеквівалентності може бути пов'язана з відмінностями складу та структури субстанцій, з яких виготовляються порівнювані препарати (домішки, неоднакова кристалічна форма, ізомерія тощо), а також з відмінностями складу допоміжних речовин і технології виробництва препаратів. Вплив цих чинників на фармакокінетичні параметри та ефективність препарату вивчає біофармація.

Клінічна еквівалентність визначається однаковою терапевтичною ефективністю та переносимістю порівнюваних препаратів. Іноді трапляються ситуації, коли генерики не є терапевтично еквівалентними оригінальному препарату [2, 13, 21].

Вимоги до проведення досліджень з метою підтвердження еквівалентності генеричних лікарських засобів регламентовано Наказом МОЗ від 17.04.2007 р. № 190 «Про затвердження Порядку проведення додаткових випробувань лікарських засобів при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів», що перебуває у відповідності з додатком 7 рекомендацій ВООЗ, викладених у Технічному звіті ВООЗ, серія 937 [28]. Згідно з цими вимогами, для оцінки еквівалентності можуть бути застосовані такі методи:

- порівняльні фармакокінетичні дослідження з вимірюванням концентрації діючої речовини та/або її метаболіту (метаболітів) у доступній біологічній рідині, а саме: крові, плазмі чи сироватці крові, сечі для отримання фармакокінетичних показників (площа під кривою «концентрація-час» [Area Under Curve – AUC] та максимальна концентрація в крові [$C_{\text{макс}}$]), які віддзеркалюють системну дію;
- порівняльні фармакодинамічні дослідження за участю людини;
- порівняльні клінічні дослідження;
- порівняльні дослідження *in vitro*.

Обрання методу оцінки еквівалентності для конкретного лікарського препарату здійснюється на основі виду лікарської форми та біофармацевтичної характеристики діючої речовини (розчинність і ступінь проникнення). Сьогодні наявна тенденція до заміни досліджень фармакокінетики *in vivo* на добровольцях випробовуваннями *in vitro* (тести розчинення, проникнення через моношар культури клітин або кишкової перфузії *in situ*) за процедурою «біофейвер» [6].

Зазначено, що в Європі та США є негативне ставлення до фармакокінетичної еквівалентності як єдиного методу підтвердження взаємозамінності лікарських препаратів [2].

На практиці нерідко виникають проблеми, що стосуються еквівалентності. Так, фармакологічно активний інгредієнт, який забезпечує ефект, може вводитися до складу препаратів у вигляді кислот, основ, різних солей або ефірів, що має назву «проста хімічна модифікація». Особливо часто трапляється використання фармакологічно активної сполуки – слабкої кислоти або основи – у вигляді кількох солей. Наприклад, метопролол може



бути введеним до складу лікарських форм у вигляді сукцинату (препарати «Азопрол ретард», «Беталок ЗОК»), тартрату (препарати «Вазокардин», «Корвітол»), а також fumarату [3, 4]. На ранніх етапах розвитку фармацевтичного виробництва такі відмінності складу препаратів не брали до уваги, виходячи з повної ідентичності активного катіону або аніону. Однак така заміна впливає на фізико-хімічні властивості речовини, може змінювати час розпаду лікарської форми та розчинність активної субстанції і, таким чином, визначати біодоступність при пероральному введенні. Крім того, різні солі можуть відрізнятися за гігроскопічністю, термічною стабільністю і шляхами перетворення. Так, заміна третбутиламінової солі периндоприлу на периндоприлу аргінін (як-от у складі препарату «Престаріум») дала змогу збільшити стабільність складу лікарської форми, а отже — подовжити термін зберігання та постачати препарат до тропічних кліматичних зон без спеціального пакування. Передумовою такої заміни стало доведення високої біодоступності периндоприлу аргініну та його біоеквівалентності третбутиламінової солі периндоприлу [4, 15, 26]. До того ж, можливі додаткові фармакологічні ефекти катіону або аніону, який вважають неактивним. Наприклад, у метопрололу сукцинату очікували вищу ефективність проти метопрололу тартрату, пов'язану з відомою протигіпоксичною активністю сукцинат-аніону (хоча переваги метопрололу сукцинату порівняно з метопрололу тартратом підтвердилися не в усіх клінічних дослідженнях [3, 4, 10]). **Законодавство ЄС вимагає поглиблених досліджень генеричного лікарського засобу, якщо виробник замінює активну субстанцію її сіллю/ефіром або комплексом/похідним** [13, 23, 27]. Вважають, що біоеквівалентність препаратів для перорального вживання, які містять різні солі однакової активної речовини, не є достатнім доказом терапевтичної еквівалентності та взаємозамінюваності [27]. Як приклад можна навести блокатор кальцієвих каналів амлодипін, виведений на ринок компанією «Пфайзер» у вигляді солі бесилату (Норваск®). Ще до закінчення терміну дії оригінального патенту компанія «Др. Реддіс Лабораторіс Лімітед» розробила генеричну версію амлодипіну у формі солі малеату і довела біоеквівалентність цього препарату з лікарським засобом Норваск®. Однак виведення цього генерика на ринок було заборонено рішенням суду, оскільки патент компанії «Пфайзер» стосувався серії солей амлодипіну. Водночас із проблемами патентного захисту цей приклад ілюструє відмінність у профілі безпечності різних солей однієї речовини. Справа в тому, що малеат амлодипіну на відміну від бесилату має внутрішню хімічну нестабільність і внаслідок внутрішньомолекулярної реакції формує речовину (N-(2-{[4-(2-хлорофеніл)-3-(етоксикарбоніл)-5-(метоксикарбоніл)-6-метил-1,4-дигідро-2-піридил] метокси}етил) аспарагінову кислоту), що відрізняється за активністю від вихідної сполуки. За таких умов терапевтична еквівалентність не є можливою. Останнім часом створено стабілізовані форми мале-

ату амлодипіну, в яких така внутрішньомолекулярна реакція не відбувається [15, 25, 27].

Еналаприлу малеат має дві поліморфні модифікації. Кристалічний склад субстанції залежить від технології синтезу, тому між генеричними препаратами можуть бути відмінності. У свою чергу однорідність кристалічного складу визначає стабільність субстанції при зберіганні. Більше того, еналаприлу малеат є лабільною речовиною, що може зазнавати гідролізу, рацемізації, циклізації з утворенням неактивних продуктів, а за впливу світла на цю речовину відбувається фотоліз. Це підвищує вимоги до упаковки препарату, недостатній захист субстанції від дії світла та інших чинників може зумовлювати меншу ефективність генеричних препаратів [18, 22].

Велике значення для еквівалентності препаратів має явище оптичної ізомерії. Більшість фармакологічно активних речовин є органічними сполуками, що містять асиметричні або хіральні атоми вуглецю. Такі сполуки існують у вигляді декількох оптичних ізомерів з однаковим складом атомів, однак із їх різним розташуванням у просторі, так що ці ізомери неможливо сумістити між собою (це явище зазвичай ілюструють прикладом правої та лівої рук людини). За традиційними технологіями одержують суміш ізомерів фармакологічно активних речовин. Оскільки оптичні ізомери не відрізняються за хімічними та фізичними властивостями (окрім напрямку обертання площини поляризованого світла), склад суміші неможливо встановити традиційними методами фармацевтичного аналізу. Однак розбіжності просторової будови в таких молекул неминуче впливають на фармакологічну активність, адже взаємодія лікарського засобу з його мішенями (рецепторами, ферментами, іонними каналами тощо) визначається відповідністю його просторової структури цим мішеням. Крім того, можливі й відмінності фармакокінетики оптичних ізомерів. Тому **сьогодні все більше препаратів одержують у вигляді певного оптичного ізомеру, вдаючись до інноваційних технологій**. Це позитивно позначається на ефективності та безпечності лікарських засобів. Так, S-ізомер згаданого амлодипіну виявляє терапевтичну дію в дозі, удвічі меншій за дозу суміші ізомерів (2,5 мг замість 5 мг). Більше того, таке розділення дало змогу позбутися специфічного побічного ефекту — розвитку набряків нижніх кінцівок через порушення постурального вазоконстрикторного рефлексу — у більшості пацієнтів [1, 12]. Визначення ізомерного складу субстанції та її метаболітів не висувається як вимога при реєстрації препаратів, інформація щодо такого складу може не наводитися в інструкціях на лікарські засоби. Однак очевидно, що внесок явища оптичної ізомерії в терапевтичну нееквівалентність генеричних препаратів дуже значний.

І, зрештою, є інформація щодо невідповідності ефективних доз оригінального та генеричних препаратів у клініці. Так, порівнюючи 5 генериків еналаприлу, дійшли висновку, що у хворих на артеріальну гіпертензію I-II ст. ефективна доза оригінального препарату («Ренітек») становила 12 мг на добу, тим часом



як одного з генеричних препаратів («Енам») – 37 мг на добу [16]. Відзначають, що деякі лікарі в Російській Федерації свідомо призначають пацієнтам генеричний препарат у дозі, вищій за таку оригінального препарату [11]. У свою чергу це позначається на витратності лікування. Так, є дані [19], що препарат «Енап» (KRKA) перевищує за ефективністю (кількість пацієнтів, які досягають цільового рівня артеріального тиску) препарат «Енам» («Здоров'я»). Фармакоеконічний аналіз за методом «витрати-ефективність» підтверджує доцільність використання більш витратного, але й більш ефективного препарату «Енап».

Як свідчать наведені приклади, **генерик може відрізнятися від оригінального препарату за якісним і кількісним вмістом допоміжних речовин, особливостями технології виробництва**. Виробник генериків не може використовувати торгову назву оригінального препарату – тільки МНН або нову, власну торгову назву, складовою якої може бути назва фірми-виробника (в останньому випадку генерик називається «парасольковим»). Сукупність торгових назв оригінального препарату та його генериків являють собою синоніми (наприклад «Норваск», «Нормодипін», «Стамло», «Амло Сандоз»). Сукупність таких синонімічних препаратів інколи називають «багатоджерельними» або «доступними з різних джерел». В окремих випадках кількість таких препаратів, одночасно наявних на фармацевтичному ринку країни, може сягати кількох десятків, що закономірно створює труднощі як для лікарів і спеціалістів фармації, так і для пацієнтів.

Синоніми не можна плутати з **аналогами**, під якими розуміють лікарські препарати з однієї фармакологічної групи, що мають різні діючі речовини та зумовлені цим певні відмінності фармакологічних властивостей (наприклад дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів амлодипін, ніфедипін, лацидипін, ісрадипін).

Упровадження генериків у виробництво та медичну практику не потребує таких великих витрат, як оригінального препарату, тому що немає необхідності у великій кількості складних експериментальних і клінічних досліджень на всіх етапах виведення генеричного препарату на ринок. Тому генерики зазвичай значно дешевші за оригінальний препарат. Наприклад, на момент підготовки цієї статті, за даними сайту <http://pharmbase.com.ua>, оптова ціна на препарати амлодипіну відрізнялася у 16 разів (табл.).

Чи означає нижча ціна на генеричні препарати, що лікування ними завжди економічно вигідніше, ніж оригінальними препаратами? Як свідчать дані численних фармакоеконічних досліджень, у багатьох випадках – не означає. Для цього необхідна доведена терапевтична еквівалентність генеричного та оригінального препаратів, імовірність чого зростає в умовах виробництва генерика, що відповідає вимогам GMP (Good Manufacturing Practice – належної виробничої практики). Так, препарат амлодипіну безсилату «Нормодипін» («Гедон Ріхтер») виробляється за технологією, що відповідає стандартам GMP, та

Таблиця. Оптові ціни на препарати амлодипіну станом на 03.10.2012 р.

Препарат	Виробник	Форма випуску	Оптова ціна, грн
Норваск	Pfizer Inc., США	Таблетки по 10 мг № 30	234,55-256,46
Нормодипін	Gedeon Richter, Угорщина		90,44-121,10
Амло Сандоз	Sandoz Pharmaceuticals, Словенія		76,45-88,13
Стамло	Dr. Reddy's, Індія		45,40-54,48
Амлодипін	«Червона Зірка», Україна		15,67-22,05
Амлодипін	«Технолог», Україна		15,67

є біоеквівалентним оригінальному препарату амлодипіну, тому його розглядають як економічно вигідну альтернативу при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця [5, 11].

Для підтвердження терапевтичної еквівалентності можна застосовувати порівняння фармакодинамічних характеристик. Так, препарати лосартану «Козаар» («Merck Sharp & Dohme Idea») та «Лозап» («Zentiva») однаково ефективно зменшують артеріальний тиск у хворих на артеріальну гіпертензію з груп високого та дуже високого ризику та є порівнюваними за частотою досягнення сурогатних точок – коефіцієнта trough-to-peak і ступенем гіпертрофії лівого шлуночка серця. Тому є підстави для використання менш витратного препарату «Лозап» [17].

Генеричний препарат амлодипіну «Стамло М» (Dr. Reddy's) є порівнянним за ефективністю із оригінальним препаратом «Норваск» (Pfizer Inc.) у пацієнтів із артеріальною гіпертензією I-II ступеня. Фармакоеконічний аналіз за методом «витрати-ефективність» показав, що за використання «Стамло М» витрати на досягнення цільового рівня артеріального тиску зменшуються у 3,5 рази проти використання «Норваску». Використання таких генериків дає змогу збільшити доступність лікарської допомоги [14].

Актуальність проблеми вартості лікарських препаратів для України не потребує обговорення. Так, згідно з результатами соціологічного опитування, 51% українських пацієнтів просять лікарів порекомендувати більш дешеві генеричні препарати [7].

Підсумовуючи викладене, варто підкреслити, що генеричні препарати з високою терапевтичною ефективністю можуть вдало замінювати оригінальні лікарські засоби. Створення таких препаратів є актуальним завданням вітчизняної фармацевтичної промисловості.

Список літератури знаходиться в редакції

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 (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.

6. Источник получения журнала:

☐ на мероприятиях ☐ самостоятельно подписался/подписалась (платно)

☐ бесплатная рассылка ☐ приносят медпредставители ☐ другое

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 людини»

ЄДРПОУ 38391849

П/р 26001052612749 у філії «Розрахунковий центр ПАТ КБ «Приватбанк», МФО 320649

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

E-mail: parubec@id-zu.com