Содержание

ГИНЕКОЛОГИЯ

Смещение внутриматочной спирали: причины и последствия 18

Гиперплазия эндометрия – современный взгляд на проблему
П.Н. Веропотвелян, И.В. Гужевская, Н.П. Веропотвелян, Л.А. Жабицкая 33

АКУШЕРСТВО

Антифосфолипидный синдром и невынашивание беременности
А.Н. Рыбалка, Я.А. Егорова 22

МАММОЛОГИЯ

Диагностика, лечение и профилактика заболеваний молочных желез в условиях реформирования системы здравоохранения в Украине
В.К. Чайка, С.А. Ласачко, Д.Ю. Гукова, Е.С. Уманская 13

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Рак шийки матки: актуальні питання, діагностика та лікування
Огляд конференції
Л.І. Воробйова, Н.Я. Жилка, С.С. Долик, Г.М. Мінкіна 42

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Послеродовая артериальная гипертензия и преэклампсия 27

Клиническая эффективность применения препарата Тотема в лечении железодефицитных состояний у взрослых
С.В. Семочкин 53

Меновален – помощь природы в защите от стресса 58

УРОЛОГИЯ

Можливості консервативної терапії нетримання сечі у жінок без пролапса тазових органів
В.І. Горовий 5

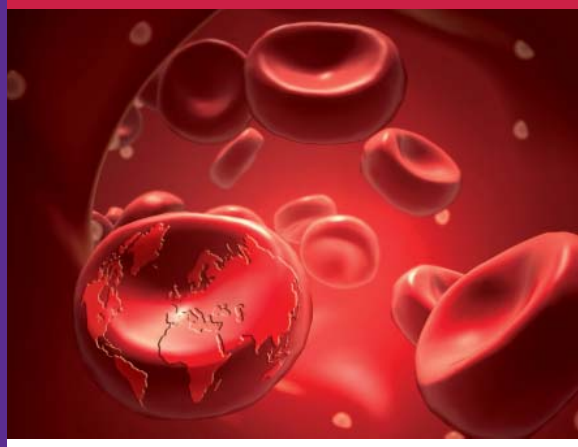
ИНФЕКТОЛОГИЯ

Герпесвірусні інфекції: раціональні підходи до лікування та діагностики
Г.Б. Матейко 60

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонсы 41, 69

тотема
железа глюконат, марганец, медь



Железодефицитная анемия в Украине[1]

дети дошкольного возраста | беременные женщины | женщины репродуктивного возраста

Fe^{2+} + Cu + Mn
50 mg | 0,70 mg | 1,33 mg

WHO Guidelines
bsg BRITISH SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY

- Уникальная формула[2]
- Быстрая абсорбция[3]
- Хорошая переносимость[4,5]
- Легко дозируется[2]
- Соответствует рекомендациям ВОЗ[1]

Регистрационное свидетельство № UA/7854/01/01 от 23.08.2013 г.

1. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO global Database on Anaemia 2008.
2. Summary of Product Characteristics Tot'hema
3. Milchev N, et al. Treatment of iron deficiency anaemia with ferrous gluconate Akush Ginekol (Sofia). 2004;43 Suppl 3:45-8.
4. Casparis D et al. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron. Minerva Ginecol. 1996 Nov;48(11):511-8.
5. BSG. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology. May 2005.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL

Представительство в Украине:
01001, г. Киев, ул. М. Житомирская, 6
тел.: (044) 278 06 38, e-mail: innotech@innotech.com.ua

Информация для специалистов здравоохранения.
Не применять после окончания срока годности. Срок годности указан на упаковке

P

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
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
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 25.12.2013
Заказ № 25/12
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 Ⓡ публикуются на правах рекламы.
Пометка Ⓡ 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 ⓘ 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

Венцковский 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

Калюжная Лидия Денисовна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Князькова Ирина Ивановна
д.мед.н., профессор кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

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,

Смоланка 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,

Шунько Елизавета Евгеньевна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

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

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

Можливості консервативної терапії нетримання сечі у жінок без пролапса тазових органів

В.І. Горовий, к.мед.н.
Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Протягом останніх 20 років у світову клінічну практику впроваджується доказова медицина, що базується на отриманих у ході досліджень доказах, передбачає пошук, порівняння, узагальнення і поширення фактів щодо ефективності та результативності медичних втручань для використання в інтересах хворих. Клінічні рекомендації (настанови) – елементи практичного впровадження доказової медицини в повсякденну клінічну практику лікаря. Вони дають можливість уніфікувати процес надання медичної допомоги відповідно до сучасних знань [7]. При цьому враховуються такі показники, як рівень доказовості (РД), який визначається при аналізі наукової літератури, та ступінь рекомендацій (СР). Останній показник залежить від РД.

Міжнародний консиліум з нетримання сечі (International Consultation on Incontinence, ICI) в 2009 р. [16] та Європейська асоціація урологів (European Association of Urology, EAU) в 2010 р. [20, 21] видали рекомендації з діагностики та лікування нетримання сечі (НС) у жінок з урахуванням РД та СР, які були висвітлені в попередній публікації [5].

У даній статті більш детально представлено можливості консервативної терапії НС у жінок без пролапса тазових органів з урахуванням особистого досвіду. Як правило, цей контингент хворих лікується в уролога. Вважаємо недоцільним проводити спершу початкове обстеження та лікування пацієнток із НС (лікарем будь-якої спеціальності згідно з рекомендаціями ICI та EAU), а при безуспішності останнього – спеціалізоване (фахівцем з НС – урологом чи гінекологом).

Критерії РД та СР представлені згідно з оксфордською системою в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1. Рівні доказовості [20, 21]

РД	Критерії визначення
1a	Докази, отримані шляхом метааналізу рандомізованих досліджень
1b	Докази, отримані за результатами як мінімум одного рандомізованого дослідження
2a	Докази, отримані при проведенні одного добре спланованого контрольованого нерандомізованого дослідженння
2b	Докази,отримані при проведенні як мінімум одного добре спланованого квазіекспериментального дослідження
3	Докази, отримані при проведенні неекспериментального дослідження (порівняльного дослідження, кореляційного аналізу, дослідження окремих клінічних випадків)
4	Думка експертів

Таблиця 2. Ступені рекомендацій [20, 21]

СР	Критерії визначення
A	Результати отримані при проведенні добре спланованих клінічних досліджень, як мінімум одне з яких було рандомізованим
B	Результати отримані при проведенні добре спланованих нерандомізованих клінічних досліджень
C	Клінічні дослідження належної якості не проводились

Згідно з рекомендаціями ICI та EAU [5, 6, 14, 17, 20, 21], початкове лікування основних видів НС (стресового, імперативного та змішаного) включає:

- зміну способу життя та харчування;
- зміцнення м’язів тазового дна;

- тренування сечового міхура при гіперактивному сечовому міхурі (ГАСМ) та імперативному НС (сечовипускання за графіком);
- медикаментозну терапію;
- електричну стимуляцію;
- застосування вагінальних конусів;
- використання уретральних обтураторів.

У відповідності з рекомендаціями ICI, всі хворі із НС без пролапса тазових органів повинні пройти спочатку консервативне лікування, при безуспішності якого вибирається той чи інший вид хірургічного втручання. У нашій практиці зустрічались випадки стресового НС тяжкого ступеня (жінки щоденно втрачають значну кількість сечі не лише в стоячому, але і в лежачому положенні), які успішно купірувались консервативними методами [3]. Зазвичай різні консервативні підходи до лікування НС поєднують задля покращення результатів окремо взятого методу.

Зміна способу життя та харчування

Близько 30% пацієнток зі стресовим НС мають збільшену вагу, тому у них спостерігається постійно підвищений (у стоячому положенні) внутрішньочеревний тиск, що призводить до виснаження утримуючих сечу механізмів. Перш за все жінці необхідно нормалізувати масу тіла (СР А). Лікування хронічних бронхітів, припинення паління, усунення закрепів, зменшення випадків кашлю сприяють зниженню внутрішньочеревного тиску і частоти НС. Пацієнткам зі змішаним та імперативним НС необхідно виключити з раціону продукти, які посилюють сечовиділення та підвищують тонус детрузора (кава, шоколад, спиртні напої, гострі страви, кислі овочі, фрукти та соки із них, приправи) (СР В).

Вправи за Кегелем для зміцнення м'язів тазового дна

Вправи є цінними для лікування як стресового, так і змішаного та імперативного виду НС. Найкращі результати відмічають у молодих жінок з початковими стадіями захворювання та великим бажанням одужати. Тренування м'язів тазового дна направлене на зміцнення м'яза-підіймача відхідника, який підтримує тазові органи та скорочується при підвищенні внутрішньочеревного тиску. Скорочення волокон цього м'яза повертає шийку сечового міхура та проксимальний відділ уретри у внутрішньочеревне положення, приводить до рівномірної трансмісії внутрішньочеревного тиску на ці структури та утримання сечі, а також створює стійку підтримку цим органам при підвищенні внутрішньочеревного тиску. Морфологічними дослідженнями встановлено, що м'яз-підіймач відхідника представлений двома типами м'язових волокон. М'язові волокна I типу скорочуються повільно, забезпечуючи тривалі скорочення, м'язові волокна II типу – швидкі, відповідають за короткочасні сильні скорочення при різкому підвищенні внутрішньочеревного тиску. Близько 70% волокон м'яза-підіймача відхідника становлять волокна I типу, 30% – II типу [13]. Скорочення зовнішнього сфінктера уретри та прямої кишки зумовлюють рефлекторне гальмування скорочень детрузора, а тому показані хворим з імперативним та змішаним НС. Вправи для зміцнення м'язів тазового дна запропонував американський гінеколог Арнольд Кегель в 1948 р. для лікування пацієнток зі стресовим НС. Ефективність вправ він оцінював за допомогою введеного в піхву пальця, а також піхвового пристрою (перінеометра) для визначення внутрішньопіхвового тиску. Від 30 до 60% жінок не в змозі самостійно правильно виконувати вправи для тренування м'язів тазового дна. Важливо зміцнювати обидва типи м'язових волокон м'яза-підіймача відхідника. Тому в комплекс тренувань необхідно включати швидкі та тривалі сильні скорочення. Для зміцнення швидких волокон виконують максимальні скорочення м'яза тривалістю не більше 1-2 с, при цьому необхідно виконувати не менше 20-50 таких скорочень на день. Для тренування ж повільних волокон рекомендують скорочувати та утримувати м'яз в скороченому стані не менше 5 с. Важливо виключити та уникнути скорочень м'язів передньої черевної стінки – для цього лікар кладе руку хворій на низ живота. Для ідентифікації м'яза-підіймача відхідника та виконання вправ лікар вводить два пальці руки в піхву і просить жінку стиснути м'язи ніби вона хоче перервати акт сечовипускання. Загальну кількість необхідних на день скорочень бажано розділити на декілька сеансів (краще на три).

Якщо пацієнтка сама не в змозі ідентифікувати ці м'язи, їй слід повторно звернутись до спеціаліста. Коли м'язи виявлені, їх необхідно скорочувати з такими ж проміжками відпочинку чи вдвічі більшими [15, 17-19]. Після перших кількох занять у хворої можуть з'явитись болючі відчуття в тазу, які поступово зникають. А. Кегель проводив заняття по 20 хв тричі на день спочатку до 150, а потім до 300 вправ і досяг одужання та покращення стану у більш ніж 80% жінок із 600 пролікованих. У випадках завзятих тренувань ефект лікування через 3-6 міс досягає 30-80% (СР А).

Піхвові конуси

Останнім часом за кордоном у пацієнток зі стресовим НС для зміцнення м'язів тазового дна стали використовувати пластмасові піхвові конуси вагою від 10 до 100 г (подібно піхвовому тампону) (рис. 1, 2). Шляхом скорочення м'язів тазового дна та уретро-вагінального сфінктера конус утримується в піхві протягом 10-30 хв у вертикальному положенні жінки та при ходьбі. По мірі зміцнення м'язів застосовують конуси більшої ваги або в їх порожнину вводять більшу вагу. Після вправ з конусами жінка може робити вправи за А. Кегелем. Тримісячний курс занять із піхвовими конусами різної ваги у поєднанні з вправами за А. Кегелем

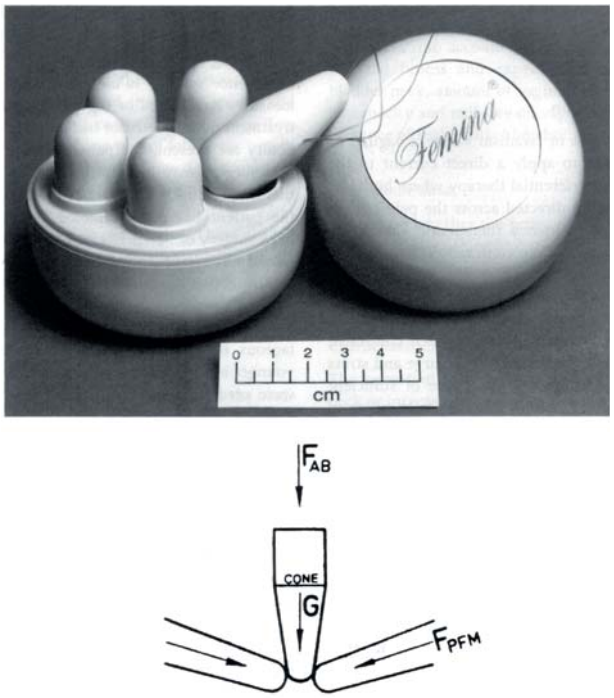


Рис. 1. Піхвові конуси Femina (Colgate Medical) різної ваги та сили, які їх утримують (F_{AB} – сила внутрішньочеревного тиску; G – вага конуса; F_{PFM} – сила м'язів тазового дна)

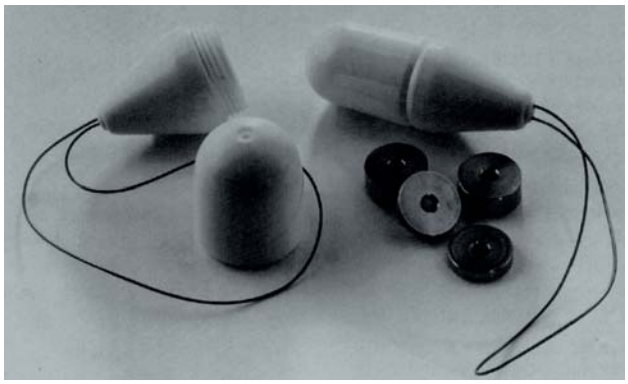


Рис. 2. Піхвові конуси Aqualex (De Puy Healthcare, UK) та вага, яка вводиться в їх порожнину

сприяє покращенню стану та одужанню 50-80% пацієнток (СР А). В Україні в аптечній мережі відсутні піхвові конуси, а для зміцнення м'язів тазового дна використовують колпексин – сферичний медичний виріб із полімерного матеріалу розміром від 32 до 44 см, при введенні якого у піхву відбуваються активні скорочення м'язів тазового дна [11].

Лікування за методом біологічного зворотного зв'язку

Ефективність вправ за А. Кегелем значно підвищується при застосуванні методу біологічного зворотного зв'язку. Він базується на фундаментальному законі: ефективне функціонування будь-якої біологічної системи залежить від повернення інформації про її роботу. Це положення стосується також впливу на системи та органи людини, які знаходяться під вольовим контролем. Ефективність лікування значно підвищується, якщо хвора контролює фізіологічні процеси в організмі і свідомо сприяє їх зміні в необхідному напрямку. А. Кегель в якості біологічного зворотнього зв'язку використовував вагінальний перінеометр. Сьогодні при проведенні сеансів біологічного зворотного зв'язку рекомендовані вагінальні, анальні чи промежинні датчики. Для домашнього використання частіше застосовують вагінальні датчики (рис. 3).

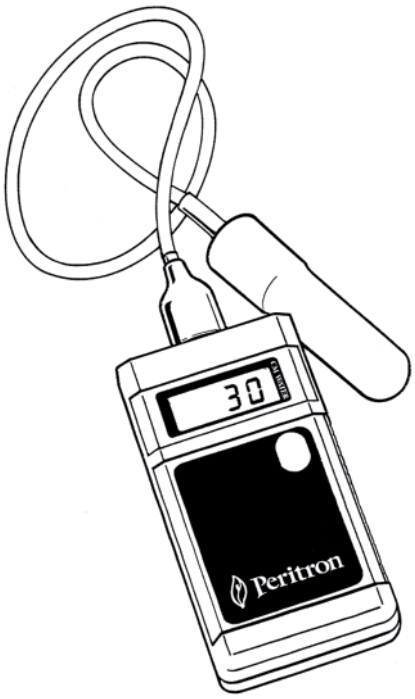


Рис. 3. Електронний перінеометр Peritron (Cardio Desine, Australia) для вимірювання тиску в см водн. ст.

Метод біологічного зворотного зв'язку показаний не лише при стресовому, але й при змішаному та імперативному видах НС. Його спочатку проводять з допомогою медперсоналу, а потім в домашніх умовах під контролем портативних апаратів. Тривалість лікування становить від 1 до 3 міс у залежності від результатів та мотивації хворої; ефективність лікування сягає 30-90% (СР А). В Україні для зміцнення м'язів тазового дна використовують пристрій для механотерапії С.О.М.Е. австрійського вченого Карла Штіфтера, який дає можливість профілактувати та лікувати НС, а також сприяє досягненню вагінального оргазму (рис. 4, 5) [9].

Тренінг сечового міхура при змішаному та імперативному видах НС

У нормі акт сечовипускання відбувається 6-8 разів на день, а вночі (з 23:00 до 7:00) – не більше 1 разу. При імперативному та змішаному видах НС жінки спорожнюють сечовий міхур значно частіше. Мета тренінгу сечового міхура полягає у відновленні нормального режиму його спорожнення

Рис. 4. Прилад для механотерапії С.О.М.Е. австрійського вченого Карла Штіфтера

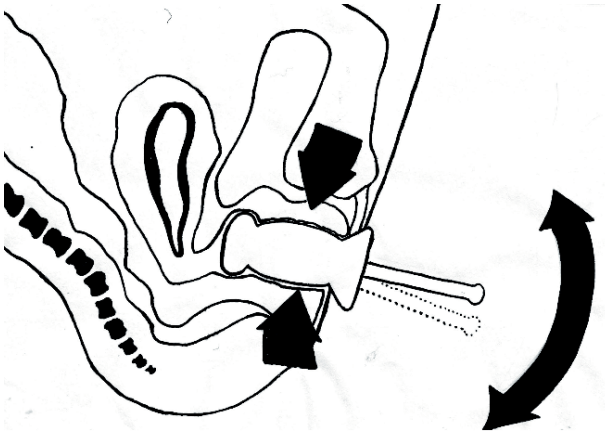


Рис. 5. Принцип роботи приладу С.О.М.Е. для зміцнення м'язів тазового дна та сфінктерного апарату уретри

шляхом покращення контролю центральної нервової системи над сечовим міхуром. Для цього лікар на основі даних щоденника сечовипускань хворої складає їй індивідуальний графік спорожнення сечового міхура. Наприклад, якщо жінка спорожнює сечовий міхур кожну годину, то згідно з графіком інтервал між сечовипусканнями збільшують щотижня на 15 хв до досягнення необхідного інтервалу між сечовипусканнями. Тренінг сечового міхура необхідно обов'язково поєднувати з вправами за А. Кегелем для зміцнення м'язів тазового дна та рефлекторного гальмування детрузорних скорочень. Жінка починає самостійно регулювати функцію сечового міхура, пригнічувати імперативні (наказові) поклики до сечовипускання (СР А).

Електрична стимуляція

Електростимуляція пов'язана з використанням імпульсних струмів для відновлювального лікування тканин, органів і систем, особливо нервів та м'язів, які втратили свою нормальну функцію в результаті хвороби чи травми. Принцип електростимуляції або штучного (пасивного) зміцнення м'язів простий – проходження електричного струму через м'яз змушує його скорочуватись. Електростимуляцію для купірування НС почали активно використовувати з 50-х років минулого століття. З погляду фізіології, ефект електростимуляції при НС двоякий: по-перше, виникає підвищення тонусу і сили скорочення м'язів тазового дна та сфінктерного апарату уретри; по-друге, відбувається рефлекторне гальмування активності детрузора. За даними літератури, застосування електростимуляції в лікуванні стресового, змішаного та імперативного видів НС приводить до одужання та покращення стану у 50-90% хворих (СР С). За кордоном при лікуванні стресового НС частіше всього використовують інтравагінальний, анальний та промежинний шляхи електростимуляції. В пострадянських країнах застосовували також ендоуретральну електростимуляцію шийки сечового міхура та сфінктерного апарату уретри. Для електростимуляції м'язів тазового дна та сфінктерного апарату уретри необхідні електричні стимулюючі імпульси частотою від 50 до 100 Гц, в той час як для гальмування скорочень детрузора – 5-10 Гц.

Під час хронічної (тривалої) електростимуляції застосовують ректальні чи вагінальні електроди портативного низьковольтажного електростимулятора протягом 6-10 год на день курсом 3-12 міс. При максимальній (короткій та сильній) електростимуляції використовують імпульси значної інтенсивності на короткий період часу (15-20 хв) декілька разів на день протягом 1 міс як в стаціонарних, так і в домашніх умовах. Застосовують найчастіше анальні або вагінальні біполярні електроди. На сьогоднішній день чітко не встановлені ефективні параметри як хронічної, так і максимальної електростимуляції.

Трансректальна електростимуляція базується на тому, що стимуляція сфінктерного апарату прямої кишки за рахунок однакової іннервації з м'язами тазового дна дає змогу підвищити тонус цих м'язів та сфінктерів уретри. Ефективність електростимуляції через піхву пов'язана з тим, що цим шляхом стимулюють увесь затульний апарат уретри (непосмуговані та поперечно-смугасті м'язові волокна), а також м'язи тазового дна. Промежинну електростимуляцію застосовують як для лікування стресового НС, так і для профілактики його виникнення у пацієнток групи ризику в післяпологовому періоді.

На базі Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова для лікування стресового НС у жінок спочатку (з 1991 р.) застосовували максимальну ендоуретральну електростимуляцію шийки сечового міхура апаратом «Інтратон-1» (електростимулятор урологічний ЕСУР-30-1) (рис. 6). Згодом у 2006 р. був змайстрований біполярний електрод для проведення інтравагінальної електростимуляції апаратом «Інтратон-1» в комплексній терапії стресового НС з метою зменшення дизуричних симптомів при проведенні ендоуретральної електростимуляції та необхідності прийому антибактеріальних препаратів для

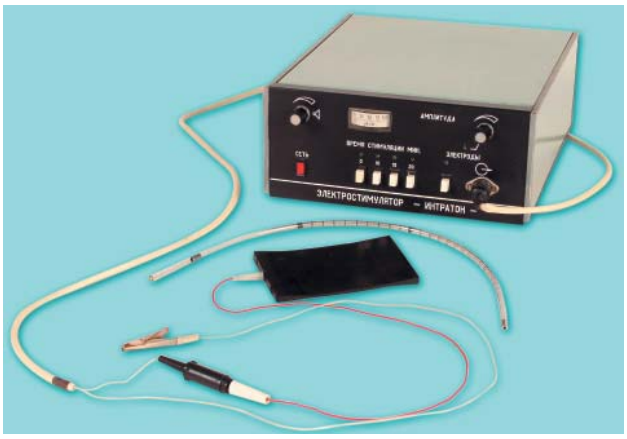


Рис. 6. Апарат «Інтратон-1» (електростимулятор урологічний ЕСУР-30-1) з ендоуретральним електродом для проведення максимальної електростимуляції

усунення цих симптомів (рис. 7). Ми порівняли результати ендоуретральної та інтравагінальної електростимуляції, і вони виявились майже однаковими: одужання досягнуто у 35% хворих, покращення – ще у 50% [3]. Позитивні результати лікування відмічались частіше у жінок молодого віку та з нетривалим перебігом захворювання (до 1-2 років).

Рис. 7. Біполярний електрод для проведення інтравагінальної електростимуляції

Електростимуляція є дешевим, простим та безпечним лікувальним методом, що дає можливість третині жінок уникнути хірургічного втручання [3, 12, 13]. При ефективності терапії хвора може повторно пройти курс електростимуляції, у разі відсутності ефекту показано хірургічне втручання. Електростимуляція протипоказана пацієнткам із запальними процесами у сечових шляхах, піхві, внутрішніх статевих органах, а також за наявності маткових кровотеч, міоматозних вузлів у матці, тяжких порушень серцевого ритму. Ми почали застосовувати інтравагінальну електростимуляцію також для купірування імперативного та змішаного НС у поєднанні з прийомом антимускаринових препаратів (сибутін), що мало позитивний ефект [4]. Для амбулаторного лікування стресового, імперативного та змішаного НС ми разом з інженерами розробили портативний інтравагінальний електростимулятор «ЕЛВІН», подібний до закордонних аналогів з використанням параметрів апарата «Інтратон-1», ефективність якого була доведена протягом тривалого періоду часу (рис. 8). Перші результати застосування портативного інтравагінального електростимулятора «ЕЛВІН» також дали позитивні результати [1].

Рис. 8. Портативний інтравагінальний електростимулятор «ЕЛВІН» (м. Вінниця) для лікування стресового, змішаного та імперативного НС у жінок

Медикаментозна терапія

Незважаючи на значну кількість пацієнток зі стресовим НС, лише 10-20% із них отримують медикаментозну терапію через відсутність ефективних препаратів. Їх призначення базується на механізмах регуляції сечовипускання та утримання сечі. Якщо при стресовому НС необхідно посилити скоротливу здатність шийки сечового міхура та проксимального відділу уретри, то при змішаному та імперативному видах слід заблокувати скоротливу здатність детрузора (розслабити його). Кожен із цих шляхів реалізується за рахунок впливу препаратів різних фармацевтичних груп на відповідні рівні регуляції [10, 20, 21]. У випадках імперативного та змішаного НС медикаментозна терапія є достатньо ефективною, проте при стресовому НС її дія значно обмежена.

З метою посилення резистентності шийки сечового міхура та проксимального відділу уретри застосовують α-адреноміметики непрямої дії – ефедрин, теофедрин, фенілпропаноламін. Останній на відміну від ефедрину меншою мірою впливає на серцево-судинну систему (підвищення артеріального тиску, частоти пульсу, порушення скоротливості міокарда), центральну нервову систему (нервозність, безсоння, головний біль), а також рідше спричиняє у хворих сухість у роті. Фенілпропаноламін за кордоном входить до складу препаратів різних фірм (орнад, дексатрим, ентекс). Альфа-адреноміметики застосовують при легких ступенях стресового НС і частіше поєднують з іншими методами консервативної терапії. Позитивні результати лікування цими препаратами відмічаються у 20-50% випадків, небажані ефекти – у 10-30% хворих (РД 3, СР С).

Крім α-адреноміметиків, резистентність шийки сечового міхура та проксимального відділу уретри

посилює іміпрамін (меліпрамін), який відносять до антидепресантів. У 60-х роках американські педіатри вперше застосували цей препарат при лікуванні енурезу. Іміпрамін гальмує скорочення детрузора та має заспокійливу дію на центральну нервову систему. Тому його призначають при лікуванні жінок як зі стресовим, так і змішаним та імперативним видом НС.

Для покращення діяльності нервово-м'язових структур шийки сечового міхура, уретри, м'язів тазового дна, підвищення їх тонусу та біоенергетики застосовують екстракт алое (або ФІБС), вітаміни групи В (нейровітан), нейромідин, АТФ, рибофлавін.

Останніми роками за кордоном в арсеналі фармакологічних засобів для лікування депресії та стресового НС з'явився новий препарат – дулоксетин, який у поєднанні з вправами для зміцнення м'язів тазового дна є терапією першої лінії стресового НС у жінок [5, 16, 20, 21]. Дулоксетин – збалансований інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну в синаптичній щілині сакрального відділу спинного мозку; сприяє посиленню активності постсинаптичного мотонейрона та підвищенню тонусу зовнішнього поперечно-смугастого сфінктера уретри і утримання сечі у фазі наповнення сечового міхура при підвищенні внутрішньочеревного тиску [8, 15, 20, 21] (РД 1, СР В). Ми досягли позитивних результатів лікування жінок зі стресовим НС при поєднанні вправ для зміцнення м'язів тазового дна з електростимуляцією сфінктерного апарату уретри і прийомом дулоксетину [2]. Частими побічними ефектами при застосуванні дулоксетину є нудота та безсоння (відмічають 15-30% пацієнток).

Для лікування ГАСМ та імперативного НС в Україні існує достатня кількість антимускаринових препаратів, перелік яких представлений в таблиці 3.

Серед лікарських засобів зі змішаною дією (антимускариновий та спазмолітичний ефект) заслуговує на увагу український препарат сибутін (оксибутинін), який є першою лінією медикаментозного лікування ГАСМ та імперативного НС і єдиним препаратом, який дозволяють застосовувати у дітей. У разі виникнення побічних ефектів (сухість у роті) та/чи неефективності лікування застосовують більш високовартісні лікарські засоби – дриптан (оксибутинін), соліфенацин (везикар) та толтеродин (уротол, детрузитол, ролітен). Курс терапії становить 1-2 міс. При безуспішності вищевказаного лікування ми поєднуємо прийом антимускаринового препарату з інтравагінальною електростимуляцією сфінктерного апарату уретри та м'язів тазового дна [4]. За кордоном для купірування ГАСМ та імперативного НС широке застосування знайшов ботулотоксин у вигляді ін'єкцій в стінку сечового міхура (РД 2, СР А).

Гормональні порушення в організмі жінки при настанні менопаузи є однією з причин НС у результаті атрофії слизового та підслизового шарів уретри. Урологи після консультації з гінекологом за відсутності протипоказів призначають в основному місцево (внутрішньопіхвово) гормональні препарати (естрогени) у вигляді свічок чи крему (РД 2, СР С). В Україні та Росії частіше застосовують овестин у комплексній консервативній терапії стресового НС. За кордоном рекомендують естрогени у поєднанні з механічними пристроями для утримання сечі [22].

Таблиця 3. Антимускаринові та інші препарати, які застосовують для лікування ГАСМ та імперативного НС [17 -21]

Препарат	РД	СР
Антимускаринові препарати:		
Толтеродин	1	А
Троспіум**	1	А
Соліфенацин	1	А
Даріфенацин*	1	А
Пропантелін*	2	В
Атропін, гіосциамін	3	С
Препарати зі змішаним механізмом дії:		
Оксибутинін	1	А
Пропіверин*	1	А
Дицикломін*	3	С
Флавоксат*	2	В
Антидепресанти:		
Іміпрамін	3	С
Дулоксетин*	2	С
Блокатори α-адренорецепторів (тамсулозин, доксазозин, празозин, теразозин та ін.)	3	С

* – не зареєстровані в Україні
** – зареєстровані в Росії.

Пристрої для утримання сечі

Стресове НС представляє не лише медико-соціальну, але й гігієнічну проблему. Тому допоміжні пристрої для утримання сечі відіграють важливу роль у багатьох випадках: при відмові хворої чи протипоказаннях до операції; при підготовці до хірургічного втручання; до, під час та після реабілітаційних заходів, тренінгу сечового міхура; при бажанні пацієнтки завагітніти. Вони покращують соціальну адаптацію жінки та вирішують більшість проблем, пов'язаних з негативним впливом сечі на шкіру.

Допоміжні пристрої для утримання сечі включають абсорбуючі (збираючі) прокладки (труси) та механічні засоби для підтримки шийки сечового міхура чи обтурації уретри [13, 22]. Вони повинні бути зручними, надійними, безпечними, доступними за ціною. Їх вибір залежить від надання переваги самою жінкою тому чи іншому пристрою, ступеня НС. Пацієнтка застосовує пристрої вдень, а на ніч знімає для зменшення травматизації слизової піхви. При цьому не розвиваються серйозні побічні ефекти, хоча можуть виникати ерозії, запалення піхви та інфікування сечових шляхів.

Протипоказання до застосування механічних засобів:

- вагітність;
- цистоцеле 3-4 ступеня та/чи пролапс матки;
- наявність великої кількості залишкової сечі через зниження скоротливої здатності детрузора.

Якщо НС пов'язане з гіпермобільністю уретри, використовують пристрої, що підтримують шийку сечового міхура та проксимальний відділ уретри (рис. 9, 10), у разі III типу стресового НС (сфінктерна недостатність уретри) – піхвову тампон-губку для механічного стиснення уретри з боку піхви (рис. 11-13). Пристрої підбирають індивідуально в залежності від анатомії піхви.

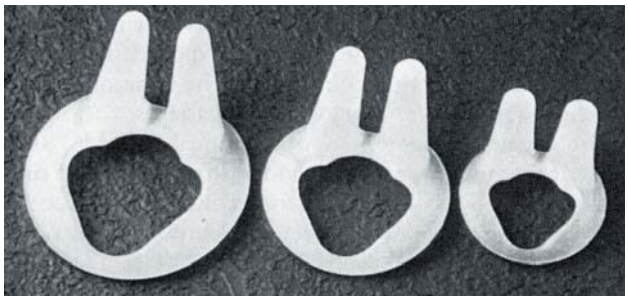


Рис. 9. Піхвові протези різних розмірів для підтримки шийки сечового міхура та проксимального відділу уретри

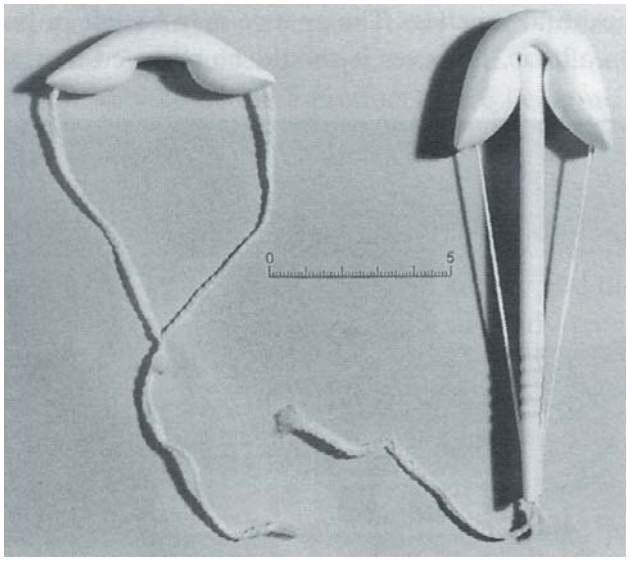


Рис. 10. Пристрій Conveen з аплікатором для підтримки шийки сечового міхура

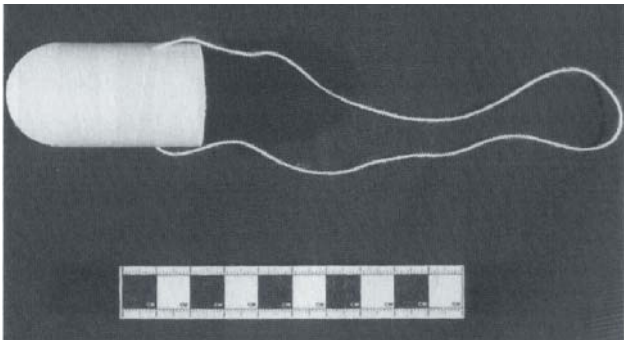


Рис. 11. Піхвова губка-тампон Femcare для стиснення уретри

Рис. 12. Обтуратори уретри FemAssist

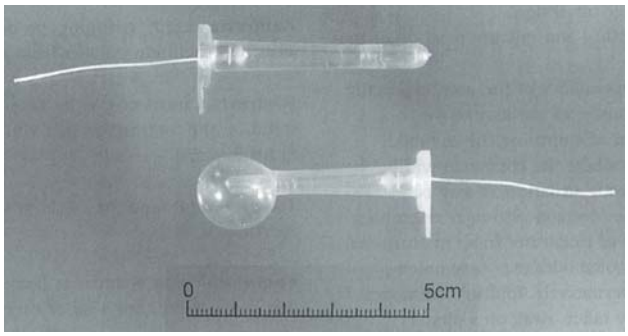


Рис. 13. Обтуратор уретри Reliance

При неефективності початкового лікування стресового НС призначають оперативне втручання, імперативного НС – ін'єкції ботулотоксину, нейромодуляцію та аугментацію сечового міхура [5, 16, 20, 21].

Таким чином, лікування основних видів НС у жінок (стресового, змішаного, імперативного) без пролапса тазових органів повинен проводити досвідчений фахівець із даної проблеми (уролог, гінеколог) і починати його слід із консервативних заходів. Консервативна терапія цих видів НС є ефективною і повинна бути комбінованою з урахуванням виду НС, індивідуальних особливостей організму жінки, показань та протипоказань до кожного з лікувальних методів.

Список використаної літератури

1. Бердецька К.В., Горовий В.І. Застосування вітчизняного портативного інтравагінального електростимулятора «Елвін-1» для лікування стресового, імперативного та змішаного нетримання сечі у жінок // Матеріали VII Міжнародної студентської наукової конференції «Перший крок в науку – 2010». – Вінниця, 2010. – С. 193-194.

2. Горовой В.И., Жук С.И., Головенко В.П., Кулаковская О.В. Использование препарата Yentreve (дулоксетин) в комплексном лечении женщин со стрессовым недержанием мочи // Здоровье женщины. – 2006. – №4(28). – С. 234-235.

3. Горовий В.І. Застосування ендоуретральної та інтравагінальної електростимуляції сфінктерного апарату уретри та м'язів тазового дна при консервативному лікуванні стресового нетримання сечі у жінок // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2009. – №4 (60). – С. 24-26.

4. Горовий В.І. Застосування сибутіну в комплексному лікуванні жінок зі змішаним та імперативним нетриманням сечі // Сімейна медицина. – 2010. – №3(33). – С. 55-57.

5. Горовий В.І. Сучасні підходи до діагностики та лікування нетримання сечі у жінок // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. - №2 (53). – С. 41-50.

6. Зайцев В.І., Мазорчук Б.Ф., Горовий В.І. Нетримання сечі та гіперактивний сечовий міхур. – Розділ 16. – 2 т. // Акушерство і гінекологія: Підручник для сімейних лікарів: В 2 т. / Мазорчук Б.Ф., Жученко П.Г. – К.: ДП Редакція журналу «Землевпорядний вісник», 2007. – С. 389-420.

7. Ліщишина О.М., Степаненко А.В., Кравець О.М. Огляд сучасних інформаційних ресурсів поліпшення клінічної практики // Український медичний часопис. – 2010. – № 5(79). – С. 37-44.

8. Мазо Е.Б., Иремашвили В.В. Дулоксетин – новое в фармакотерапии недержания мочи у женщин // Урология. – 2004. – №6. – С. 57-59.

9. Медицина. – 2005. – № 45 (572) – С. 6.

10. Переверзев А.С. Клиническая урологинекология. – Х.: Факт, 2000. – 360 с.

11. Пирогова В.І., Томич М.В. Нехірургічна корекція неспроможності м'язів тазового дна та пролапса тазових органів // Жіночий лікар. – 2010. – №1 (27). – С. 28-32.

12. Салов П.П. Недержание мочи у девочек и женщин, у мальчиков и мужчин, у пожилых людей. – Новосибирск, 2001. – 128 с.

13. Стресове нетримання сечі у жінок / Горовий В.І., Головенко В.П., Процепко О.О. та ін. – Вінниця: РВВ ВАТ «Віноблдрукарня», 2003. – 304 с.

14. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lover urinary tract function: report from standardization subcommittee of the International Continence Society // Neurourology and urodynamics. – 2002. – Vol. 21. – P. 167-178.

15. Abrams P., Artibani W. Understanding stress urinary incontinence. – Lier, Belgium: Ismar Healthcare, 2004. – 96 p.

16. Abrams P., Andersson K.E., Birder L. et al. Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence / Incontinence // Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A. – 4 th. ed. – Health Publication Ltd., 2009. – P. 1767-1820.

17. Richter H.E., Burgio K.L. Stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse: nonsurgical treatment // Urogynecology and reconstructive pelvic surgery / Walters M.D., Karram M.M. – 3rd ed. – Ch. 14. – Philadelphia: Mosby Inc., 2007. – P. 172-186.

18. Robinson D., Cardozo L. Urinary incontinence // Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology / Edmonds D.K. – 7th ed. – Ch. 49. – Oxford: Blackwell Publishing, 2007. – P. 504-559.

19. Smith J.H., Berghmans B., Burgio K. et al. Adult conservative management / Incontinence // Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A. – 4 th. ed. –Com. 12. – Health Publication Ltd., 2009. – P. 1025-1120.

20. Thuroff S., Abrams P., Andersson K.E. et al. Guidelines on urinary incontinence // EAU Guidelines. – 2010. – 56 p.

21. Thuroff S., Abrams P., Andersson K.E. et al. Недержание мочи // Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. – 2010. – С. 3-40.

22. Wang K. Pads, pants and mechanical devices // Clinical Urogynaecology / Stanton S.L., Monga A.K. – 2nd ed. – Ch. 48. – London: Churchill Livingstone, 2000. – P. 583-590.

23. Zinner N.R. Stress urinary incontinence in women: efficiency and safety of duloxetine // European Urology Supplements. – 2005. – Vol. 4, issue 1. – P. 29-37.

Диагностика, лечение и профилактика заболеваний молочных желез в условиях реформирования системы здравоохранения в Украине

В.К. Чайка, член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, генеральный директор Донецкого регионального центра охраны материнства и детства

С.А. Ласачко, к.мед.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького, заведующая отделением маммологии Донецкого регионального центра охраны материнства и детства

Д.Ю. Гукова, Е.С. Уманская, Донецкий региональный центр охраны материнства и детства

Заболевания молочных желез (МЖ) – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Рак молочной железы (РМЖ) является лидером в структуре онкологической заболеваемости женщин в Европе и Северной Америке. В Украине темп роста заболеваемости РМЖ значительно опережает злокачественные новообразования других локализаций. Заболеваемость РМЖ по Украине представлена на рисунке 1. Последние 15 лет РМЖ прочно занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости, на его долю приходится более 50% злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. В то же время в Донецкой области выявляется приблизительно на 5 случаев больше, чем в среднем по стране [1, 2].

Традиционно в течение многих десятилетий в Украине наблюдением и лечением как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний МЖ у женщин занимались онкологи или хирурги. Известно, что от 25 до 60% пациенток страдают доброкачественными дисгормональными заболеваниями молочных желез (ДЗМЖ). В онкологии и гинекологии нет более распространенной проблемы, затрагивающей практически каждую вторую семью и объединяющей эти две специальности необходимостью теснейшего сотрудничества. МЖ является органом-мишенью для более чем 20 гормонов, в первую очередь пролактина, стероидных гормонов яичников и гормонов щитовидной железы [3, 4]. Многочисленные исследования показали, что развитие и состояние МЖ находятся в непосредственной зависимости от регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, состояния репродуктивной системы женщины, которая изменяется с возрастом, во время беременности, после родов и зависит от фазы менструального цикла [5]. Следовательно, МЖ

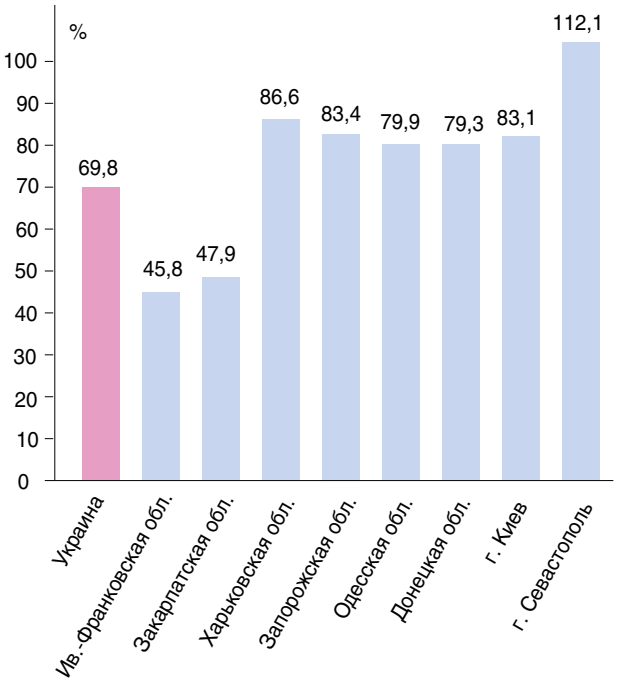


Рис. 1. Заболеваемость РМЖ (на 100 тыс. человек населения) в 2010 г.

также является частью репродуктивной системы женщины. Среди гинекологических больных заболевания МЖ встречаются в 2-3 раза чаще, чем среди здоровых женщин. В последние годы интерес и внимание к состоянию МЖ со стороны акушеров-гинекологов в Украине значительно возросли, что привело к улучшению показателей первичной диагностики, выявляемости РМЖ на ранних (I-II) стадиях. Согласно данным 2003 г., впервые выявленные случаи РМЖ I-II стадии составили 73%, к 2009 г. этот показатель повысился на 5,1% и был равен 78,1%. В свою очередь уровень летальности до 1 года снизился на 1% в 2010 г. в сравнении с 2003 г.

В современных условиях считается, что для успешного лечения РМЖ, увеличения продолжительности жизни больных имеют значение два основных фактора:

- ранняя диагностика (профилактические осмотры + маммографический скрининг после 40 лет);
- высокий уровень оказания специализированной онкологической помощи.

Для предотвращения диагностических ошибок основным является принцип тройного диагноза: 1) клинический; 2) рентгенологический, ультразвуковой; 3) морфологический (цитологический, гистологический). В среднем эффективность данных методов составляет 85; 80 и 90% соответственно. При их сочетании (комплексное обследование) частота установления правильного диагноза возрастает до 95% [6-8].

Во многих странах существуют государственные программы скрининга заболеваний МЖ, целью которого является ранняя диагностика заболеваний и формирование групп риска с проведением в дальнейшем профилактических мероприятий. Национальная программа скрининга заболеваний МЖ существует и в Украине. Она регламентируется приказами МЗ № 676 (от 31.12.2004 г.) и № 728 (от 27.08.2010 г.), а также № 417 (от 15.07.20011 г.). В соответствии с этими нормативными документами, в Украине женщинам в возрасте до 40 лет рекомендовано ежемесячное самообследование МЖ, клинический осмотр врачом 1 раз в год; для пациенток старше 40 лет – ежемесячное самообследование, клинический осмотр врачом 1 раз в год и маммография 1 раз в 2 года. Как дополнительный метод обследования используется ультразвуковое исследование МЖ (в любом возрасте) [9-11].

Результаты большинства эпидемиологических исследований продемонстрировали наличие таких факторов риска заболеваний МЖ, как:

- возраст старше 35 лет;
- наследственный фактор;
- гормональный фактор;
- гинекологические заболевания;
- отягощенный репродуктивный анамнез:
  - отсутствие родов в анамнезе, первые роды после 30 лет;
  - бесплодие, многократные попытки стимуляции овуляции, ЭКО;
  - большое число медицинских и самопроизвольных абортов;
  - прерванная первая беременность, аборт после 35 лет;
  - менархе до 12 лет;
  - менопауза после 55 лет;
- работа в ночные смены, трансмеридианные перелеты;
- короткая или проблемная лактация;
- сопутствующие заболевания печени и щитовидной железы;
- маститы и травмы МЖ;
- диетические факторы, ожирение;
- злоупотребление алкоголем, курение;
- психоневрогенный фактор.

Из всех вышеперечисленных факторов риска основными считаются следующие: возраст старше 35 лет, наследственный (генетический) фактор, отсутствие родов и грудного вскармливания, а также гиперпролиферативные заболевания органов малого таза.

Нами проведен анализ причин запущенности 100 случаев РМЖ, в ходе которого мы выяснили, что при наличии пальпируемой опухоли 70% женщин знали о наличии у них уплотнения, но не обращались за медицинской помощью в связи со страхом перед возможным диагнозом. Для них характерна психологическая реакция в виде отрицания проблемы, нежелание (страх) обращения для обследования к онкологу. Все вышеперечисленное объясняется низким уровнем информированности о проблеме и возможностях ее решения.

В тех же случаях (30%), когда имело место обращение за медицинской помощью, причины запущенности заболевания заключались в следующем:

- некачественное выполнение осмотра или проведение профосмотра без обследования МЖ (20%);
- диагностические ошибки (9%);
- сложные для диагностики случаи: сочетание с воспалительными процессами, диффузные формы рака (1%).

Мы провели исследование на базе Донецкого медицинского университета имени Максима Горького (ДНМУ) в период с марта по сентябрь 2010 г. Оно включало анкетирование 654 женщин, в т.ч. медработников, а также 30 мужчин-врачей с целью изучения уровня осведомленности о заболеваниях МЖ, мерах профилактики и их выполнении. Анкеты содержали 18 вопросов. Опрос проводился на врачебных конференциях, консультативном, гинекологическом и маммологическом приеме в Донецкой, Запорожской, Хмельницкой и Киевской областях, АР Крым.

В результате анкетирования выяснилось, что наибольшую степень доверия в вопросе диагностики заболеваний МЖ вызывают маммологи (60%), гинекологи (40%), затем онкологи, на четвертом месте хирурги, на пятом – терапевты. При возникновении жалоб со стороны МЖ женщины в большинстве случаев обращаются к гинекологу или маммологу. В вопросе о лечении заболеваний МЖ первое место отведено маммологам, второе – онкологам. Несмотря на высокий уровень доверия врачу, 65% женщин испытывают страх при обращении. Наиболее частая причина – страх перед онкологическим заболеванием.

Безусловно, онконастороженность медицинских работников недостаточна, качество проведения профилактических осмотров оставляет желать лучшего. Например, при ответе на вопрос: «Кто из врачей, к которым вы обращались в течение текущего года, осматривал МЖ?», – 80% женщин указали гинеколога, 14% – отметили других специалистов (терапевт, врач УЗД, хирург), а 6% – ответили: «Никто».

Среди опрошенных женщин-медработников не нашлось ни одной, которая не знала бы о необходимости профосмотра. Несмотря на это, 16% из них не проходят профосмотр ежегодно. Самыми дисциплинированными оказались медсестры: около 92% посещают гинеколога ежегодно. У врачей этот показатель составляет 84%. Интересным оказался тот факт, что 2% женщин (не медиков) не знают о необходимости ежегодного осмотра у гинеколога.

На вопрос: «Знаете ли вы о своем индивидуальном риске развития РМЖ?», – 45% всех опрошенных ответили: «Да, знаю». Из женщин-врачей отнесли себя к группе риска 70% опрошенных; из женщин-медсестер – 43%; среди пациенток, не имеющих медицинского образования, – 35%. Из всех респондентов 88% проходят регулярные профосмотры, включая осмотр у врача, маммографию, УЗИ МЖ. Из вышесказанного можно сделать вывод о том, что доступность информации и понимание риска дисциплинируют.

Женщинам также задавали следующий вопрос: «На приеме врач убедил Вас в отсутствии патологии со стороны МЖ. Когда Вы придете в следующий раз?» Только 30% женщин без медицинского образования, 55% женщин-врачей и 45% женщин-медсестер обратятся в следующем году, остальные – при возникновении жалоб.

Врачам был предложен такой вопрос: «Осматриваете ли вы МЖ у всех пациенток, обратившихся на прием?» Согласно данным анкетирования, 87% женщин-врачей ответили: «Да, обязательно», – и только 30% мужчин-врачей осматривают МЖ. Мужчины-врачи в основном проводят клиническое обследование МЖ при предъявлении жалоб в 44% случаев и в 26% – направляют пациенток к онкологу, хирургу.

Нас также интересовали источники информации. Как показал опрос, женщины больше доверяют информации, полученной от врача (67%); на втором месте – журналы, интернет-форумы и другие средства массовой информации (22%), на третьем – информационные буклеты (7%).

Резюмируя наше исследование, можно сказать, что правильность выполнения необходимых профилактических и диагностических мероприятий зависит от степени доверия к лечащему врачу, уверенности женщины в необходимости и эффективности данной меры, а также от частоты напоминаний о их важности. Доступность информации и понимание риска дисциплинируют и способствуют более ранней обращаемости пациенток для своевременного обследования и лечения. Полученные результаты подтверждают целесообразность существующей в нашей стране системы скрининга, где врачом «первого контакта» является гинеколог. При желании или по направлению гинеколога пациентка обращается в специализированный маммологический кабинет для уточняющей диагностики, при наличии показаний – проходит специализированное лечение у онколога. Скрининг должен быть хорошо организованным и активным. Вся ответственность за качество предоставляемой информации и готовность женщин выполнять рекомендации ложится именно на врача-гинеколога. Вскоре активным скринингом будут заниматься также и семейные врачи [12].

Таким образом, в вопросах скрининга, диагностики, лечения и профилактики заболеваний МЖ и определения тактики ведения данной категории пациенток чрезвычайно важно взаимодействие и взаимопонимание врачей разных специальностей: онкологов, акушеров-гинекологов, хирургов, а также семейных врачей. На наш взгляд, схема такого взаимодействия выглядит следующим образом. Первичное обследование пациентка проходит там, куда впервые обратилась. Ответственность за ежегодные онкопрофилактические осмотры возлагается на акушеров-гинекологов и семейных врачей. При подозрении на опухоль пациентки направляются к онкологу. При диагностировании ДЗМЖ и после оперативного лечения по поводу доброкачественных узловых процессов проводятся обследование и реабилитация у акушера-гинеколога. При необходимости хирургического лечения мастита больная должна быть направлена к хирургу. Специализированные маммологические кабинеты предназначены для проведения уточняющей диагностики и определения показаний для направления в онкодиспансер. Они являются своеобразным «фильтром дифференциальной диагностики» и способствуют более охотному обращению женщин с целью обследования, если расположены вне стен онкологического диспансера.

На наш взгляд, создание маммологической службы непосредственно в стенах акушерско-гинекологической клиники позволяет сделать оказание такого вида помощи пациенткам более эффективным и доступным.

В 1995 г. в Донецком региональном центре охраны материнства и детства (ДРЦОМД) впервые в Украине был создан кабинет диагностики и лечения заболеваний МЖ, в котором прием ведет акушер-гинеколог, прошедший дополнительные курсы тематического усовершенствования по онкологии, ультразвуковой диагностике и эндокринной гинекологии. В дальнейшем сфера деятельности маммологической службы постепенно расширялась, и в настоящее время задачи этой службы в акушерско-гинекологической клинике состоят в следующем:

- повышение показателей ранней диагностики РМЖ путем проведения и популяризации скрининга, внедрения современных методов диагностики;
- диагностика диффузных ДЗМЖ, обследование пациенток, диспансерное наблюдение, лечение и реабилитация;
- диспансерное наблюдение и реабилитация женщин после оперативного лечения по поводу узловых доброкачественных поражений МЖ;
- профилактика заболеваний МЖ, в т.ч. профилактика непланируемой беременности и гинекологических заболеваний у больных и женщин группы риска, поддержка грудного вскармливания;
- повышение информированности и онкологической настороженности среди медицинских работников и населения [13].

Кроме того, ведется активная методическая и преподавательская работа как в рамках курсов повышения квалификации, так и путем организации специальных тематических мероприятий (научно-практических конференций, совещаний с заведующими женскими консультациями, выездных лекций, круглых столов, выступлений по радио, публикаций в периодических и медицинских изданиях и т.д.). Для привлечения внимания специалистов и общественности к данной проблеме используются самые различные методы.

Эти задачи осуществляются при тесном взаимодействии структурных подразделений ДРЦОМД: акушерских и гинекологических отделений и амбулаторных кабинетов, образовательного центра, центра по поддержке грудного вскармливания, кабинета планирования семьи и других специализированных кабинетов, лаборатории (включая возможность гормонального и цитологического обследования), смежных специалистов (эндокринолога, невропатолога, психолога и т.д.).

Востребованность маммологической службы в ДРЦОМД оказалась настолько высокой (рис. 2), что количество обращений за несколько лет возросло более чем в 4 раза. В связи с этим в 2008 г. маммологический кабинет был трансформирован в амбулаторное маммологическое отделение с кабинетами УЗИ, маммографии, цитологической лабораторией.

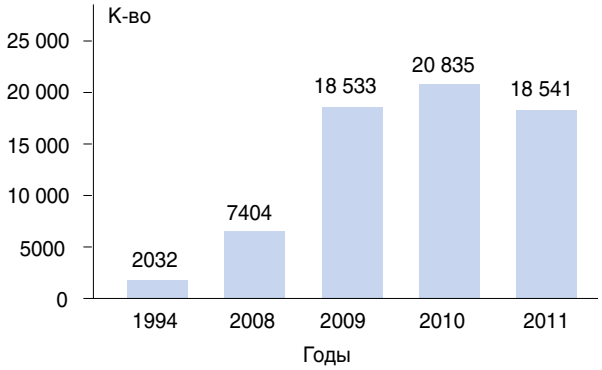


Рис. 2. Количество посещений маммолога-гинеколога в ДРЦОМД

С 2010 г. в нашей клинике внедрена скрининговая маммография. Выявлено 11 случаев РМЖ на доклинической стадии (T1N0M0), при этом большинство (9) пациенток были в возрасте от 40 до 55 лет.

Следует отдельно сказать об особой группе риска – о пациентках с бесплодием. Поскольку в нашей клинике существует специализированное отделение диагностики и лечения бесплодного брака, на базе которого осуществлялось выполнение государственной программы по лечению женского бесплодия, то накоплен большой опыт наблюдения за этой группой пациенток. В ходе исследования, проведенного нами в ДНМУ и включавшего 1512 женщин, изучали состояние МЖ у пациенток с бесплодием. Патологические изменения МЖ у женщин с бесплодием были выявлены в 56,2% случаев, из них опухоли составили 1,4%: внутрипротоковая папиллома – 0,2%, фиброаденома – 0,8%, РМЖ – 0,4%. Остальные пациентки нуждались в качественной консультации гинеколога-эндокринолога, владеющего диагностикой состояния МЖ, так как в 43,1% случаев имели место ДЗМЖ; среди них дисплазия МЖ (мастопатия) составила 22,7%, галакторея – 11,3%, мастодиния – 9,1%.

Мы предлагаем следующие рекомендации по обследованию и диспансерному наблюдению пациенток с бесплодием с целью своевременной диагностики патологических изменений МЖ.

До начала лечения бесплодия необходимо тщательное обследование МЖ с использованием «тройного протокола»: клиническое обследование, УЗИ МЖ, маммография после 40 лет или по показаниям, цитологическое (гистологическое) исследование. Пациентки с узловыми изменениями должны быть обследованы совместно с онкологом. Вопрос о лечении бесплодия может быть решен только после морфологической верификации при участии онколога.

Во время обследования и лечения бесплодия необходимо проводить динамическое наблюдение за состоянием МЖ (клиническое обследование, УЗИ) в зависимости от исходных данных. В случае если МЖ без патологии или дисплазия легкой степени, обследование проводят каждые 6 мес; если дисплазия выраженная или средней степени, имеют место галакторея, мастодиния, наличие трех и более факторов риска – 1 раз в 3 мес.

Отдельно следует сказать о профилактике. Доказано, что в профилактике заболеваний МЖ грудное вскармливание играет основную роль. К факторам, оказывающим защитный эффект, относятся роды в возрасте 20-25 лет, кормление грудью, количество родов (более двух) с полноценной лактацией (Lord et al., 2008). Считается, что снижение риска РМЖ составляет 7% на каждые роды без учета эффекта лактации (McPherson K., Steel C.M., Dixon J.M., 2000). Риск РМЖ снижается на 5% с каждым дополнительным месяцем лактации (Tryggvadottir et al., 2001). При суммарной длительности грудного вскармливания 24 мес и больше защитный эффект наблюдался даже через 50 лет после последней лактации (Newcomb et al., 1999).

Кроме того, профилактика незапланированной беременности, популяризация современных и безопасных методов контрацепции имеют неоценимое значение как для сохранения репродуктивного здоровья женщины, так и в аспекте предупреждения развития заболеваний МЖ. Не менее важными являются лечение и профилактика гинекологической патологии, которые должны осуществляться согласно протоколам МЗ с учетом индивидуальных особенностей каждой пациентки и ее репродуктивных планов. В то же время профилактикой ДЗМЖ и онкозаболеваний является соблюдение принципов здорового образа жизни, отказ от курения, рациональное питание, дозированная физическая активность [14].

Список использованной литературы

1. Бондарь Г.В. Эпидемиология рака молочной железы в Донецкой области / Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанский, И.Е. Седаков // Медико-социальные проблемы семьи. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 12-15.
2. Чайка В.К. Ретроспективная оценка факторов риска возникновения заболеваний молочных желез / В.К. Чайка, С.А. Ласачко, А.А. Трегубенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 4-7.
3. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: МИА, 2001. – С. 556-574.
4. Ласачко С.А., Яшина Е.Г., Квашенко В.П. Клинический опыт применения внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы у пациенток с дисгормональными заболеваниями органов малого таза и молочных желез // Здоровье женщины. – 2007. – № 2 (30). – С. 151-157.
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы, сопровождающихся масталгией // Русский мед. журнал. – 2000. – Т. 8, № 18. – С. 768-771.
6. Колз А. Рак молочной железы: заболеваемость растет, выбор лечения ограничен // Точка зрения. – 2002. – Т. 19, № 4. – С. 1-8.
7. Серов В.Н., Ташева Т.Т., Прилепская В.Н. Диагностика заболеваний молочных желез // Гинекология. – 1999. – № 1. – С. 6-10.
8. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию. – М.: МИА, 2001. – 685 с.
9. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
10. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».
11. Наказ МОЗ України від 27.08.2010 р. № 728 «Про диспансеризацію населення».
12. Ласачко С.А., Гукова Д.Ю., Ганжий И.Ю., Кушниренко Д.А. Изучение осведомленности населения и медицинских работников о заболеваниях молочных желез и мерах профилактики // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 35-38.
13. Чайка В.К., Квашенко В.П. Современные направления амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии. – Донецк: ООО «Лебедь», 2003. – С. 141-153; 195-203.
14. Matthews C.E., Fowke J.H., Dai Q., Leon Bradlow H., Jin F., Shu X.O., Gao Y.T., Longcope C., Hebert J.R., Zheng W. Physical activity, body size, and estrogen metabolism in women. Cancer Causes Control (Netherlands) Jun 2004; 15 (5): 473-481.

Смещение внутриматочной спирали: причины и последствия

Внутриматочная спираль (ВМС) – популярный и достаточно эффективный метод предупреждения нежелательной беременности – предназначена для введения в полость матки. Создавая эффект присутствия инородного тела в полости матки, она препятствует проникновению сперматозоидов в просвет маточных труб, где, как правило, происходит оплодотворение. Если же слияние яйцеклетки и сперматозоида все же произошло, то при наличии спирали практически невозможно прикрепление оплодотворенной яйцеклетки к стенке матки. Иногда возникают случаи, когда после введения спирали происходит ее смещение, вследствие чего отсутствует гарантия ожидаемого контрацептивного эффекта. Смещение ВМС может быть осложнением, которое не требует каких-либо вмешательств. Зная, как оптимально справиться с ситуацией, сложившейся в этом случае, можно облегчить болевые ощущения и таким образом избежать ненужного удаления ВМС.

Предлагаем рассмотреть **клинический случай** пенетрации ВМС в миометрий у бессимптомной в настоящее время пациентки.

Женщина, 32 лет (из анамнеза: четыре беременности, трое родов), жаловалась на периодическую боль внизу живота с левой стороны. С целью контрацепции использует ВМС с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), которая была введена год назад, через 6 нед после родов. Ранее, до введения спирали, пациентка жаловалась на наличие обильных менструальных выделений, а в настоящее время отмечает минимальное кровотечение. В целом использованием ВМС пациентка довольна. Ей было проведено УЗИ органов малого таза. Согласно результатам УЗИ, спираль находится в нижнем маточном сегменте, при этом левым плечиком проникает в миометрий (рис. 1). Болевые ощущения у пациентки прошли спонтанно спустя 2 нед, и в настоящее время какие-либо симптомы отсутствуют.

Какие факторы риска существуют у этой женщины в отношении развития диспозиции ВМС? Каким образом необходимо решать сложившуюся проблему в данный момент?

ЛНГ-ВМС размещена в нижнем сегменте матки, и левое плечико спирали находится в миометрии. У пациентки отсутствуют очевидные факторы риска диспозиции ВМС, но с учетом

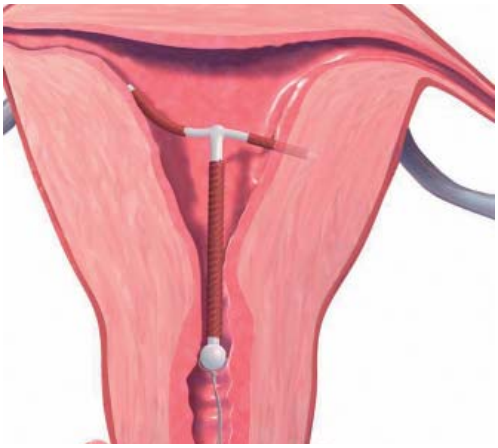


Рис. 1. Смещение ВМС в нижний маточный сегмент с пенетрацией левого плечика в миометрий (на примере медьсодержащей ВМС) (Craig Zuckerman for OBG Management, 2012, Vol. 24, N 8)

наличия обильных менструальных выделений до введения спирали, имеется подозрение на аденомиоз. Поскольку в настоящее время у пациентки с гормоносодержащей ВМС симптомы диспозиции отсутствуют, тактика ведения является выжидательной. В случае появления симптомов, ей должна быть предложена замена ВМС (или применение любой другой высокоэффективной формы контрацепции).

В настоящее время ВМС, являющиеся достаточно распространенной формой контроля над рождаемостью, используют 5,5% предохраняющихся женщин в США. При частом проведении УЗИ органов малого таза для оценки гинекологических жалоб выявление смещения ВМС стало все более распространенным явлением. Клиницисты часто оказываются перед дилеммой выбора оптимальной тактики при смещении ВМС, особенно при условии отсутствия симптомов (схема).

ВМС может быть смещена по-разному, наиболее опасным вариантом является перфорация стенок матки с потенциальной травмой кишечника.

Что собственно собой представляет диспозиция ВМС?

При правильном расположении ВМС находится у дна матки, с полностью расправленными и вытянутыми в стороны плечиками к маточным углам.

Схема. Алгоритм действий при подозрении на недиагностированную экспульсию/внутрибрюшное расположение ВМС

Вертикальная часть спирали должна располагаться вниз в полости тела матки в виде буквы «Т». Существует несколько видов смещения ВМС:

- спираль находится в нижнем сегменте полости матки или в цервикальном канале;
- ротация ВМС (рис. 2);
- спираль пенетрирована в миометрий (одно или оба плечика) (рис. 3);
- частичное выпадение (если ВМС находится в цервикальном канале, а основание выходит за пределы наружного зева);
- ВМС выходит за пределы серозной оболочки или полностью находится за пределами матки в брюшной полости (перфорация или частичная перфорация ВМС).

Если по результатам УЗИ введенная ВМС в полости матки не визуализируется, то следует провести рентгеновское исследование на предмет наличия перфорации.

Какие отрицательные последствия может иметь диспозиция ВМС?

Для многих женщин смещение ВМС может иметь минимальные отрицательные исходы или же совсем не оказывать вреда. Однако самое распространенное негативное последствие диспозиции ВМС – это более интенсивные кровянистые выделения при менструации или болезненные ощущения по сравнению с женщинами с правильно размещенной ВМС.

Bernacerraf et al. (2009) ретроспективно изучали истории болезни 167 женщин, использующих с целью контрацепции ВМС, у которых было проведено УЗИ. Авторы выявили, что у 28 (16,8%) обследованных лиц наблюдалось смещение ВМС. Из них 75% – жаловались на обильное кровотечение или боль по сравнению с 34,5% женщин с нормально расположенной ВМС ($p = 0,001$). Из 21 пациентки со смещением спирали и наличием симптомов 20 – сообщили об улучшении состояния после извлечения ВМС. В этом исследовании тип ВМС не уточнялся.

Braaten et al. (2011) в исследовании случай-контроль по изучению факторов риска и последствий смещенных ВМС, сравнивая женщин со смещенной и нормально расположенной спиралью, обнаружили высокую частоту наличия симптомов (кровотечение и боль) у лиц со смещенной ВМС. Это исследование включало женщин, использующих как медные ВМС, так и ЛНГ-ВМС.

Следует отметить, что поражение кишечника встречается в редких случаях. Самой редкой, хотя и наиболее серьезной формой смещения ВМС, является перфорация стенок матки и внутрибрюшное расположение спирали. Исследованиями доказано, что около 15% таких осложнений приводит к травме или повреждению окружающих органов, и в первую очередь кишечника. Лечение внутрибрюшного размещения ВМС обычно предполагает проведение

Рис. 2. Горизонтальная ротация медьсодержащей ВМС (Craig Zuckerman for OBG Management, 2012, Vol. 24, N 8)

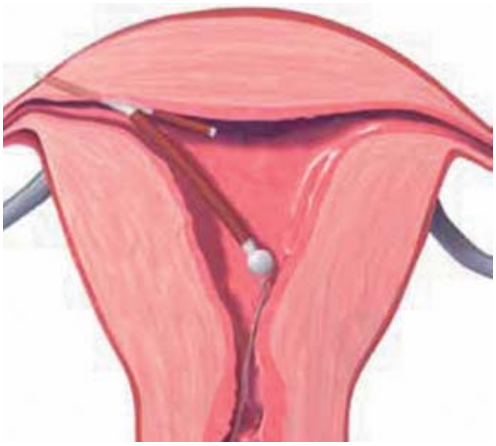


Рис. 3. Перфорация миометрия и серозной оболочки матки медьсодержащей ВМС (Craig Zuckerman for OBG Management, 2012, Vol. 24, N 8)

лапароскопии или лапаротомии с целью извлечения ВМС и исследования близлежащих структур.

Смещение ВМС, не сопровождающееся какими-либо симптомами, может привести к возникновению беременности, однако этот риск варьирует в зависимости от типа и расположения спирали.

Какова вероятность возникновения беременности при смещении ВМС?

Среди бессимптомных пациенток с диспозицией спирали главная проблема заключается в том, может ли смещенная ВМС представлять повышенный риск возникновения беременности. Хотя данные по этому вопросу ограничены, имеющиеся источники свидетельствуют, что смещенные, в частности цервикально расположенные, медные ВМС могут представлять повышенный риск возникновения беременности.

При проспективной оценке случаев маточной беременности с наличием спирали M.M. Inal et al. (2005) выявили высокую частоту интрацервикального расположения ВМС среди беременных. Вероятность возникновения беременности при интрацервикальном расположении ВМС составляла 13,93%. Кроме того, результаты исследования случай-контроль, в котором 318 беременных с ВМС CuT380A сравнивали с контрольной группой из 300 участниц, также использующих ВМС CuT380A, свидетельствуют, что среди случаев возникновения беременности у 64% исследуемых имелась диспозиция ВМС по сравнению с 11% среди небеременных женщин контрольной группы ($p < 0,05$).

Что же возникает первым: беременность или смещение ВМС? Ни в одном из этих исследований не удалось выяснить – или низкое размещение ВМС приводит к повышению риска беременности, или же беременность сама по себе вызывает диспозицию ВМС. Также неизвестно, связаны ли другие виды смещения, такие как расположение плечика ВМС в миометрии, с повышенным риском возникновения беременности. И наконец, при отсутствии проспективных исследований среди женщин с правильно расположенными ВМС, которые позволили бы оценить вероятность возникновения беременности в зависимости от положения спирали, нет никаких данных об абсолютном риске беременности при смещенной ВМС. Тем не менее минимальная вероятность все-таки существует.

Как известно, различные типы ВМС действуют по-разному. ЛНГ-ВМС не сопряжена с таким же риском возникновения беременности, как и медная ВМС при смещении. ЛНГ-ВМС предотвращает беременность в первую очередь путем гормонального воздействия на цервикальную слизь и эндометрий. Вероятно, локального эффекта левоноргестрела достаточно для контрацепции, даже если спираль находится не в дне матки, а расположена хотя бы в ее полости. Данная гипотеза подтверждается результатами рандомизированных клинических исследований, в которых ученые сравнили эффективность интрацервикально расположенной спирали, которая выделяет такую же дозу левоноргестрела, как и ЛНГ-ВМС, размещенная у дна матки. В исследовании O. Tangtonpet et al. (2003) продемонстрировано отсутствие различий в вероятности возникновения беременности у женщин с интрацервикально и правильно расположенной ВМС.

Беспокойство врачей также может быть вызвано смещенной вниз ВМС, которая представляет риск экспульсии. Два небольших исследования C.A. Petta et al. (1996) и J. Morales-Rosello et al. (2005) показали, что ВМС, расположенные более чем на 3 мм ниже дна матки, могут представлять повышенный риск экспульсии, хотя большинство смещенных вниз ВМС остаются на прежнем месте. Удаление и замена смещенных вниз ВМС с целью предотвращения выпадения может в конечном итоге привести к большому числу ненужных извлечений. Кроме того, исследования показали, что не все смещенные вниз ВМС остаются в таком положении. На самом деле подавляющее большинство ВМС, которые сместились вниз, вскоре (в течение 3 мес) после введения занимают правильную позицию у дна матки.

Методы поиска «пропавшей» спирали включают поиск нитей ВМС, проведение УЗИ, рентгеновского исследования.

Удаление смещенной ВМС необходимо при наличии кровотечения или болевых ощущений. После этого пациентке следует предложить другой высокоэффективный метод контрацепции.

Возможно ли избежать диспозиции ВМС?

Сведений о возможных профилактических мерах по предупреждению возникновения диспозиции ВМС пока не существует. Факторы риска, касающиеся смещения ВМС, были рассмотрены J. Zhang et al. (1993), M. Fermer et al. (2003). Эти авторы обнаружили, что при подозрении на аденомиоз повышается риск диспозиции ВМС, а вагинальные роды в прошлом являлись защитным фактором в возникновении данного осложнения. Исследователи также обнаружили, что пациентки без медицинской страховки были подвержены повышенному риску смещения спирали. По их предположению, это могло быть связано с повышенной частотой введения ВМС данному контингенту практикантами. Действительно, другими исследованиями установлено, что такие осложнения, как неудачное введение и раннее удаление ВМС в связи с болью или кровотечением, связаны с их введением менее опытными специалистами. Более квалифицированный персонал в дальнейшем продемонстрировал меньшее число случаев смещения ВМС. Увеличение количества практических занятий по введению ВМС может снизить риск диспозиции, в то же время теоретическое обучение также весьма необходимо.

Несмотря на то, что некоторые женщины могут быть подвержены более высокому риску смещения ВМС, это не означает, что введение спирали таким лицам противопоказано.

Перед введением ВМС целесообразно проведение УЗИ и оценка его результатов в случаях:

- трудностей предыдущего введения;
- ожирения, исключающего точную оценку расположения матки;
- подозрения на аномалии развития полости матки.

Интеграция данных и опыта

Наиболее высоким риском возникновения беременности может оказаться ненужное удаление ВМС. В недавнем исследовании случай-контроль (Braaten et al., 2011) по данным УЗИ сравнили 182 женщины с диспозицией ВМС с таким же количеством лиц с правильным расположением ВМС. Важным результатом этого исследования стало то, что женщины с изначальным определением смещенных ВМС были подвержены высокому риску наступления беременности в последующие два года. Беременность не наступала у пациенток с диспозицией ВМС, которые не подвергались каким-либо вмешательствам. Пожалуй, более высокий уровень наступления беременности был связан с частым удалением спирали (примерно две трети смещенных ВМС были удалены), без замены любым другим высокоэффективным методом контрацепции.

Необходимо отметить, что в то время как выводы из предыдущих исследований свидетельствуют о небольшом повышении риска возникновения беременности у пациенток с диспозицией медных ВМС, не подвергающихся вмешательствам, по сравнению с правильно размещенными спиралями, данное исследование показывает, что реальный риск наступления беременности с удалением ВМС и использованием менее эффективных методов контрацепции значительно выше.

Клиницисты должны осознавать указанный риск до удаления смещенных ВМС и пытаться заменить удаленную спираль другой высокоэффективной формой контрацепции, например новой ВМС, подкожным имплантатом или стерилизацией.

У бессимптомной пациентки выжидательная тактика является более предпочтительной, чем удаление ВМС.

Рекомендации

Тактика ведения пациентки со смещенной ВМС может быть клинически сложной. Учитывая имеющиеся данные, мы предлагаем следующее:

- при наличии симптомов, которые могут быть связаны со смещением ВМС (кровотечение или боль), спираль должна быть удалена, а женщине нужно немедленно предложить замену ВМС или другую форму высокоэффективной контрацепции. У многих женщин наблюдается исчезновение симптомов, если смещенную спираль сменить на правильно введенную;
- бессимптомные пациентки с диспозицией ЛНГ-ВМС, которая остается в полости матки, подлежат наблюдению. При желании им можно предложить замену;
- женщины, у которых отсутствуют симптомы, с диспозицией медных ВМС должны быть проинформированы о более высоком риске возникновения беременности по сравнению с правильно расположенной ВМС. Степень риска не так легко определить, но он однозначно ниже, чем риск беременности, связанный с большинством методов контрацепции короткого действия. Женщина должна получить консультацию по замене или удалению ВМС и немедленному назначениию другой формы высокоэффективной контрацепции. При этом и врач, и пациентка также могут выбрать выжидательную тактику, если применение другого метода эффективной контрацепции не представляется возможным.

По материалам K.P. Braaten, A.B. Goldberg Malpositioned IUDs: When you should intervene (and when you should not) OBG Management 2012, Vol. 24, No. 8, P. 39-46

Обзор подготовила Инна Субботина

Антифосфолипидный синдром и невынашивание беременности

А.Н. Рыбалка, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии; Я.А. Егорова
ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»

Антифосфолипидный синдром (АФС) впервые описан в 1986 г. английскими учеными [5, 7, 10, 13, 15, 24, 38]. Истинная его распространенность в популяции до сих пор не известна. Частота выявления аутоантител в сыворотке здоровых людей варьирует от 0 до 14%, в среднем составляет 2-4% и повышается у лиц с воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, а также со злокачественными новообразованиями [5, 7, 10, 13, 15, 24, 35].

АФС относится к аутоиммунным заболеваниям и клинически проявляется тромбозами или повышенным свертыванием крови во всяких сосудах – от мелких до крупных. Это артерии и вены любого органа, а также (редко) самый крупный сосуд организма – аорта. Из-за возможности развития тромбоза сосуда любого органа клиническая симптоматика очень разнообразна. По правилам диагностики, принятым в международной практике, диагноз АФС устанавливается при развитии двух клинических проявлений. Первое из них – это тромбоз, артериальный или венозный, который обязательно должен быть подтвержден специальными методами исследования. Вторым кардинальным признаком АФС являются повторные случаи потери беременности. На ранних сроках – это выкидыши, на более поздних – внутриутробная гибель плода. Подобная акушерская патология может встречаться при различных заболеваниях – как инфекционных, так и воспалительных. Важно подчеркнуть, что акушерская патология, связанная с АФС, имеет свои особенности. Характерным для АФС является один или более случаев внутриутробной гибели нормального плода после 10 нед беременности, а также три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 нед беременности. Исключение составляют анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения [5, 7, 10, 13, 15, 24] .

Типичным также считается один или более случаев преждевременных родов нормального плода до 34 нед беременности из-за выраженной преэклампсии или эклампсии с повышением артериального давления и выявлением белка в общем анализе мочи. Однако и при характерных клинических проявлениях диагноз обязательно должен быть подтвержден обнаружением в крови антифосфолипидных антител (АФА) [3, 14, 22, 37]. Акушерская патология также является следствием тромбозов сосудов плаценты. Распознавание АФС позволило объяснить многие случаи так называемой тромботической болезни.

Цель исследования состояла в изучении тенденций и взглядов ведущих мировых ученых по проблеме АФС в акушерстве и его роли в невынашивании беременности.

Материалы и методы исследования

Изучены последние данные мировой специальной литературы о влиянии АФС на возникновение невынашивания беременности.

Проведены аналитические, клинические, статистические исследования.

Результаты исследований и их обсуждение

Согласно определению ВОЗ, выкидышем является изгнание или извлечение из материнского организма эмбриона или плода массой тела до 500 г. Частота самопроизвольного прерывания беременности составляет около 15-20% от общего числа всех выявленных беременностей. На ранних сроках (6-8 нед) гестации происходит 40-80% от всех самопроизвольных выкидышей, и женщина может даже и не предполагать, что у нее была беременность. Чем больше срок беременности, тем значительнее снижается частота самопроизвольных прерываний беременности. Если у женщины происходит подряд три самопроизвольных выкидыша, то ставят диагноз «привычное невынашивание беременности». Частота этой

патологии в среднем составляет 1 выкидыш на 300 беременностей. Прерывание беременности и выскабливание матки в дальнейшем становится причиной развития тяжелых воспалительных заболеваний половых органов, спаечного процесса, патологии матки и труб, привычного невынашивания беременности и бесплодия [2, 6, 19, 28, 31].

Причин невынашивания беременности много, к ним относят: генетические факторы; инфекции, передающиеся половым путем; эндокринные нарушения; иммунные факторы; врожденные и приобретенные заболевания матки (миома, аномалии развития). В клинической практике у 45-50% женщин не удается установить истинную причину, из-за которой произошло самопроизвольное прерывание беременности [4, 8, 11, 17, 27, 33].

Обследование пациенток должно быть комплексным и включать все современные клинические, инструментальные и лабораторные методы. При обследовании уточняют наличие или отсутствие наследственных, онкологических, соматических, нейроэндокринных, воспалительных заболеваний. Изучают особенности менструальной и репродуктивной функций (аборты, роды, самопроизвольные выкидыши, в т.ч. осложненные), другие гинекологические заболевания и оперативные вмешательства, которые имели место раньше. Клинически выполняют осмотр, оценку состояния кожных покровов, степень обменных нарушений, определяют состояние наружных и внутренних половых органов. Функциональное состояние яичников, наличие или отсутствие овуляции анализируют по тестам функциональной диагностики (данные ректальной температуры, показатели менструального календаря) [7, 17, 20, 26, 29].

Инструментальное исследование включает гистеросальпингографию, которая производится на 17-23-й день менструального цикла и позволяет исключить пороки развития матки, внутриматочные синехии и другую внутриматочную патологию. С помощью УЗИ оценивают состояние яичников, наличие кист, миомы матки, эндометриоза. В зависимости от полученных результатов выполняют гистероскопию или диагностическую лапароскопию [10, 19, 28, 34, 37].

При исследовании на инфекции проводят микроскопическое изучение мазков из мочеиспускательного канала, канала шейки матки и влагалища, ПЦР-диагностику, бактериологическое исследование содержимого канала шейки матки, обследование на вирусоносительство [1, 9, 15, 21, 34, 38].

Гормональное исследование выполняют на 5-7-й день менструального цикла. При этом определяют содержание таких гормонов, как пролактин, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, тестостерон, кортизол, дегидроэпиандростерон, 17-оксипрогестерон, прогестерон. Оценивают также функцию коры надпочечников с помощью пробы с дексаметазоном [5, 10, 13, 19, 24, 30].

Немаловажным является обследование супруга пациентки, уточнение наличия перенесенных ранее или имеющихся в настоящее время заболеваний различных органов и систем, анализ спермы, обследование на инфекции. После проведенного обследования в зависимости от выявленных факторов невынашивания беременности намечают комплекс соответствующих лечебных мероприятий [1, 14, 16, 23, 25, 36].

Следует отметить, что даже после такого тщательного обследования может сохраняться бесплодие и привычное невынашивание беременности. В таком случае необходимо проведение исследования на наличие аутоиммунной патологии у женщины, поскольку одна из причин репродуктивных потерь – нарушения иммунных механизмов, обеспечивающих нормальное оплодотворение яйцеклетки, имплантацию и плацентацию, инвазию трофобласта и дальнейшее прогрессирование беременности. Эти причины – результат отклонений в иммунных реакциях организма женщины на зародыш и плод, который является для матери наполовину чужеродным организмом [8, 11, 14, 24, 29, 35].

При изучении роли иммунопатологических процессов в патогенезе привычного невынашивания беременности особое значение приобретает исследование влияния аутоиммунных реакций (образование антител к некоторым собственным фосфолипидам) на процессы имплантации, роста, развития эмбриона и плода, течение беременности и исход родов [2, 13, 16, 27, 34]. Являясь универсальными компонентами клеточных мембран и митохондрий, фосфолипиды принимают участие в формировании цитолеммы тромбоцитов, эритроцитов, эндотелия сосудов, клеток нервной ткани. Подобное широкое распространение фосфолипидов определяет системный характер клинических проявлений при АФС, который занимает лидирующее положение в проблеме привычного невынашивания по значимости и по частоте (27-42%) встречаемости [4, 8, 11, 17, 27, 32].

АФС относится к числу наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины и рассматривается как уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии. Многие авторы считают АФС одной из основных причин невынашивания беременности и антенатальной гибели плода [1, 9, 15, 21, 33, 36].

АФС представляет собой клинико-лабораторный синдром, который характеризуется артериальными или венозными тромбозами/тромбоэмболиями и/или повторной потерей плода. Такое состояние обусловлено наличием антител к определенным белкам плазмы, которые во многих случаях находятся в связи с фосфолипидами [9, 15, 21, 28, 34].

Для беременных с наличием АФА характерно осложненное течение беременности: длительная угроза ее прерывания, развитие хронической

плацентарной недостаточности, поздний гестоз, анемии, высокий риск перинатальной заболеваемости и смертности [5, 10, 13, 24, 30, 35].

АФА представляют собой семейство антител (волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину), реагирующих с антигенными детерминантами анионных и нейтральных фосфолипидов, а также с комплексными эпитопами, которые образуются в результате взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. Синтез этих антител ассоциируется с развитием своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические и другие нарушения [3, 14, 22, 28, 31].

Частота гибели эмбриона, плода без лечения у женщин с АФС составляет 80-95%. АФС, сочетаясь с другими нарушениями, осложняет их течение и может стать основным фактором, определяющим исход беременности [5, 10, 13, 15, 24, 30, 35].

В ходе исследований доказана роль АФА в патогенезе неразвивающейся беременности, задержки внутриутробного развития плода вплоть до антенатальной гибели во II и III триместрах. В литературе дискутируется патогенетическая роль АФА при раннем развитии гестоза, особенно преэклампсии, HELLP-синдрома [7, 14, 25, 30, 34]. Во всех указанных случаях предвестником осложнений является развитие хронической формы ДВС-синдрома. На ранних сроках беременности отмечается повышение функциональной активности тромбоцитов, снижаются белковосинтезирующая и гормональная функции плаценты. При отсутствии адекватной терапии присоединяется гиперкоагуляция в плазменном звене гемостаза, возникают тромбозы в микроциркуляторном русле, развиваются плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия и нередко гибель плода вследствие острого нарушения кровообращения в сосудах плаценты [4, 8, 17, 27, 33]. В I триместре беременности обсуждается роль прямого повреждающего воздействия АФА на ткань трофобласта с последующим спонтанным прерыванием беременности. АФА ингибируют синтез сосудистого кофактора тромбомодулина, которым богаты ворсины хориона, что неблагоприятно сказывается на формировании плаценты. С учетом осложненного течения беременности, послеродового периода, повышения риска антенатальных и перинатальных потерь у женщин, страдающих АФС, чрезвычайно важной представляется проблема обследования данного контингента больных вне беременности, а также своевременная диагностика и коррекция гемостазиологических, метаболических и иммунных нарушений, динамический контроль на протяжении всей беременности и послеродового периода.

У 0-3% небеременных женщин и у 2-4% беременных обнаруживают антикардиолипиновые антитела в низких титрах. При обследовании беременных, у которых в анамнезе имеется один выкидыш неясной этиологии на ранних сроках, антикардиолипиновые антитела в низких титрах обнаруживаются у 4-5% из них. У лиц с тремя и более самопроизвольными выкидышами в анамнезе средние или высокие титры антикардиолипиновых антител выявляют в 5-20% случаев, а волчаночный антикоагулянт – в 5-10% [1, 4, 19, 22, 30].

АФС, обнаруженный на фоне любого заболевания (чаще аутоиммунного), является вторичным; если признаки какого-либо заболевания отсутствуют – первичным. Вместе с тем клинически и лабораторно первичный и вторичный АФС похожи.

Быстрый прогресс в изучении АФС во многом связан с разработкой стандартизованных чувствительных и специфических методов определения АФА, выявляемых с помощью иммунофлюоресцентного метода с использованием иммобилизованного на твердой фазе кардиолипина, реже – других фосфолипидов и антител. Антитела, способные *in vitro* ингибировать фосфолипидзависимые коагуляционные реакции и обнаруживаемые с помощью функциональных тестов, получили название волчаночного антикоагулянта [5, 17, 29, 30, 34].

Пациенток с первичным АФС, проявляющимся акушерской патологией, выделяют в отдельную группу, что связано как со значимостью проблемы, так и с особенностями тактики ведения беременности.

Нарушения могут проявляться на всех сроках беременности. Начало заболевания обусловлено моментом контакта крови матери, которая содержит АФА, и плода. Это происходит к 21-м суткам оплодотворения, когда ворсины трофобласта достаточно васкуляризированы и формируется межворсинчатое пространство.

В эндометрии при подготовке к имплантации под влиянием прогестерона происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена, тканевого фактора и снижение факторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеиназ матрикса вазоконстриктора эндотелина. Эти механизмы регуляции гемостатического гомеостаза предотвращают образование геморрагии при инвазии трофобласта [8, 11, 16, 24, 29, 33].

Повреждающее действие АФА:

- АФА повышают выделение ингибитора активатора плазминогена и тканевого фактора, усиливают протромботические механизмы и нарушают синхронность процессов фибринообразования и фибринолиза, что может привести к дефектам имплантации;
- ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта;

- нарушают инвазию трофобласта в спиральные артерии;
- подавляют продукцию хорионического гонадотропина;
- непосредственно влияют на продукцию гормонов эмбриона и плода;
- могут изменять поверхностные характеристики предимплантационного эмбриона, что нарушает его адгезивность;
- снижают уровень интерлейкина 3, являющегося активным фактором роста трофобласта, способствуя имплантации и развитию плаценты.

По мере прогрессирования беременности на фоне АФС риск возникновения тромбов повышается. В патологические процессы также вовлекается эндотелий. Его повреждение при АФС доказано у взрослых, однако имеются предположения, что подобные изменения возникают и в фетоплацентарном комплексе и вызывают выраженные микротромботические, гипоксические и воспалительные повреждения в тканях плаценты и незрелых тканях плода. Во время беременности функционирует система трех эндотелиальных поверхностей: фетоплацентарный эндотелий, эндотелий сосудов матки и эндотелий трофобласта, который выстилает межворсинчатое пространство. Таким образом, мы видим, что антифосфолипидные антитела повреждают главные органы и системы, участвующие в вынашивании беременности [9, 19, 15, 21, 34, 38].

Выводы

1. Все женщины с привычным невынашиванием, бесплодием, отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом, угрозой прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточностью должны обследоваться на наличие АФА для более эффективного лечения сопутствующей патологии.

2. Необходимо динамическое наблюдение пациенток во время беременности, контроль за клинико-лабораторными показателями, внутриутробным состоянием плода и фетоплацентарной системы для своевременной профилактики или лечения АФС.

Список использованной литературы

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Новикова С.Д. // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 4. – С. 47-53.
2. Кирющенков П.А. Принципы подготовки к беременности женщин с синдромом привычной потери беременности в I триместре // Consilium Medicum. – 2005. – Vol. 7. – № 7. – P. 566-568.
3. Кирющенков П.А., Белоусов Д.М. Ультразвуковая оценка роли «маточного фактора» и особенностей предгестационной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности I триместра // Проблемы беременности. – 2007. – Т. 5, № 13. – С.19-25.
4. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. – М.: Медицина, 2003.
5. Клюквина Н.Г. Современные принципы лечения АФС // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 22. – С. 15-20.

Беспроводная фетальная технология уже в Украине!

Heaco medical technology

- Автоматический анализ по Фишеру
- Мониторинг на большем дисплее с устанавливаемыми тревогами
- Печать протокола исследования и КТГ на обычном принтере
- Большой архив данных

Эксклюзивное сопровождение на территории Украины медицинского оборудования «HEACO» (Британия) ООО «ЗДРАВО»

Киев, ул. Почайнинская, 70, офис 2
тел. (044) 377-52-87
www.heaco.com.ua

6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии // Русский медицинский журнал. Спецвыпуск. – 2006. – С. 2-10.

7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триада-Х, 2003. – 904 с.

8. Насонов Е.Л., Стоянович Л.З. и др. Тромбоэмболия легочной артерии. – Мн.: ООО «Белпринт», 2004. – 128 с.

9. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтерра, 2004. – 440 с.

10. Насонов Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома // Тер. архив. – 2003. – № 5. – С. 83-87.

11. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром в неврологии // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 1. – С. 102-107.

12. Решетняк Т.М. Современные аспекты лечения антиосфолипидного синдрома // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 25-29.

13. Решетняк Т.М., Широкова И.Е., Кондратьева Д.В. и др. Варфарин в комплексной терапии антифосфолипидного синдрома: предварительные результаты // Научно-практическая ревматология. – 2003. – С. 37-41.

14. Сидельникова В.М. Эндокринология и беременность в норме и при патологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 351 с.

15. Сенчук А.Я., Венцковский Б.М. Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии. – К., 2003. – С. 113-122.

16. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 447 с.

17. Сидельникова В.М., Кирющенков П.А. Гемостаз и беременность. – М.: Триада Х, 2004. – 206 с.

18. Aherson R.A., Cervera R., de Groot P. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): International consensus statement on classifacation criteria and treatment guidelanes. Lupus 2003. – P. 530-544.

19. Alarcon - Segovia D., Boffa M.C., Branch W. et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. Lupus 2003; 12: 499-503.

20. Brey R.L., Chapman J., Levine S.R. et al. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. Lupus 2003; 12: 508-513.

21. Berman B.L., Schur P.H., Kaplan A.A. Prognosis and therapy of the antiphospholipid antibody syndrome. – 2004. – P. 288-289.

22. Crowther M.A., Ginsberg J.S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. New Engl J Med. 2003. – P. 1133-1138.

23. Dongen C.J., Vink R., Hutten B.A. et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first events. A metaanalysis. Arch Intern Med. – 2003. – P. 1285-1293.

24. Erkan D., Cervra R., Asherson R.A. Catastrophic antiphospholipid syndrome; where do we stand // Arthritis Rheum. – 2003. – P. 320-327.

25. Finazzi G. The epidemiology of the antiphospholipid syndrome: who is at risk? // Curr Epidemiol Report. – 2001. – P. 271-278.

26. Hanly J.G. Antiphospholipid antibody syndrome // CMAJ. – 2004. – N 24. – P. 168-181.

27. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J.L. American Heart Association / American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. Circulation. – 2003. – P. 1692-1711.

28. Miyakis S. et al. Therapy of the antiphospholipid antibody syndrome // J. Thromb. Haemost. – 2006. – N 4. – P. 295-306.

29. Meroni P.L., Moia M., Derksen RHWM et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for second prophylaxis // Lupus. – 2003. – P. 504-507.

30. Petri M. Evidence – based management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome // Curr Rheumatol Report. – 2003. – P. 370-373.

31. Ruffati A., Favaro M., Tonello M. et al. Approaches to prevention of thrombosis in the antiphospholipid syndrome // Lupus. – 2004. – N 14. – P. 120-128.

32. Rubenstein E., Arkfeld D.G., Metyas S. et al. Antiphospholipid syndrome: hopes, trials, and tribulations // J. Rheumatol. – 2006. – V. 33 (2). – P. 355-357.

33. Roubey R.A.S. New approaches to prevention of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: hopes, trials, and tribulations // Arthritis Rheum. – 2003. – P. 304-308.

34. Sandercock P., Gubitz G., Foley P., Counsell C. Aantiplatelet therapy for acute ischemic stroke // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – P. 889-893.

35. Shulman S. Care of patients receiving longterm anticoagulant therapy // New Engl J Med. – 2003. – P. 349: 675-683.

36. Tanne D., Levine S.R., Kittner S.J. Epidemiology of antiphospholipid antibodies and vascular disease. Clinical Approaches to Antiphospholipid Antibodies. Ed. SR Levine, R.L. Brey. Butterworth Heineman (Boston). – 2000. – P. 1-18.

37. Wajed J., Ahmad Y., Durrington P.N., Bruce I.N. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factor management // Rheumatology. – 2004. – P. 7-12.

Антифосфоліпідний синдром і невиношування вагітності

А.Н. Рибалка, Я.А. Єгорова

Наведено спостереження авторів з ранньої діагностики антифосфоліпідного синдрому у жінок з невиношуванням вагітності, відновлення репродуктивної функції. Проаналізовано останні дані нових підходів до ранньої діагностики, профілактики і терапії антифосфоліпідного синдрому, що представляють сучасний погляд на цю патологію як причину невиношування вагітності.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, невиношування вагітності.

Antiphospholipid syndrome as the cause of miscarriage

A.N. Rybalka, Y.A. Egorova

These authors review on early diagnosis antiphospholipid syndrome in women with miscarriage pregnancy, restore reproductive function of women. Analysis of recent data for new approaches to the early diagnosis, prevention and therapy of antiphospholipid syndrome presenting modern view of this pathology as a cause of miscarriage.

Key words: antiphospholipid syndrome, miscarriage pregnancy, early diagnosis.

Послеродовая артериальная гипертензия и преэклампсия

Предлагаем вашему вниманию обзор статьи одного из ведущих специалистов отделения акушерства и гинекологии университета Цинциннати (США) Baha M. Sibai, касающийся особенностей диагностики и тактики ведения пациенток с послеродовой артериальной гипертензией (АГ).

Гипертензивные расстройства при беременности являются одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности, особенно в странах с низким уровнем экономического развития. АГ может быть диагностирована до, в период беременности, а также в послеродовом периоде. Послеродовая АГ может развиться на фоне гестационной АГ, преэклампсии или АГ, существовавшей до беременности (хроническая АГ). Иногда в послеродовом периоде диагностируется вторичная (симптоматическая) АГ *de novo*.

В течение последнего десятилетия проведены крупномасштабные исследования в отношении заболеваемости, факторов риска, патогенеза, прогноза, профилактики и лечения АГ беременных и преэклампсии. Однако пациентки, обращавшиеся за медицинской помощью повторно с АГ и преэклампсией уже в послеродовом периоде, не входили в эти исследования. Кроме того, имеющиеся в литературе результаты научных исследований касаются в основном ведения беременных с АГ в антенатальном и перипартальном периодах. Вместе с тем у некоторых пациенток в позднем послеродовом периоде может развиться эклампсия, гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и уменьшения количества тромбоцитов (HELLP-синдром [hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count]). Таким образом, в настоящее время имеется недостаточно данных относительно оценки, лечения и возможных осложнений у женщин, повторно госпитализированных с диагнозом послеродовой АГ.

Эпидемиология

Фактически точное количество случаев послеродовой АГ трудно установить. Практика показывает, что большинство женщин до момента визита к врачу (через 6 нед после родов) не измеряет у себя уровень артериального давления (АД). В результате этого в исследованиях отсутствуют данные о пациентках с мягкой АГ, которая, как правило, является бессимптомной. Кроме того, женщин после родов с повышенным АД в сочетании с такими симптомами, как головная боль или нарушение зрения, часто направляют в отделение неотложной помощи. В этом случае, если они не будут в дальнейшем госпитализированы, им не выставляется диагноз АГ.

Исследования, проводимые с участием пациенток с послеродовой АГ, как правило, базируются на ограниченном количестве данных медицинских учреждений, которые специализируются на стационарном лечении женщин в послеродовом периоде (2-6 дней с момента родов). В ряде случаев сообщается о повторной госпитализации уже родивших женщин вследствие развития у них преэклампсии, эклампсии, тяжелой АГ или связанных с этим осложнений. Распространенность развившейся после родов АГ или преэклампсии колеблется в пределах 0,3-27,5%.

Этиология и дифференциальный диагноз

Этиология и различные состояния, проявляющиеся послеродовой АГ, представлены в таблице. Точный диагноз может быть поставлен на основе клинических и лабораторных исследований, а также по результатам ответа на лечение повышенного АД. Ассоциированная с АГ преэклампсия (диагностированная первично или существовавшая до родов) является наиболее распространенным состоянием. В то же время следует помнить, что повышенное АД может быть проявлением других опасных для жизни заболеваний, таких как феохромоцитома и нарушение мозгового кровообращения.

Впервые возникшая послеродовая АГ и преэклампсия

Нормальная беременность характеризуется увеличением объема плазмы крови в сочетании с задержкой натрия и воды в интерстициальной ткани. В большей мере эти изменения выражены у женщин с многоплодной беременностью. Кроме того, многие пациентки получают достаточно большой объем жидкости, введенной внутривенно, перед, во время и после родов. Инфузионная терапия является неотъемлемой частью проведения региональной аналгезии, анестезии и кесарева сечения. Следует отметить, что у определенной части женщин острое или постепенное увеличение объема внутрисосудистой жидкости, особенно в сочетании со сниженной функцией почек, может привести к состоянию объемной перегрузки и, как следствие – к гипертензивным расстройствам.

Некоторые лекарственные препараты, обладающие вазоконстриктивными свойствами, используются для уменьшения боли при разрывах промежности, при проведении эпизиотомии или кесарева сечения. Такие женщины, как правило, нуждаются в приеме высоких доз НПВС, таких как ибупрофен

Таблица. Этиология/дифференциальная диагностика послеродовой АГ

Этиология	Ключевые моменты, требующие внимания специалиста
Впервые возникшая АГ и преэклампсия	Развивается в первые 3-6 дней послеродового периода без головной боли
Перегрузка объемом	Большой объем инфузии, региональная аналгезия, постепенное увеличение объема внутрисосудистой жидкости
Лекарственные средства	Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), дериваты эрготамина
Ибупрофен, индометацин	Периферическая и церебральная вазоконстрикция, головная боль
Фенилпропаноламин, эфедрин	Периферическая и церебральная вазоконстрикция, головная боль
Эрготамин, эргоновин	Вазоконстрикция, головная боль, тошнота, рвота, судороги
Существующая АГ/преэклампсия	Существующая патология перед и в период родов
Поздно развившаяся эклампсия	Головная боль, нарушения зрения, судороги, отсутствие симптомов неврологического дефицита
HELLP-синдром	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, уменьшение количества тромбоцитов, повышение трансаминаз
Ранее существовавшая/ недиагностированная АГ	АГ, предшествовавшая беременности или диагностированная до 20 нед гестации
Ранее существовавшая патология почек	Протеинурия или гематурия, выявленная до 20 нед гестации
Гипертиреоидизм	Усиленное сердцебиение, тахикардия, повышенное потоотделение, сухость кожи, сердечная недостаточность
Первичный гиперальдостеронизм	Рефрактерная гипертензия, гипокалиемия, метаболический алкалоз
Феохромоцитома	Пароксизмальные гипертонические кризы, головная боль, боль в груди, гипергликемия
Стеноз почечной артерии	Резистентная гипертензия
Синдром преходящей церебральной вазоконстрикции	Эпизоды резкой, интенсивной головной боли, неврологический дефицит, зрительные нарушения
Церебральный венозный тромбоз/инсульт	Начинающиеся на 3-7-й день после родов внезапная или постепенная головная боль, судороги, неврологический дефицит
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитический уремический синдром	Гемолиз, тяжелая тромбоцитопения, неврологическая симптоматика, уровень трансаминаз в норме

или индометацин. В свою очередь прием этих лекарственных средств сопровождается сосудосуживающим эффектом, задержкой натрия и воды и может привести к развитию тяжелой АГ.

В ряде случаев пациентки с атонией матки получают частые инъекции алкалоидов спорыньи (эргометрин или метилэргоновин). Действие этих препаратов сопровождается артериальной вазоконстрикцией, обусловленной стимуляцией α-адренергических и серотониновых рецепторов, а также ингибированием высвобождения фактора релаксации, образующегося в эндотелии. На фоне приема этих препаратов и может развиться АГ, усугубиться течение уже существующей гипертензии, возникнуть спазм сосудов мозга и инсульт.

Сохраняющаяся или усугубляющаяся гипертензия и протеинурия у женщин с гестационной АГ/преэклампсией

Как правило, гипертензия беременных и протеинурия обычно проходят в течение первой недели после родов у большинства женщин с АГ или преэклампсией. Однако, существующие в литературе данные о точном времени исчезновения этих состояний весьма противоречивы. Разница в сроках в основном обусловлена особенностями популяционных исследований, тяжестью патологического процесса (легкая, тяжелая степень АГ; с присоединившейся преэклампсией; HELLP-синдром), длительностью наблюдений, различной тактикой ведения (агрессивная или выжидательная) и критериями для оценки АГ или протеинурии.

У пациенток с преэклампсией отмечается снижение АД в течение 48 ч, однако потом оно снова повышается в период между 3-6-м днем послеродового периода. В некоторых случаях общемозговые симптомы и/или ухудшение лабораторных показателей будут манифестировать в первое время после родов, обусловливая развитие эклампсии и/или HELLP-синдрома.

Сохраняющаяся или усугубляющаяся гипертензия у женщин с хронической АГ (существовавшей до беременности)

Пациентки, страдающие АГ, при наступлении беременности составляют группу повышенного риска усугубления тяжести заболевания и/или присоединения преэклампсии. Степень риска определяется тяжестью гипертензии, наличием

сопутствующих заболеваний (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, патология почек), применением антигипертензивных препаратов во время беременности.

Появление или усугубление АГ после родов может быть связано с недиагностированной эссенциальной гипертензией (у необследованных женщин до и на ранних сроках беременности); в связи с усилением тяжести АГ после родов и присоединением преэклампсии. В двух исследованиях, проведенных с участием пациенток с присоединившейся преэклампсией, ученые предположили, что в таких случаях характерно повышение систолического и диастолического АД на 3-6-й день после родов. Послеродовая гипертензия или преэклампсия может быть также вторичным состоянием как следствие ряда заболеваний (табл.).

Материнские осложнения

Материнские осложнения остаются одной из основных проблем современного акушерства и зависят от множества факторов: тяжести и этиологии АГ, состояния в настоящее время (наличие органной дисфункции), качества оказанной помощи и др. Потенциально опасные для жизни осложнения включают инфаркт мозга или кровоизлияние, застойную сердечную недостаточность или отек легких, почечную недостаточность. Материнские исходы, как правило, благоприятны у тех пациенток, у которых наблюдается только изолированная АГ или преэклампсия, и неблагоприятны – при наличии феохромоцитомы, инсульта, тромботической тромбоцитопенической пурпуры/гемолитического уремического синдрома. Кроме того, худший прогноз характерен для случаев с поздней диагностикой и неадекватным контролем стойкой тяжелой АГ.

Диагностика и лечение послеродовой АГ

Установление диагноза у пациенток с послеродовой гипертензией является поэтапным процессом и подразумевает междисциплинарный подход. Следовательно, ведение таких пациенток требует четко сформулированного плана действий, с учетом следующих показателей: факторов риска, имевших место до родов, времени развития АГ в связи с произошедшими родами, наличия соответствующих признаков/симптомов, результатов лабораторных/визуализирующих исследований, а также ответа на начальную терапию (схема).

Наиболее распространенными причинами стойкой АГ в 48-часовой период после родов являются гестационная АГ, преэклампсия или эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь), которая существовала до родов или развилась *de novo*. Стартовая терапия должна определяться в зависимости от анамнеза болезни, клинических данных, наличия или отсутствия сопутствующих симптомов, результатов лабораторных исследований (протеинурия, количество тромбоцитов, уровень печеночных ферментов, креатинина и электролитов) и ответа на гипотензивные препараты.

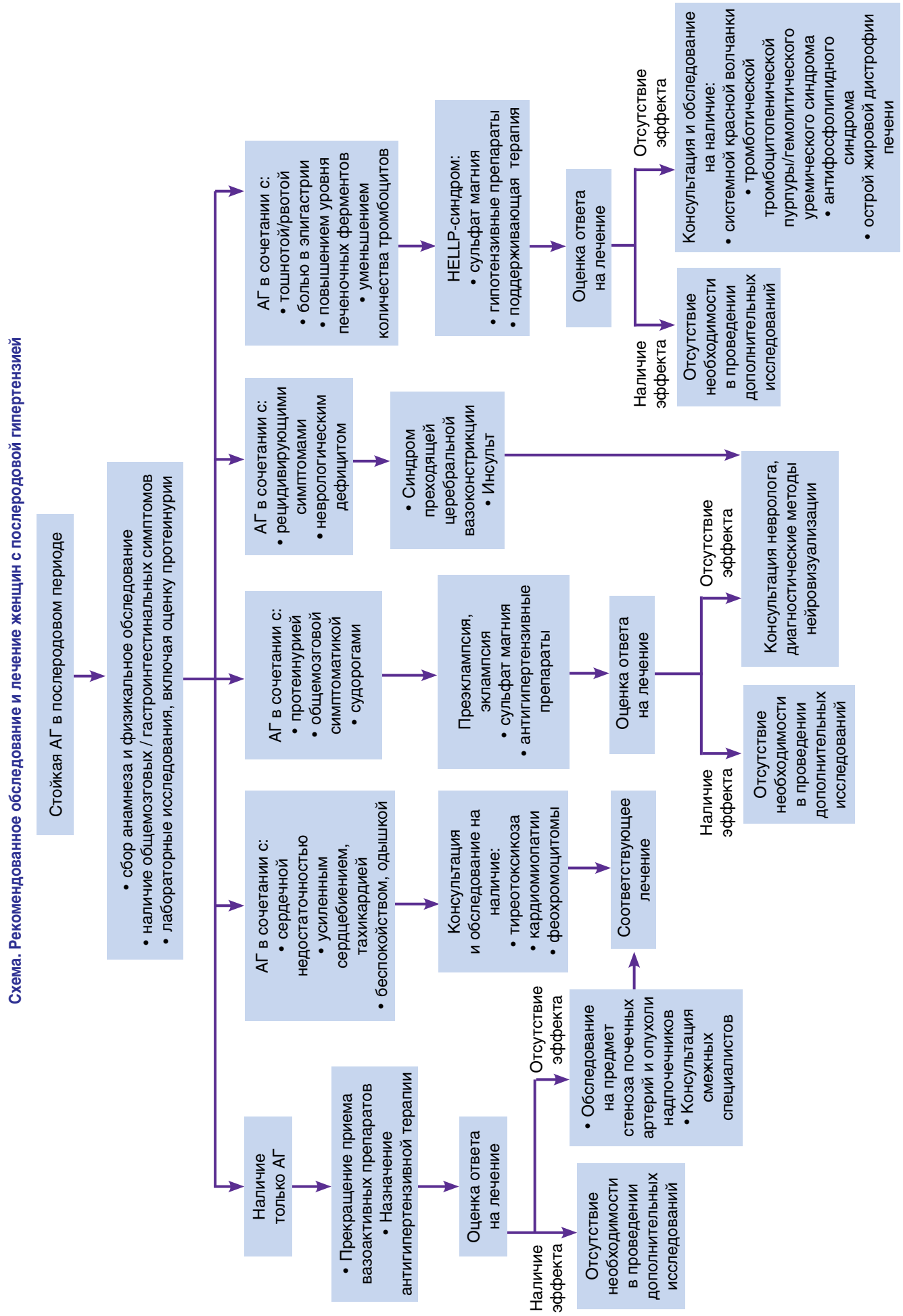
В ряде случаев в послеродовом периоде возникает необходимость назначения таких лекарственных средств, как ибупрофен, эргоновин, антиконгестанты. Частое использование этих препаратов или их применение в высоких дозах может усугубить существующую гипертензию или способствовать ее появлению. Прием вышеперечисленных препаратов также может сопровождаться общемозговыми симптомами, тошнотой и рвотой, о чем не всегда помнят многие врачи и консультанты. Именно поэтому у всех женщин с повышенным АД в послеродовом периоде необходимо пересмотреть проводимую терапию и отменить прием этих препаратов, если они были назначены. Последующая терапия включает контроль АД и постоянное наблюдение за пациенткой до купирования гипертензии и связанных с ней симптомов.

Если у больной с АГ отсутствуют общемозговые симптомы, не имеется протеинурии и лабораторные показатели в пределах нормы, следующим шагом является достижение оптимального контроля АД. Назначение гипотензивных препаратов рекомендуется в том случае, если наблюдается стойкое повышение систолического АД > 150 мм рт. ст. и/или диастолического АД > 100 мм рт. ст. В случае если отмечается постоянное повышение уровня систолического АД ≥ 160 мм рт. ст., а диастолического – ≥ 110 мм рт. ст., первоначально осуществляют болюсное внутривенное введение лабеталола или гидралазина. В дальнейшем назначают антигипертензивные препараты перорально для поддержания систолического АД на уровне < 150 мм рт. ст. и диастолического – < 100 мм рт. ст.

В настоящее время существуют различные антигипертензивные препараты для лечения послеродовой АГ. Так, при наличии гестационной АГ и преэклампсии рекомендован прием таблетированных форм нифедипина короткого действия (по 10-20 мг каждые 4-6 ч) или пролонгированного (по 10-30 мг каждые 12 ч). В качестве альтернативы, можно использовать лабеталол *per os* в дозе 200-400 мг каждые 8-12 ч. В сравнении с лабеталолом прием нифедипина сопровождается улучшением почечного кровотока, увеличением диуреза. Это делает его препаратом выбора, если причиной АГ в послеродовом периоде является перегрузка объемом жидкости (задержка натрия и воды).

В некоторых ситуациях требуется назначение других гипотензивных лекарственных средств других классов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые являются препаратом выбора у пациенток с сахарным диабетом, развившимся до беременности, или кардиомиопатией. Кроме того, у женщин с циркуляторной перегрузкой (гиперволемия) и у лиц

Схема. Рекомендованное обследование и лечение женщин с послеродовой гипертензией



с отеком легких необходимо введение тиазидных или петлевых диуретиков. В этом случае в схему лечения необходимо включить препараты калия.

Такие антигипертензивные средства, как метилдопа, гидрохлортиазид, фуросемид, каптоприл, пропранолол и эналаприл, не противопоказаны для женщин, кормящих грудью. Если уровень АД хорошо поддается контролю и нет других симптомов, пациенток выписывают из стационара и инструктируют о необходимости регулярного ежедневного измерения АД и ведения соответствующего дневника с последующим контролем во время визита медсестры через неделю. Гипотензивные лекарственные препараты отменяются в том случае, если нормальные показатели АД сохраняются по меньшей мере в течение 48 ч. Для окончательного принятия решения может понадобиться от одной до нескольких недель. Оба препарата – и нифедипин, и лабеталол – являются безопасными для приема в период кормлении грудью.

Если несмотря на использование максимальных доз антигипертензивных препаратов у пациентки сохраняется стойкая гипертензия, необходимо проведение дальнейшего обследования для исключения стеноза почечной артерии или первичного гиперальдостеронизма. У большинства женщин с гиперальдостеронизмом повышенный уровень прогестерона во время беременности сопровождается эффектом, аналогичным спиронолактону, что маскирует характерные проявления гиперальдостеронизма – гипокалиемию и гипертензию. А в послеродовом периоде концентрация прогестерона резко снижается, что способствует обострению АГ и снижению уровня калия в крови. Наличие гиперальдостеронизма следует предположить при наличии гипокалиемии (уровень калия в сыворотке крови < 3,0 ммоль/л) в сочетании с метаболическим ацидозом. Диагноз подтверждается при проведении компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии органов брюшной полости (выявление опухоли надпочечников). Дальнейшая тактика ведения таких пациенток определяется совместно с нефрологом.

Женщины, у которых течение АГ сопровождается одышкой, ортопноэ, тахикардией или усиленным сердцебиением, должны быть обследованы с целью дифференциальной диагностики отека легких и/или послеродовой кардиомиопатии, гипертиреоза или феохромоцитомы. Согласно научным данным, 23-46% беременных с перипартальной кардиомиопатией могут иметь сочетанную гипертензию. Таким пациенткам следует провести рентгенологическое исследование грудной клетки и эхокардиографию. Дальнейшая тактика ведения определяется совместно с кардиологом в зависимости от выявленной патологии.

У беременных женщин с болезнью Грейвса (диффузный токсический зоб) в послеродовом периоде могут усугубиться явления гипертиреоза. Кроме того, впервые манифестирующий гипертиреоидизм после родов может быть обусловлен тиреотоксической фазой послеродового тиреоидита (первые 1-2 мес после родов). Характерными особенностями гипертензии при этом состоянии является повышение преимущественно систолического компонента АД, высокое пульсовое АД, тахикардия, сердцебиение и повышенная чувствительность к теплу.

Пациентки с этой симптоматикой должны быть обследованы с определением функции щитовидной железы (уровень тиреотропного гормона [ТТГ] и свободного тироксина [T_4]) и проконсультированы эндокринологом. При подтверждении диагноза болезни Грейвса им назначают пропилтиоурацил в дозе 100-300 мг ежедневно или тиамазол в дозе 10-20 мг/сут. В обязательном порядке проводят контроль функции щитовидной железы (определение ТТГ и T_4). Прием этих препаратов разрешается кормящим матерям. Женщинам с послеродовым тиреоцитом в тиреотоксической фазе назначения тиреостатических препаратов не требуется.

Феохромоцитома является весьма редкой опухолью мозгового слоя надпочечника и вненадпочечниковой хромаффинной ткани, секретирующей катехоламины. Клинически характеризуется пароксизмальными гипертоническими кризами с головной болью, учащенным сердцебиением и повышенной потливостью, болью в груди, головокружением и постуральной гипотензией. В случае поздней диагностики и несвоевременной терапии материнская смертность при данной патологии может достигать 25%. Диагноз, как правило, устанавливается по результатам суточного измерения в моче уровня адреналина, норадреналина и их метаболитов (метадреналина и норметадреналина), а затем подтверждается при проведении КТ. Ведение таких пациенток осуществляется совместно с нефрологом и хирургом. На первоначальном этапе проводят консервативную терапию α-адреноблокаторами с последующим хирургическим удалением опухоли.

У женщин с послеродовой гипертензией при сочетании с новыми симптомами, такими как стойкая головная боль и/или нарушение зрения, при появлении протеинурии необходимо заподозрить тяжелую преэклампсию. Если наряду с АГ отмечаются судороги, начальная терапия должна соответствовать таковой при тяжелой преэклампсии. В этой связи необходимо отметить следующее. **Поскольку большинство из таких пациенток будет доставлено в отделение скорой и неотложной помощи, врачи этих подразделений должны быть осведомлены о возможности развития преэклампсии/эклампсии не только у беременных (рожениц), но и у женщин в послеродовом периоде.** Лицам с данной симптоматикой в первую очередь следует начать введение сульфата магния для профилактики и/или лечения судорожного синдрома. Кроме того,

проводят внутривенное введение антигипертензивных лекарственных средств для снижения АД и выясняют другие возможные причины общемозговых симптомов. Магния сульфат вводят внутривенно в нагрузочной дозе 4-6 г в течение 20-30 мин, а затем в поддерживающей дозе – 2 г/ч в течение суток. Если несмотря на терапию сульфатом магния и адекватный контроль АД общемозговая симптоматика сохраняется и/или развиваются судороги или явления неврологического дефицита, необходимо повторно оценить неврологический статус и провести консультацию невролога.

Пациентки с АГ и сопутствующей рефрактерной и/или резкой, интенсивной головной болью, нарушением зрения или неврологическим дефицитом должны быть обследованы на предмет развития возможных цереброваскулярных осложнений, таких как синдром преходящей церебральной вазоконстрикции или инсульт. В этих ситуациях необходимы дополнительные диагностические процедуры методами нейровизуализации и консультация невролога и/или нейрохирурга. Такие исследования подразумевают проведение:

- КТ для определения кровоизлияний;
- МРТ для обнаружения вазогенного отека, ишемии или инфаркта мозга;
- церебральной ангиографии для диагностики преходящей церебральной вазоконстрикции;
- церебральной флебографии с целью определения церебрального венозного тромбоза.

Последующее лечение будет зависеть от причины заболевания. Синдром преходящей церебральной вазоконстрикции – недостаточно изученная форма ангиопатии, которая развивается в течение 3-14 дней после родов. Основными клиническими симптомами являются приступы интенсивной головной боли (89%) в сочетании с другими неврологическими проявлениями, такими как судороги и нарушения зрения. Гипертензия присутствует в 60% случаев, характерным также является наличие неврологического дефицита. При проведении МРТ при этом синдроме наблюдается картина, аналогичная эклампсии (синдром задней обратимой энцефалопатии). Однако церебральная МРТ или традиционная ангиография позволяет обнаружить наличие сегментарной вазоконстрикции, что не характерно для эклампсии. В большинстве случаев прогноз благоприятный. Однако если сужение сосудов является тяжелым, стойким или рецидивирующим, в конечном итоге может развиться кровоизлияние в мозг или инфаркт со стойким неврологическим дефицитом. У некоторых пациенток могут иметь место крайне низкие показатели креатинина сыворотки предположительно вследствие массивной перегрузки объемом жидкости. В таких ситуациях может быть показано проведение форсированного диуреза путем назначения диуретиков. В качестве дополнительной терапии могут быть использованы блокаторы кальциевых каналов, такие как нимодипин (обладает свойствами церебрального вазодилататора).

Инсульт является достаточно редким явлением в послеродовом периоде. Факторы риска развития инсульта в этом периоде включают АГ, поздний возраст матери и дегидратацию. Потенциально возможными причинами инсульта являются церебральный венозный тромбоз, аневризмальное субарахноидальное кровоизлияние, интрапаренхимальные кровотечения и гипертензивная энцефалопатия. Наряду с клиникой инсульта (головная боль, нарушения зрения, судороги, тошнота или рвота) определяемые показатели лабораторных исследований могут быть сопоставимы с таковыми при тяжелой преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдроме (повышение активности печеночных ферментов, низкий уровень тромбоцитов). Окончательный диагноз устанавливают по результатам проведения МРТ мозга и/или ангиографии (как артерий, так и вен).

Женщины с гипертензией, которая сопровождается непрекращающейся тошнотой, рвотой или болью в эпигастрии, должны быть обследованы с целью подтверждения/исключения диагноза HELLP-синдрома, который в 30% случаев развивается в послеродовом периоде. Время появления клинических симптомов и соответствующих лабораторных показателей колеблется в пределах 1-7 дней после родов. Лечение этого состояния аналогично тому, которое проводится у беременных, и включает введение сульфата магния, гипотензивных средств, а также постоянный контроль жизненно важных функций и лабораторных показателей. Таким образом, улучшение клинической картины и лабораторных показателей у пациенток с HELLP-синдромом ожидается в течение 48 ч после лечения. Если же положительная динамика отсутствует или наблюдается ухудшение состояния, необходимо проведение консультации других специалистов. При осуществлении дифференциальной диагностики следует рассмотреть возможность наличия тромботической тромбоцитопенической пурпуры, гемолитико-уремического синдрома, острой жировой дистрофии печени и обострения системной красной волчанки.

Из всего вышесказанного следует, что существует несколько возможных вариантов послеродовой АГ, некоторые из них имеют благоприятный прогноз (гестационная или эссенциальная АГ умеренной степени тяжести), в то время как другие представляют угрозу для жизни (тяжелая преэклампсия или инсульт). Алгоритм диагностики и лечения женщин с послеродовой АГ определяется в зависимости от особенностей анамнеза, физикального обследования, результатов лабораторных и визуализирующих методов обследования.

По материалам: Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia, American Journal of Obstetrics & Gynecology, june 2012

Подготовила Мария Арефьева

Гиперплазия эндометрия – современный взгляд на проблему

[1]П.Н. Веропотвелян, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека, [2]И.В. Гужевская, к.мед.н., [1]Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач, [2]Л.А. Жабицкая
[1] ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог
[2] Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Несмотря на многочисленные исследования и значительные успехи в изучении патогенеза гиперплазии эндометрия (ГЭ), многие вопросы лечения и профилактики этой патологии до настоящего времени окончательно не решены. Среди женщин моложе 45 лет с различными нарушениями репродуктивной функции железистая ГЭ наблюдается в 6,6% случаев, а у пациенток с поликистозом яичников риск развития ГЭ составляет 75-91%.

Эндометрий является органом-мишенью для половых гормонов из-за присутствия в нем специфических рецепторов. Сбалансированное гормональное воздействие через цитоплазматические и ядерные рецепторы обеспечивает периодическое циклическое превращение слизистой оболочки матки. Нарушение гормонального статуса женщины может привести к изменению роста и дифференцировки клеточных элементов эндометрия с последующим развитием гиперпластических процессов.

Отсутствие тенденции к снижению частоты случаев ГЭ может быть обусловлено повышением гормональнозависимой заболеваемости у женщин как в репродуктивном, так и в перименопаузальном периоде. Высокая частота рецидивирования ГЭ диктует необходимость совершенствования тактики ведения таких пациенток и оптимизации применения гормональной терапии. При этом практическим врачам необходимо помнить, что ГЭ может быть прогностическим фактором развития аденокарциномы эндометрия или сосуществовать с атипической гиперплазией и аденокарциномой.

Высокий онкологический риск отмечен при наличии очагов персистирующей гиперплазии, которые представляют собой вновь активирующиеся гиперпластические процессы. Исследованиями ряда авторов [1-3] доказано, что чувствительность к гормональным воздействиям во многом определяется рецепторным фенотипом эндометрия. На данный период выделяют два типа эстрогенных рецепторов – ER-α и ER-β, а также две изоформы прогестероновых – PR-A и PR-B. ER и PR выявляются как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия.

На протяжении нормального менструального цикла их содержание изменяется и претерпевает закономерные колебания: количество ER значительно повышается в позднюю фазу пролиферации, достигает пика в середине цикла и постепенно снижается на протяжении секреторной фазы; уровень PR становится максимальным в раннюю фазу секреции. Как отмечают Г.Е. Чернуха и соавт. [3], концентрация ER и PR колеблется не только в зависимости от фазы менструального цикла, но и от наличия патологического процесса в слизистой оболочке матки. При этом данные литературы о содержании рецепторов к половым стероидным гормонам при ГЭ крайне разноречивы.

Г. Чернуха, J. Gupta, P. Chien [1, 4] отмечают наличие взаимосвязи рецепторного аппарата с формой ГЭ, указывая на высокое содержание ER при простой ГЭ и на уменьшение – при сложной, особенно при атипичной. По мнению V. Chen, такая закономерность наблюдается в отношении PR [5]. В то же время, согласно результатам исследований T. Maruo et al. [6], не выявлено значительных изменений рецепторного фенотипа эндометрия при ГЭ, а также зависимости экспрессии рецепторов от ее формы. В настоящее время существует точка зрения, что различная экспрессия рецепторов половых стероидов в гиперплазированном эндометрии ассоциируется с разной ответной реакцией на терапию прогестагенами, которые подобно натуральному прогестерону нейтрализуют влияние эстрогенов путем снижения содержания ER и PR.

По мнению E. Akesson et al. [7], высокая экспрессия половых стероидных гормонов рассматривается как прогностический фактор адекватной

реакции на воздействие экзогенных гормонов. Снижение экспрессии сопряжено с дисфункцией сигнальных путей, регулирующих действие половых стероидов, и часто сочетается с возрастанием экспрессии факторов роста. Как считают A. Vereide et al., различные виды прогестагенов и схемы их назначения в разной степени ингибируют как экспрессию PR и ER в железах и строме эндометрия, так и пролиферативную активность [8].

Согласно имеющимся литературным данным, одной из основных причин развития пролиферативных заболеваний эндо- и миометрия считается дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза. Однако результаты исследований уровня экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и proliferating cell nuclear antigen (PCNA) в железистом и стромальном компонентах эндометрия при ГЭ различны. Так, в одних исследованиях обнаружено увеличение экспрессии маркеров пролиферации в гиперплазированном эндометрии [9, 10], в то время как в других получены данные о низкой экспрессии Ki-67 и PCNA [11] и отсутствии существенных различий в их экспрессии при разных формах ГЭ.

В исследованиях M. Gomez et al. [13] установлено, что лечебное воздействие комбинированных оральных контрацептивов, прогестагенов, агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) на эутопический и эктопический эндометрий обусловлено снижением пролиферативной активности и активацией апоптоза. Аналогичный эффект имеет место и при использовании внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) с целью контрацепции, лечения эндометриоза и для защиты эндометрия при проведении заместительной гормональной терапии.

Согласно данным литературы, ЛНГ с успехом применяют для лечения ГЭ, что обусловлено его эффективностью за счет специфичности воздействия, минимальными системными нежелательными эффектами, обратимостью действия и экономичностью. Однако, как указывают Г. Чернуха и соавт. [3], молекулярные механизмы действия ЛНГ-ВМС продолжают исследоваться, недостаточно изученными остаются вопросы влияния ЛНГ-ВМС на маркеры пролиферации и модуляцию экспрессии рецепторов при различных формах ГЭ. Ученые задались целью определить возможные механизмы реализации лечебного эффекта ЛНГ-ВМС при различных формах ГЭ путем исследования экспрессии рецепторов к половым стероидам и пролиферативной активности клеток эндометрия. Результаты проведенной работы показали, что внутриматочное воздействие ЛНГ сопровождается уменьшением пролиферативной активности железистых и особенно стромальных клеток эндометрия, о чем свидетельствует уровень экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и PCNA. Так, при простой и сложной ГЭ на фоне ЛНГ-ВМС экспрессия маркеров пролиферации снижается приблизительно в 2,5 раза, при атипичной – только в 1,5, и к концу курса терапии – почти в 2 раза ниже аналогичных показателей контрольной группы пациенток с простой и сложной ГЭ ($p < 0,05$). Это дает право авторам считать научно обоснованным внутриматочное применение ЛНГ в качестве высокоэффективного средства лечения простой и сложной ГЭ и альтернативного – при лечении атипичной ГЭ у пациенток репродуктивного возраста, заинтересованных в беременности.

Нами проводилось исследование, цель которого состояла в изучении факторов риска развития ГЭ у женщин моложе 45 лет с хронической дисфункцией яичников и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов.

Было обследовано 97 пациенток в возрасте от 21 до 42 лет с ГЭ, хронической дисфункцией яичников и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов. Диагноз хронической дисфункции яичников устанавливали на основании нарушения менструального цикла в течение 6 мес и более.

Всем женщинам проводили традиционные клинические исследования, включая общий анализ крови и мочи, а также были взяты бактериологические посевы и проведены ПЦР-диагностика соскобов из цервикального канала на наличие инфекций, передающихся половым путем; кольпоскопия и УЗИ органов малого таза на аппарате Voluson 730-Pro GE с использованием 3D/4D трансвагинального датчика с частотой 6-9 МГц.

Кроме клинических данных, результатов инструментальных, гормональных исследований и функциональных тестов, ановуляторные циклы подтверждались на основании гистологического исследования соскоба слизистой тела матки при отсутствии секреторной трансформации эндометрия на фоне хронической дисфункции яичников. В исследование включали женщин, не получавших гормональную терапию в течение предшествующих 8-9 мес. Пациентки, страдающие гипо- и гонадотропной аменореей, гиперпролактинемией, врожденной гиперплазией коры надпочечников, с диагностированной миомой матки, эндометриозом, тубоовариальными образованиями, не входили в исследование.

У всех 97 пациенток исследовали функцию яичников. Определяли уровень лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, эстрадиола (E_2) и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) на 3-4-й день цикла от начала спонтанной менструации или при скудных менструациях – олигоменорее или менструальноподобной реакции у женщин с аменореей. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

В процессе исследования пациентки были распределены на четыре группы в зависимости от характера дисфункции яичников. Первую группу составила 41 (42,2%) женщина с

рецидивирующими функциональными кистами яичников или персистирующими фолликулами. Во вторую группу включили 31 (31,9%) пациентку с гиперандрогенией яичникового генеза, в третью – 12 (12,3%) женщин с гипоэстрогенией. В четвертую группу вошли 13 (13,4%) пациенток, у которых на фоне дисфункции яичников и воспалительных заболеваний внутренних половых органов гормональные показатели в сыворотке крови были в пределах нормативных значений.

Контрольную группу составили 20 женщин той же возрастной категории с нарушенной менструальной функцией, но не имеющих воспалительных заболеваний внутренних половых органов. С их согласия им проводили диагностическую гистероскопию с забором материала слизистой полости матки. При гистологическом исследовании ГЭ у этих пациенток не была установлена.

У женщин первой группы отмечалась характерная особенность – абсолютная гиперэстрогения на фоне воспалительного процесса, преимущественно придатков матки. Содержание эстрадиола в крови у них было выше (211-277 пг/мл), чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,01$). Индекс свободного E_2 (соотношение E_2/ГСПС) также был высоким. У 39 (95,1%) из них обнаружена ГЭ, а при УЗИ диагностированы фолликулярные кисты яичников или персистирующие фолликулы.

Результаты исследований у женщин второй группы показали следующее. Уровень ЛГ в сыворотке крови был в пределах верхней границы нормы или превышал ее, соотношение ЛГ/ФСГ было повышено – 2,7. Содержание общего тестостерона и индекс свободного тестостерона превышали аналогичные показатели в контрольной группе и у пациенток из других групп ($p < 0,01$). Во время проведения эхографии у 27 (87%) лиц выявлены признаки поликистоза яичников, у 29 (93,5%) – была диагностирована ГЭ, у 16 (55,1%) – обнаружена сложная ГЭ.

У представительниц третьей группы отмечалась гипоэстрогения, содержание общего E_2 равнялось 6,7 ± 3,5 пг/мл, индекс свободного E_2 был ниже по сравнению с женщинами контрольной и других групп ($p < 0,01$). ГЭ у этих пациенток не была обнаружена.

У женщин четвертой группы абсолютные величины гормонов находились в пределах референтных значений. Однако были нарушены их соотношения вследствие снижения концентрации ГСПС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У трех из 13 женщин диагностирована простая ГЭ.

Таким образом, ГЭ была выявлена преимущественно у лиц с абсолютной или относительной гиперэстрогенией и отсутствовала у женщин с гипоэстрогенией яичников.

Эндометрий как ткань-мишень, испытывающий на себе влияние половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к эстрогенам, оказывающим специфическое действие на его структуру и функцию. В свою очередь, эстрогены – основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая в отсутствие достаточного влияния прогестерона трансформируется в железистую гиперплазию [14].

В 1975 г. была опубликована гистологическая классификация опухолей женского полового тракта, разработанная группой экспертов ВОЗ, согласно которой выделены три типа гиперпластических процессов эндометрия: эндометриальный полип, эндометриальная гиперплазия и атипичная гиперплазия эндометрия. В дальнейшем она была несколько детализирована [15] и в настоящее время выглядит следующим образом.

Классификация гиперпластических процессов эндометрия (схема) [15]:

- простая неатипическая гиперплазия эндометрия;
- комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия;
- простая атипичная гиперплазия эндометрия;
- комплексная атипичная гиперплазия эндометрия;
- аденокарцинома

Согласно МКБ-10, ГЭ может быть классифицирована следующим образом:

N84 Полип женского полового органа

N84.0 Полип тела матки

Полип эндометрия

N85 Другие невоспалительные поражения матки, за исключением шейки матки

N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия: кистозная, железисто-кистозная, полипоидная

N85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометри

Гиперплазия эндометрия атипичная (аденоматозная).

Следует отметить, что в последнее время в научных публикациях вновь появился широко используемый в прежние годы термин «аденоматоз эндометрия» с соответствующей характеристикой. При проведенном гистологическом исследовании соскобов преимущественно в первой и второй группах была выявлена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия и по пять случаев наличия железистого полипа эндометрия, а также у четырех пациенток – аденоматоз эндометрия без атипии и у трех женщин со сложной ГЭ – атипия.

При исследовании уровня E_2 в группах установлены наиболее высокие (277-284 пг/мл) его показатели у женщин с простой ГЭ: у 31 (75,6%) пациентки первой группы и у 25 (80,6%) – второй ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами. При оценке уровня общего E_2, проведенной у пациенток с эндометрием в стадии пролиферации и у лиц со сложной ГЭ, существенных различий не выявлено (соответственно 211 ± 17,2 и 247,7 ± 33,3 пг/мл). По мнению Н.М. Побединского и соавт. [16], это вполне закономерно, когда уровень E_2 у пациенток, у которых эндометрий не имел признаков функциональной активности,

Схема. Классификация гиперпластических процессов эндометрия (ВОЗ, 1994)

был достоверно ниже, чем у женщин с эндометрием в стадии пролиферации или гиперпластически измененной слизистой полости матки. Авторы полагают, что полученные результаты согласуются с общеизвестными представлениями о стимулирующем действии E_2 на клеточную пролиферацию и о его значении в развитии ГЭ.

H. Niikura et al. [17] доказали, что E_2 обладает митогенным действием на эндометрий, способствует экспрессии рецепторов E_2, увеличивает локальную секрецию полипептидных факторов роста, что повышает чувствительность ткани к гормональному воздействию. При этом прямая зависимость между абсолютными показателями содержания E_2 в плазме крови и морфологической картиной гиперплазированного эндометрия отсутствует.

В литературных источниках [18] отмечается большое число случаев рецидивирования простой ГЭ (0,25-64,7%) (особенно у лиц с нарушением функции яичников и воспалительными заболеваниями придатков матки), наличие которого ввиду онконастороженности зачастую становится решающим в выборе гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста. Поэтому у таких пациенток более значимые отличия получены при анализе биодоступного E_2, рассчитанного по его отношению к ГСПС (индекс свободного E_2). Наиболее низкие его значения установлены у лиц без ГЭ по сравнению со всеми остальными пациентками ($6,5 \pm 1,1$; $p < 0,05$), причем не обнаружено взаимосвязи со структурными особенностями эндометрия. Это может наблюдаться у женщин с гипоэстрогенией, которые в большинстве случаев не имеют факторов риска ГЭ.

Если же у пациенток с ГЭ были обнаружены достоверные отличия по уровню свободного E_2 в соответствии с видом гиперплазии, то этот показатель был самым высоким у больных со сложной ГЭ с атипией ($13,1 \pm 0,8$), несколько ниже при сложной ГЭ без атипии ($9,7 \pm 0,7$; $p < 0,05$) и еще ниже при ГЭ ($7,9 \pm 0,5$; $p < 0,01$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что выраженность эстрогенного воздействия является существенным фактором развития ГЭ. Необходимо обратить внимание, что при этом повышение уровня общего E_2 имеет значение в формировании простой ГЭ, а развитие сложной ГЭ происходит на фоне нормальной концентрации общего E_2, но при повышении его биодоступности. В таких случаях увеличение соотношения E_2/ГСПС свыше 8 приводит к росту относительного риска ГЭ в 2,1 раза, свыше 9-10 – относительного риска сложной ГЭ в 3,7 раза.

В конечном счете данные литературы [16, 17] и полученные результаты собственных

исследований нельзя трактовать с позиции патогенеза разных вариантов гиперплазии в зависимости от уровня эстрогенного влияния.

Несоответствие в уровне биодоступного E_2 при простой и сложной ГЭ нельзя считать основанием для утверждения роли этого фактора как главного в формировании выраженности гиперплазий, поскольку содержание свободных эстрогенов определяется не только уровнем общего E_2 в плазме крови, но и уровнем ГСПС, так как таковой регулируется многими факторами.

J.E. Nestler et al. [19], S. Toprak et al. [20] отмечают, что при нормальной массе тела эстрогены стимулируют выработку ГСПС печенью, однако при гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, ожирении, т.е. при наличии метаболических нарушений, содержание в крови ГСПС снижается.

Научными изысканиями, выполненными в последние десятилетия, доказана зависимость метаболических процессов от содержания в организме стероидных гормонов. В то же время, как указывалось выше, сами стероиды имеют возможность метаболизироваться в различных тканях организма. Взаимодействие инсулинозависимых тканей организма (жировой, мышечной, печеночной) и стероидных гормонов представляет большой научно-практический интерес [14].

Следовательно, снижение уровня ГСПС является, с одной стороны, фактором, способствующим повышению биодоступности эстрадиола, с другой – показателем, отражающим наличие и тяжесть метаболических нарушений. Таким образом, для пациенток с яичниковой гиперандрогенией характерно снижение уровня ГСПС и повышение содержания свободных стероидов.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что при гиперинсулинемии отмечается подавление в печени синтеза ГСПС и, как следствие, повышение в плазме крови свободного эстрадиола. Уровень свободных андрогенов также зависит от концентрации ГСПС. Кроме того, гиперинсулинемия у женщин с яичниковой гиперандрогенией может способствовать формированию ГЭ, непосредственно воздействуя на эндометрий.

L. Giudice (1994) в собственных исследованиях доказал прямое стимулирующее влияние на эндометрий инсулина и инсулиноподобного фактора роста [21], количество и биодоступность которого при гиперинсулинемии увеличены [22]. H. Watson et al. [23] сообщают, что гиперандрогения усиливает стимулирующее действие эпидермального фактора роста на пролиферацию эндометрия.

I. Konishi et al. [24] указывают на увеличение количества рецепторов ЛГ в гиперплазированном эндометрии, что также может свидетельствовать о непосредственном участии этого гипофизарного гормона в развитии ГЭ. Следовательно, у пациенток с гиперандрогенией и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов, особенно во второй группе (выявлены наиболее низкие уровни провоспалительных цитокинов), в патогенезе тяжелых гиперплазий повышение биодоступности E_2 является одним из фактором комплексного воздействия на состояние эндометрия.

Тяжесть и длительность эстрогенного воздействия на слизистую полости матки нами оценивались по предполагаемой продолжительности нарушения функции яичников (гиперполименореи, альгодисменореи и ановуляторных циклов). Длительность нарушения функции яичников, особенно с гиперполименореей и ановуляторными циклами, у трех женщин составляла более чем 2,5 года со сложной ГЭ и атипией (9,1 ± 1,5 года; $p < 0,01$) по сравнению с другими вариантами строения эндометрия.

Независимо от типа нарушений менструальной функции, особенно при дисфункции яичников (с гиперполименореей и ановуляторным типом) риск развития сложной ГЭ возрастает в 2,5 раза при длительности данной патологии от 5 лет и более на фоне воспалительных процессов внутренних половых органов, особенно у пациенток старше 30 лет.

При проведенном клиническом анализе картины различных ГЭ было отмечено, что характер дисфункции яичников имел свои особенности в зависимости от строения эндометрия и практически не был связан с типом нарушения менструальной функции, например с гиперполименореей, ановуляцией.

У женщин с эндометрием без признаков функциональной активности чаще других типов нарушений отмечалась олигоменорея в сочетании с эпизодами вторичной аменореи ($p < 0,01$). У девяти (81,8%; $p < 0,01$) из 11 пациенток с простой ГЭ достоверно чаще наблюдалась олигоменорея, чередующаяся с эпизодами дисфункциональных маточных кровотечений.

У трех из 16 пациенток со сложной ГЭ с атипией (вторая группа) выявлена олигоменорея. Принимая во внимание литературные сообщения, что олигоменорея является самым легким нарушением менструального цикла, такие женщины в течение довольно продолжительного периода времени не обращались к врачам женских консультаций. В таких случаях, соответственно, и увеличивается длительность нарушений функции яичников, и, безусловно, повышается риск развития тяжелых видов гиперплазии [16, 20].

Анализ результатов определения противовоспалительных цитокинов показал, что у больных первой и третьей групп уровни противовоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 1β и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) достоверно снижены по сравнению с контрольной группой. И только у пациенток четвертой группы, у которых на фоне дисфункции яичников с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов отклонения

гормональных показателей не отмечались, эти уровни были в пределах нижней границы нормы.

Таким образом, данными литературы и результатами собственных исследований еще раз подтверждена роль гиперэстрогении в развитии ГЭ. Вместе с тем следует отметить, что в патогенезе и клинической картине простой и сложной ГЭ были обнаружены различия.

Итак, закономерным является то, что для развития простой ГЭ наличие гиперэстрогении становится необходимым и достаточным условием, в то время как для развития сложной ГЭ, в т.ч. с атипией, гиперэстрогения является необходимым, но при этом недостаточным условием [16].

Как указывают Chen Y. et al. [25], дополнительным фактором для развития сложной ГЭ на системном уровне следует считать гиперинсулинемию, которая опосредованно и прямо стимулирует пролиферацию и угнетает апоптоз. Однако не менее важную роль играют локальные изменения эндометрия, приводящие к извращенной реакции на ткани, на гормональное и паракринное воздействие [16].

И наконец, у лиц со сложной ГЭ, страдающих дисфункцией яичников с воспалительными заболеваниями половых органов, содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови было низким по сравнению с умеренно сниженными показателями у пациенток из других групп (особенно четвертой), у которых не выявлены отклонения гормональных показателей, и у женщин контрольной группы.

Следует отметить, что помимо гиперэстрогении активаторами пролиферативной активности эндометрия являются факторы роста IGF-1, EGF, TGFα, а также (как уже упоминалось ранее) – факторы пролиферации PCNA, Ki-67, необходимые для репликации геномной ДНК. В литературных источниках имеются сведения о том, что при сложной ГЭ как с атипией, так и без нее отмечены высокая продукция и накопление сосудисто-эндотелиального фактора роста, что указывает на активные процессы ангиогенеза и высокий риск малигнизации [26].

При анализе молекулярных основ развития ГЭ большое внимание уделяется состоянию экстрацеллюлярного матрикса, а также ферментам, участвующим в его модификации. В этой связи И. Макаров, Т. Овсянникова и соавт. [27] целью исследования поставили определение роли лизилоксидазы (LOX) в генезе ГЭ. LOX – это медьсодержащая аминооксидаза, принадлежащая к семейству, состоящему, по последним данным, из пяти членов: LOX и лизилоксидазоподобных протеинов – LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4. Наиболее изученной является сама LOX. Ее основной функцией является инициирование образования межмолекулярных кросс-сшивок в коллагене и эластине, что способствует повышению прочности и упругости волокон, а также формированию целостной структуры этих волокон. Следовательно, для нормальной жизнедеятельности организма необходима LOX. В ходе исследований доказано, что LOX участвует в контроле за внутриклеточной активностью. Экспрессия LOX значимо увеличивается при гипоксии, при этом установлена связь между экспрессией LOX и фактора, индуцирующего гипоксию (HIF).

Состояние кислородного голодания является характерным признаком клеточного метаболизма в очагах воспаления и травматического повреждения. Таким образом, ядерный фактор HIF-1 и LOX могут явиться еще одним связующим компонентом между гиперпластическими процессами в эндометрии и опухолеобразованием. Для изучения вышеизложенного было проведено исследование среди 66 пациенток [27]. Экспрессию LOX определяли с помощью иммуногистохимического исследования, которое проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием специфических поликлональных антител к LOX на парафиновых срезах. В результате авторы пришли к заключению, что иммуногистохимическими исследованиями не выявлено принципиального различия в продукции и накоплении LOX при простой и сложной морфологической форме ГЭ без атипии. Достоверно высокий уровень LOX у пациенток с атипичной ГЭ свидетельствует о наличии клеточной гипоксии и нарушении межклеточного и клеточно-матриксного взаимодействия в ткани эндометрия. Женщины со сложной и простой ГЭ с атипией относятся к группе высокого риска возможной малигнизации.

Раннее указывалось, что хроническое воспаление рассматривается в качестве предрасполагающего фактора для последующего развития гиперпластических и неопластических заболеваний. При этом молекулярные механизмы, способствующие нарушению тканевого и клеточного гомеостаза с возникновением гиперпластических изменений при длительно текущей местной воспалительной реакции в эндометрии, изучены недостаточно. Согласно данным иммунобиохимического исследования, проводимого T. Nieminen et al., O. Bozdogan et al., установлено изменение экспрессии генов, ответственных за апоптоз, пролиферацию, неоангиогенез, ремоделирование межклеточного матрикса при ГЭ в зависимости от ее морфологического варианта, а также наличия сопутствующих гиперпластических заболеваний (миомы матки, аденомиоза) [28, 29].

И. Станоевич, В. Землякова и соавт. [30] проводили исследование, цель которого заключалась в определении участия аномального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста RASSFIA, CDH1, $P21^{waf1}$, CD44 в развитии ГЭ на фоне хронического эндометрита. Обследование проводили 52 пациенткам с морфологически

верифицированной ГЭ: с простой ГЭ без атипии – 41 женщине, со сложной ГЭ без атипии – девяти и двум пациенткам со сложной ГЭ с атипией. Средний возраст пациенток – 37,9 ± 3,8 года.

В зависимости от наличия гистологических признаков хронического эндометрита женщины были распределены на две группы: в первую вошли 27 пациенток с ГЭ без признаков хронического эндометрита; во вторую – 25 больных с сочетанием ГЭ и хронического эндометрита. Геномную ДНК выделяли из операционного материала (образцов эндометрия) методом фенолхлороформной экстракции. Для определения метилирования CpG-островков промоторных областей исследуемых генов применяли метод метилчувствительной ПЦР (МЧ-ПЦР). Авторы установили, что возможными механизмами развития ГЭ при хроническом эндометрите могут быть отсутствие остановки пролиферативного сигнала через гиперметилирование гена P21 и нарушение связи клеток эндометрия с межклеточным матриксом метилирования гена CD44.

Нами проведено исследование генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов CY1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1 у 34 женщин позднего репродуктивного возраста (37-45 лет). Первая группа состояла из 22 пациенток с гиперпластическими процессами. Во вторую группу вошли 12 женщин без патологии эндометрия. У представительниц первой группы по сравнению со второй достоверно чаще регистрировался мутантный аллель А гена CYP1A, а также выявлено повышение частоты гетерозиготного генотипа G/A гена SULT1A1. Результаты исследования свидетельствуют о возможном вовлечении ферментов CYP1A2 и SULT1A1 в патогенез ГЭ [31].

По мнению Н. Артымук и соавт. [34], любое нарушение в одной из этих систем, вызванное изменением активности ферментов, приводит к изменению содержания эстрогенов, что может быть причиной возникновения пролиферативных процессов.

Г. Чернуха и соавт. определяли клиническую значимость экспрессии µРНК-генов, участвующих в процессах апоптоза, и гена-супрессора опухолевого роста PTEN при разных типах ГЭ и эндометриоидной карциноме. С этой целью было проведено клинико-лабораторное обследование и взятие образцов ткани эндометрия у 133 пациенток. В основную группу вошли 64 женщины с ГЭ (31 – с простой, 18 – со сложной, 15 – с атипичной); в группу сравнения – 22 пациентки с эндометриоидной карциномой; в группу контроля – 47 лиц с морфологически неизмененным эндометрием в стадии пролиферации (n = 26) или в стадии секреции (n = 21). Методом ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) проводили изучение экспрессии µРНК-генов апоптоза: ингибиторов BCL2, BAG1, BIRC5 и индукторов BAX, NDRG1.

Экспрессию гена PTEN определяли двумя независимыми методами – ОТ-ПЦР и иммуногистохимическим. Авторы пришли к заключению, что полученные результаты свидетельствуют о вероятной роли запрограммированной гибели клеток в развитии эндометриоидной карциномы эндометрия. Снижение экспрессии µРНК-гена NDRG1, PTEN, индекса NDRG1/BIRC5 предположительно можно рассматривать в качестве молекулярно-генетических предикторов риска злокачественной трансформации эндометрия [32].

О. Лысенко, С. Занько [33] изучали содержание цитокинов и sFas-лиганда на местном и системном уровнях при гиперпластических процессах и полипах эндометрия у 131 женщины в репродуктивном и пременопаузальном возрастных периодах. Пациентки были рандомизированы на шесть групп в зависимости от возраста и гистологического заключения. В аспирате из полости матки и сыворотке крови у них определяли концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО-α, sFas-лиганда методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Исследования показали, что причиной дисфункции локального иммунитета и Fas-зависимого апоптоза при патологии эндометрия могут быть перенесенные воспалительные заболевания, внутриматочные вмешательства, применение внутриматочной контрацепции. Определение цитокинов и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки может стать полезным диагностическим маркером гиперплазии и полипов эндометрия.

Терапия гиперпластических процессов до настоящего времени остается актуальной проблемой и проводится с учетом возраста пациентки, структуры эндометрия, клинических симптомов, противопоказаний к тому или иному методу лечения, отсутствия аллергии к лечебным препаратам, сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, наличия метаболического синдрома.

Достигнутые успехи в диагностике ГЭ определяют главную задачу обеспечения адекватного лечения.

Способность гормональной терапии (прогестагенов) вызывать регрессию ГЭ освещена многими исследователями. Среди возможных причин нарушения терапевтической эффективности прогестагенов следует отметить наличие очагов персистирующей гиперплазии, нарушение процессов апоптоза, снижение продукции и накопления трансформирующего фактора роста β. При наличии ГЭ применяются эстроген-гестагенные препараты, чистые гестагены, производные андрогенов, аГнРГ. Эти препараты обратимо блокируют секрецию гонадотропинов, а также оказывают прямое антипролиферативное действие на клетки

эндометрия за счет высокоаффинных специфических рецепторов к ГнРГ. Однако прежде чем начать гормональную терапию, необходимо провести гистероскопию и получить результаты гистологического исследования.

При отсутствии клинического и/или морфологического эффекта от консервативного гормонального лечения в течение 3 мес предусматривается хирургическое вмешательство – малоинвазивные трансцервикальные операции – термическая абляция и резекция эндометрия. Предпочтение следует отдавать лазерной абляции эндометрия как менее травматичной и более безопасной операции.

Окончательным методом лечения ГЭ при неэффективности вышеуказанных методов терапии в настоящее время считается гистерэктомия. На практике этот метод лечения используют у женщин перименопаузального возраста, особенно при сочетании ГЭ с миомой, аденомиозом на фоне дисфункциональных маточных кровотечений. Другие виды терапии возможны только в строго отобранных группах пациенток и приемлемы у молодых женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию. Наличие очагов персистирующей гиперплазии рассматривается как прогностический фактор развития рака эндометрия и поэтому в данном случае также необходима активная тактика – гистерэктомия.

По данным зарубежной литературы известны случаи развития аденокарциномы после трансцервикальной абляции эндометрия по поводу раннее существовавшей ГЭ [35].

Таким образом, из результатов обзора литературных источников и проведенных нами собственных исследований следует, что при изучении ГЭ необходимо не только уточнять некоторые клинические аспекты, но и найти системный патогенетический подход к этой проблеме, что является необходимым для выработки дифференцированного подхода к лечению данной патологии в каждом конкретном случае.

Список использованной литературы

1. Чернуха Г.Е., Кангельдиева А.А., Слукина Т.В. Особенности гормональных взаимоотношений при различных вариантах гиперплазии эндометрия // Проблемы репродукции. – 2002. – № 2. – С. 36-40.
2. Refn H., Kjaer A. et al. Clinical and hormonal effects of two contraceptives: correlation to serum concentrations of levonorgestrel and gestodene. Contraception. – 1990. –Vol. 41. – № 3. – P. 259-269.
3. Чернуха Г.Е., Шигорева Т.В., Могиревская О.А. и др. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 64-69.
4. Gupta J.K., Chien P.F. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2002. – Vol. 81. – № 9. – P. 799-816.
5. Chen Y.P., Shen M., Chen C. et al. Study on expression of PCNA and estrogen, progesterone receptors in endometrial carcinoma // Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2001. – Vol. 26. – № 2. – P. 123-125.
6. Maruo T., Matsuo H. et al. Effects of the progesterone on uterine leiomyoma gtowth and apoptosis // Steroids. – 2000. – Vol. 65. – P. 585-592.
7. Akesson E., Gallos I.D., Ganesan R. et al. Prognostic significance of estrogen and progesterone receptor expression in LNG-IUS (Mirena) treatment of endometrial hyperplasia: an immunohistochemical study // Acta Obstetricia et Gynecol. Scand. – 2010. – Vol. 89. – P. 393-398.
8. Vereide A.B., Kaino T., Sager G. et al. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. Gynecol Oncol. – 2006. – Vol. 101. – № 2. – P. 214-223.
9. Макаров О.В., Сергеев П.В., Карева Е.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 32-36.
10. Озерская И.А., Белоусов М.А., Щеглова Е.А. Эхографические и морфологические корреляции гиперпластических процессов эндометрия // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 45-50.
11. Gorchev G., Milkov V., Popov I. et al. The formulation of the current management of patients with atypical hyperplasia. Akush Ginekol (Sofiia). – 1993. – Vol. 32. – № 3. – P. 30-31.
12. Hurskainen R., Teperi J. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. J.A.M.A. – 2004. – Vol. 291. – № 2. – P. 1456-1463.
13. Gomez M.K.O., Rosa-e-Silva J.C, Garcia S.B. et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cell proliferation, Fas expression and steroid receptors in endometriosis lesions and normal endometrium // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24, № 11. – P. 2736-2745.
14. Дубовина С.О., Скачков Н.Н., Берлим Ю.Д. и др. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 41-44.
15. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практическая онкология. – 2004. – № 5, 1. – С. 9-15.
16. Побединский Н.М., Кузнецова И.В., Тимолова М.В. Развитие гиперпластических процессов эндометрия при хронической ановуляции // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 30-34.
17. Niikura H., Sasana H., Kaga K. et al. Hum. Pathol. – 1996. – Vol. 27. – № 3. – P. 282-289.
18. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 34. – С. 16-20.
19. Nestler J.E., Jokubowiez D.I., N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 617-623.
20. Toprak S., Vonem A., Cokir B. et al. Horm. Res. – 2001. – Vol. 55. – № 2. – P. 65-70.
21. Giudice L.S. Fertil. And Sterill. – 1994. – Vol. 61. – P. 1-17.
22. Lin J., Li R., Zhou J. Clin. Med. J. – 2003. – Vol. 116. – № 2. – P. 301-304.
23. Watson H., Fraks S., Bonney R.C. Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13. – № 9. – P. 2585-2591.
24. Konishi I., Koshiyama M., Mandai M. et al. Gynecol. Oncol. – 1997. – Vol. 65. – № 2. – P. 273-280.
25. Chen Y., Wang Y., Li M. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 1999. – Vol. 34. – № 11. – P. 652-654.
26. Закаблукова С.В. Состояние эндометрия у больных с миомой матки: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2004. – 24 с.
27. Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шешукова Н.А. Молекулярные аспекты гиперпластических процессов в эндометрии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 6. – С. 18-21.
28. Nieminen T.T., Gylling A., Abdel-Rahman W.M. et al. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia. Clin Cancer Res. 2009; 15: 18: 5772-5783.
29. Bozdogan O., Atasoy P., Erekul S. et al. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. Int J Gynecol Pathol. 2002; 21: 4: 375-382.
30. Станоевич И.В., Землякова В.В., Фен И. и др. Аномальное метилирование ряда генов при гиперплазии эндометрия на фоне хронического эндометрита // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 20-23.
31. Веропотвелян П.М., Веропотвелян М.П., Яручик С.П. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієнток з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці // ПАГ. – 2012. – № 5. – С. 73.
32. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Бурменская О.В. и др. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 63-69.
33. Лысенко О.В., Занько С.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные периоды: исследование цитокинового статуса и содержания SFAS-лиганда // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 63-68.
34. Артымук Н.В., Харенкова Е.Л., Иленко Е.В., Гуляева Л.Ф. Полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии в период перименопаузы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 17-20.
35. Сидорова И.С., Шешукова Н.А., Федотова А.С. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 18-22.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

iMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

15–17 квітня 2014 року

КИЇВЕКСПОПЛАЗА
Київ, вул. Салютна, 2-б (ст. метро «Нивки»)

За підтримки:
- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Міністерства охорони здоров'я АР Крим
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:
Національна академія медичних наук України

Співорганізатори:

Генеральний партнер: TOSHIBA Leading Innovation

Офіційний партнер: Mercedes-Benz

Соціальний партнер: Розвиток України

Партнери:

MEDICAEXPO – МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я

- Увесь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини
- Всесвітньо відомі бренди
- Нові торгові марки
- Інновації та технології
- Міжнародна участь

PHARMAEXPO – МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров`я України»

- НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
- ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ
- ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ
- УКРАЇНСЬКІ ТА ЗАРУБІЖНІ ДОПОВІДАЧІ-ЕКСПЕРТИ ГАЛУЗІ
- ІННОВАЦІЙНІ РІШЕННЯ
- ПЕРЕДБАЧЕНА ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

Генеральний стратегічний партнер: Заславський Видавничий дім

Генеральний інформаційний партнер: УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Генеральний інтернет-партнер: ZDOROV-iNFO

Офіційні інформаційні партнери: Здоров'я України · Український медичний часопис · Therapia · Медкнига · Фармацевтичний Кур'єр

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 med@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 marketing@lmt.kiev.ua

www.medforum.in.ua

Рак шийки матки: актуальні питання, діагностика та лікування

Огляд конференції

У вересні минулого року в Івано-Франківську відбулася науково-практична конференція на тему «Рак шийки матки: актуальні питання, діагностика та лікування», учасники якої мали можливість обмінятися досвідом і знаннями в галузі онкогінекології, взяти участь у майстер-класі з кольпоскопії та відвідати виставку виробників фармацевтичної продукції.

Конференцію розпочала **Л.І. Воробйова, д.мед.н, професор, керівник відділення онкогінекології Національного інституту раку МОЗ України** з доповіддю на тему **«Проблема раку шийки матки. Погляд в майбутнє».**

Рак шийки матки (РШМ) – надзвичайно поширене онкологічне захворювання. У структурі захворюваності жіночого населення України на злоякісні новоутворення РШМ посідає п'яте місце, серед злоякісних пухлин жіночої репродуктивної сфери – друге; в структурі смертності – шосте та друге місце відповідно. Кожна шоста жінка помирає протягом року з моменту встановлення діагнозу РШМ.

Останнє десятиріччя характеризується зміною вікової структури хворих на РШМ, при цьому відмічається тенденція до помолодшання даного захворювання. Змістився пік захворюваності на РШМ з 50-60 до 35-40 років. За період 2000-2010 рр. у 55,3% випадків РШМ діагностували у жінок віком від 30 до 54 років (рис. 1).

Розподіл хворих за стадією РШМ у 2000-2010 рр. виглядав таким чином: I стадія – 35,9% осіб; II – 40,4%; III – 16,9%; IV – 5%. Динаміка захворюваності на РШМ за вказаний період часу також змінилася: питома вага осіб з I стадією захворювання збільшилась на 14,2%; з III та IV стадією – зменшилась на 16,8 і 25% відповідно; частка жінок з II стадією захворювання не змінилася (рис. 2).

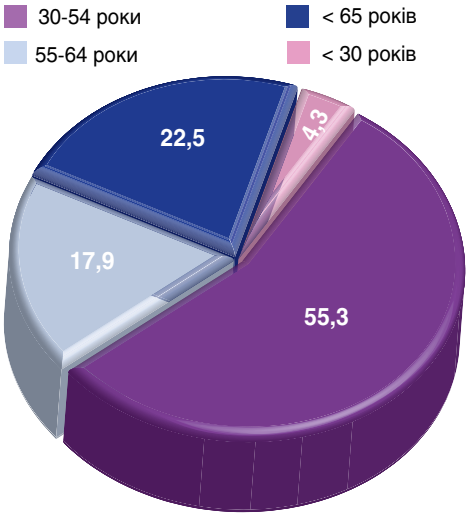


Рис. 1. Вікова структура хворих на РШМ за 2000-2010 рр.

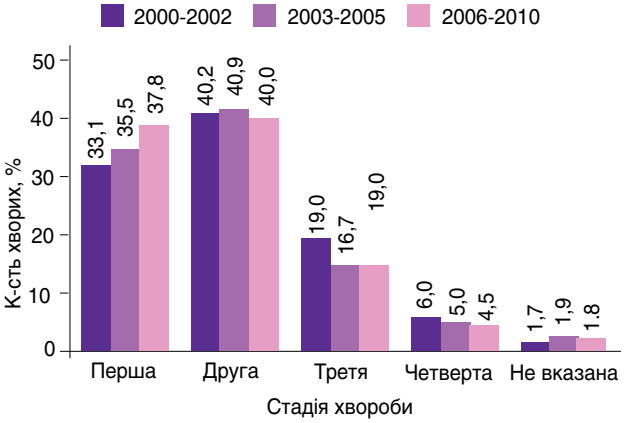


Рис. 2. Розподіл хворих за стадією РШМ у 2000-2010 рр.

У регіонах України п'ятирічна виживаність хворих на РШМ I стадії становить > 90% у Вінницькій, Волинській, Запорізькій, Черкаській та Дніпропетровській областях. При II стадії захворювання п'ятирічна виживаність у Чернігівській, Вінницькій, Закарпатській, Волинській, Запорізькій, Київській, Львівській, Харківській, Херсонській, Черкаській областях та в АР Крим становить 55-60%. У Донецькій, Івано-Франківській, Полтавській, Хмельницькій областях цей показник коливається в межах 50-55%. В інших регіонах п'ятирічна виживаність становить < 50%.

Серед 76,4% хворих на РШМ I, II стадій радикальне лікування проведено тільки третині осіб (36,3%), тобто лише кожна третя жінка отримує хірургічний компонент лікування.

У таблиці 1 представлено порівняння взаємозв'язку показників п'ятирічної виживаності хворих на РШМ з виявленням цієї патології при проведенні профілактичних оглядів у Волинській, Вінницькій, Миколаївській та Чернігівській областях.

Високий рівень виживаності в одних випадках поєднується з відносно невисоким показником охоплення профоглядами жіночого населення, тоді як в інших – при високому відсотку профоглядів виживаність хворих на РШМ низька.

Таблиця 1. Порівняння показників п'ятирічної виживаності хворих на РШМ з відсотком виявлення цієї патології на профілактичних оглядах

Область	Виживаність (%)	Профілактичні огляди (%)
Волинська	70,4	53,2
Вінницька	68,2	46,2
Миколаївська	39,7	56,9
Чернігівська	40,6	56,9

З огляду на це Л.І. Воробйова вказала на певну невідповідність даних показників.

При порівнянні показників однорічної та п'ятирічної виживаності хворих на РШМ в деяких областях також виявлена невідповідність, адже при високій однорічній виживаності п'ятирічна виживаність є досить низькою (табл. 2).

Таблиця 2. Співвідношення показників однорічної та п'ятирічної виживаності хворих на РШМ за період 2000-2005 рр.

Регіон	Виживаність	
	Однорічна (%)	П'ятирічна (%)
Рівненська обл.	81,5	42,5
Чернівецька обл.	75,8	40,6
Вінницька обл.	86,5	68,2
м. Київ	85,2	62,7

За період 2000-2010 рр. виживаність хворих на РШМ, пролікованих за радикальною програмою з хірургічним компонентом, становила 82,3%. При лікуванні за радикальною і паліативною програмами без хірургічного компонента цей показник дорівнював 62,7%. В осіб, яким проведено хірургічне лікування в онкологічних закладах, показник виживаності за вказаний період становив 83,3%; у жінок, прооперованих не в онкологічних закладах, – 67,8 %.

Структура виживаності хворих на РШМ у 2000-2005 рр. залежно від проведеного спеціального лікування була такою (рис. 3):

- загальна виживаність – 56,9%;
- після спеціального лікування – 63,1%;
- після лікування за радикальною програмою з хірургічним компонентом – 82,4%;
- після лікування в онкологічних закладах – 83,1%;
- після лікування в неонкологічних закладах – 67,8%;
- без проведення лікування – 22,5%.

Далі доповідач звернула увагу на те, що система рейтингових показників стану здоров'я населення, які регламентуються Постановою Кабінету Міністрів України від 28.12.2000 р. № 1907 «Про моніторинг стану здоров'я населення, діяльності та ресурсного забезпечення закладів охорони здоров'я» та Наказом МОЗ України від 31.05.2002 р. № 197 «Про рейтингову оцінку стану здоров'я населення, діяльності та ресурсного забезпечення закладів охорони здоров'я», має певні недоліки, результатом чого є штучне поліпшення онкологічної ситуації.

Метою Наказу МОЗ України від 31.12.2004 р. № 677 «Про затвердження галузевої програми "Скринінг патології шийки матки" на 2005-2010 рр.» було зниження рівня захворюваності і смертності від РШМ через реформування та зміну підходів щодо профілактики цієї хвороби. За цей відносно невеликий проміжок часу було зроблено чимало: змінилося ставлення акушерів-гінекологів до проблеми ранньої діагностики РШМ; створено кабінети патології шийки

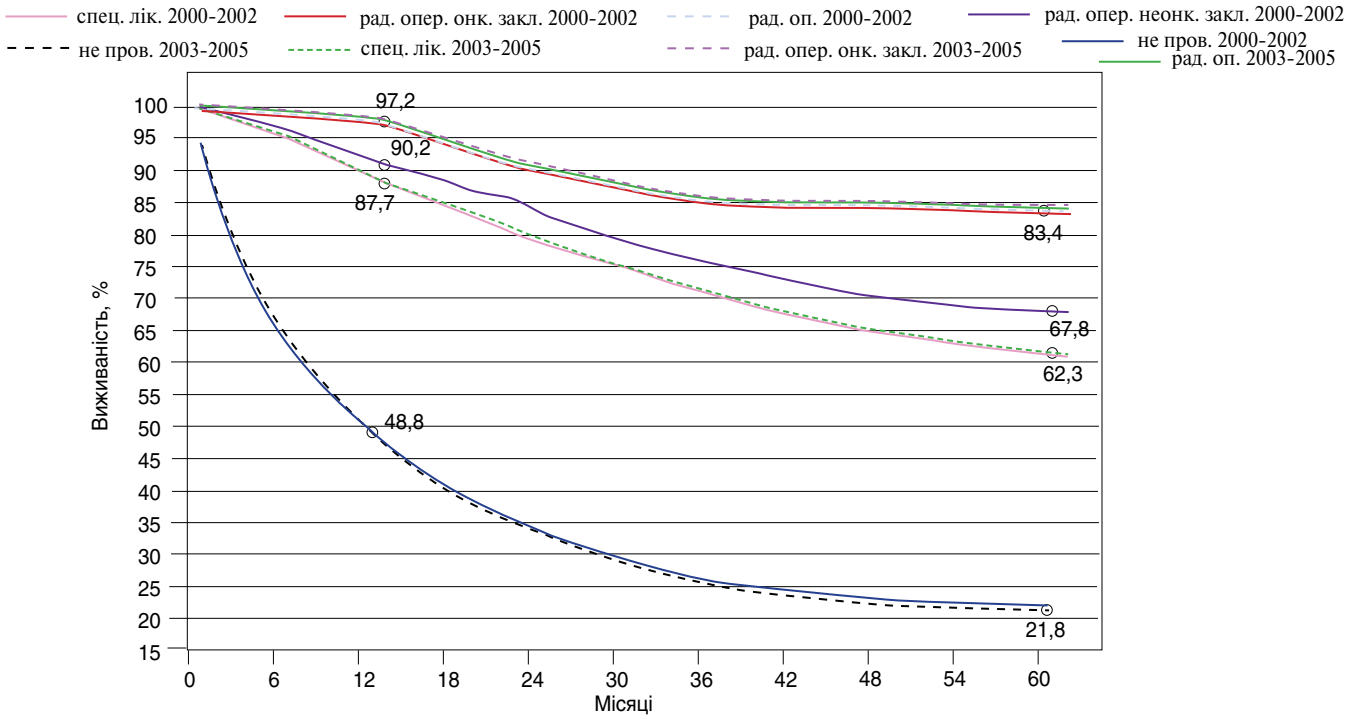


Рис. 3. Виживаність хворих на РШМ за період 2000-2005 рр.

Рис. 4. Динаміка захворюваності на рак *in situ* шийки матки порівняно з РШМ

матки; зріс рівень виявлення та лікування хворих із передпухлинною патологією та раком *in situ*; визначено та підтверджено сучасною лабораторною діагностикою вірусну етіологію РШМ; запроваджено вакцинацію як первинну профілактику РШМ.

Динаміка захворюваності на РШМ за останні 10 років суттєво не змінилась і залишається відносно сталою в межах 20%. На противагу цьому динаміка захворюваності на рак *in situ*, який раніше рідко діагностувався, поступово зростає (рис. 4).

Таблиця 3. Захворюваність на рак *in situ* шийки матки в регіонах України

Адміністративна територія	К-сть випадків, 2010 р.		Захворюваність, «грубий» показник, 2010 р.		
	D09	C53	D09	C53	Співвідношення показників
Україна	1157	4894	4,8	19,8	0,24
АР Крим	25	155	2,4	14,6	0,16
Вінницька обл.	103	167	11,6	18,8	0,62
Волинська обл.	77	122	14.0	22,2	0,63
Дніпропетровська обл.	151	353	8,3	19,4	0,43
Донецька обл.	24	488	1,0	20,1	0,05
Житомирська обл.	30	171	4,3	24,7	0,18
Закарпатська обл.	35	149	5,4	23,0	0,23
Запорізька обл.	26	196	2,6	19,9	0,13
Івано-Франківська обл.	25	129	3,4	17,7	0,19
Київська обл.	25	183	2,7	19,8	0,14
Кіровоградська обл.	15	155	2,7	28,2	0,10
Луганська обл.	18	204	1,4	16,3	0,09
Львівська обл.	206	261	15,4	19,6	0,79
Миколаївська обл.	8	137	1,2	21,4	0,06
Одеська обл.	35	368	2,8	29,1	0,10
Полтавська обл.	28	155	3,5	19,2	0,18
Рівненська обл.	22	109	3,6	18,0	0,20
Сумська обл.	13	123	2,0	19,3	0,11
Тернопільська обл.	26	105	4,5	18,1	0,25
Харківська обл.	102	261	6,8	17,5	0,39
Херсонська обл.	27	131	4,6	22,3	0,21
Хмельницька обл.	15	141	2,1	19,7	0,11
Черкаська обл.	21	175	3,0	24,9	0,12
Чернівецька обл.	0	66	0,0	13,8	0,00
Чернігівська обл.	7	111	1,2	18,4	0,06
м. Київ	47	234	3,2	15,9	0,20
м. Сімферополь	64	45	31,1	21,8	1,42

Оцінка співвідношення показників захворюваності на рак *in situ* та РШМ показала, що в Дніпропетровській, Закарпатській, Кіровоградській, Рівненській, Тернопільській областях та в АР Крим за останні 2 роки підвищився рівень виявлення хворих на рак *in situ*. В Одеській, Чернігівській та Харківській областях зменшилась кількість осіб з раком *in situ* внаслідок недостатнього впровадження комп'ютерної програми скринінгу патології шийки матки (табл. 3).

Загалом захворюваність на рак *in situ* в регіонах України суттєво відрізняється, що може свідчити про певну необ'єктивність даних показників.

Співвідношення захворюваності на РШМ та рак *in situ* у 2010 р. у Великобританії становило 1:11 (2776 випадків РШМ та 25 033 – раку *in situ*), в Україні того ж року виявлено 5250 хворих на РШМ і тільки 1243 – на рак *in situ*, тобто співвідношення цих показників дорівнювало 4:1.

У Національному інституті раку створено кабінет патології шийки матки з метою раннього виявлення РШМ та розробки нових методів лікування. За період з 2000 по 2010 р. в умовах даного кабінету було проведено амбулаторне лікування 672 хворих на рак *in situ* та 385 жінок з РШМ на стадії T1a1. Було виявлено та надано відповідну медичну допомогу особам з тяжким ступенем дисплазії (78), хворим на рак *in situ* (66), РШМ на стадії T1a (57), T1b (23), T2 (8) та T3 (3). Також проконсультовано 488 вагітних з патологією шийки матки.

За 10 років роботи кабінету патології шийки матки доведена економічна ефективність від застосування розроблених методів комплексного амбулаторного лікування жінок з початковими формами РШМ. Таким чином заощаджується 8566 грн на кожну хвору з діагнозом РШМ. У масштабах роботи даного кабінету ця сума за 2011 р. становила 531 092 грн.

За останні десятиліття багато чого змінилося в лікуванні РШМ, відбулася еволюція в підході до терапії даного захворювання. Усе починалось з епохи великої хірургії, основоположниками якої вважають Вертгейма, Мейгса, Окабаяші. На метод радіотерапії, відкритий Марією Склодовською-Кюрі, покладали великі надії у подоланні проблеми раку. З часом він став допоміжним засобом у лікуванні злоякісних пухлин. Сьогодні настала епоха органозберігаючого лікування: здійснюється транспозиція яєчників, трахелектомія з метою збереження репродуктивної функції в онкологічних хворих, упроваджуються методи малоінвазивної ендовідеохірургії. У наші дні є можливість проводити вакцинацію жіночого населення для профілактики РШМ, що є доступним та досить ефективним методом запобігання розвитку цього захворювання.

На завершення доповіді Л.І. Воробйова висловила пропозиції щодо покращення онкогінекологічної допомоги в Україні. Для цього потрібно:

- на керівників закладів охорони здоров'я II рівня покласти відповідальність за організацію проведення профілактичних оглядів жінок;
- створити робочу групу з поновлення Наказу МОЗ України «Скринінг раку шийки матки»;
- створити та впровадити в системі закладів охорони здоров'я єдину програму скринінгу РШМ;
- удосконалити роботу цитологічної служби (впровадження спеціальності цитопатолога, створення референс-лабораторії, організація курсів удосконалення тощо);
- критерієм оцінки профілактичної роботи акушерсько-гінекологічної служби регіону встановити кількість виявлених випадків раку *in situ*, відтак Наказ МОЗ України від 31.05.2002 р. № 197 «Рейтингова оцінка стану здоров'я населення, діяльності та ресурсного забезпечення закладів охорони здоров'я» потребує перегляду;
- репродуктивні втрати внаслідок онкогінекологічних захворювань аналізувати на рівні материнської смертності;
- керівникам закладів охорони здоров'я та приватних гінекологічних клінік проаналізувати кількість та результати оперативних втручань, у т.ч. лапароскопічних, з приводу гінекологічної патології;
- лікування онкогінекологічних хворих у загальнолікарняній мережі вважати допустимим лише в ургентних випадках та коли хвора потребує симптоматичного лікування;
- удосконалити роботу з підвищення рівня хірургічної техніки лікарів-онкогінекологів (курси спеціалізації, майстер-класи тощо);
- первинну профілактику РШМ шляхом вакцинаціїї проводити на державному рівні;
- вжити негайних заходів щодо удосконалення диспансеризації та паліативної допомоги онкологічним хворим на всіх рівнях.

Н.Я. Жилка, д.мед.н., Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, представила увазі слухачів доповідь на тему **«Світовий досвід проведення скринінгу раку шийки матки».**

Скринінг (від англ. screening – відбір, сортування) – це стратегія в організації охорони здоров'я, спрямована на виявлення клінічно безсимптомних захворювань у популяції, в т.ч. РШМ та передракових захворювань. Метою скринінгу є раннє виявлення хвороби, що дає змогу забезпечити ранній початок лікування задля полегшення стану пацієнток та зниження смертності. Виділяють масовий (універсальний) скринінг, при проведенні якого заохочуються всі особи визначеної категорії, та селективний, що застосовується в групах ризику.

В Україні існує опортуністичний скринінг РШМ (лат. opportunus — зручний, вигідний), що передбачає обстеження усіх жінок 1 раз у 3 роки за відсутності показань, які вперше звернулися за медичною допомогою у поточному році. Динаміка

захворюваності на РШМ показує, що такий вид скринінгу не дає очікуваного результату.

Нормативне забезпечення скринінгу РШМ в Україні включає Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», що передбачає цитологічний контроль 1 раз у 3 роки, проведення проби Шіллера та профілактику інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ). Клінічний протокол «Доброякісні та передракові процеси шийки матки», затверджений наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676, визначає технології скринінгового обстеження.

За даними офіційної статистики, показник охоплення населення скринінгом сягає 100%, що відповідає проведенню 20 млн цитологічних мазків у рік, однак згідно з результатами аналізів рівень охоплення скринінгом становить лише 30%.

У Європі щорічно реєструється 60 тис. нових випадків РШМ. Захворюваність на РШМ та смертність від нього знизились у багатьох країнах Європейського регіону. При цьому показники смертності у Східній Європі удвічі вищі, ніж у країнах Західної Європи.

Варто розглянути досвід скринінгу РШМ в Ісландії. Так, він починається у пацієнтів 20-річного віку; інтервал між обстеженнями становить 3 роки, після 40 років – збільшується до 5 років; закінчується проведення скринінгу у 65 років. У результаті проведених заходів спостерігається зниження захворюваності та соціально-економічний ефект.

У Литві за останні п'ять років показник захворюваності на РШМ коливався в межах від 23,6 до 31,1 на 100 тис. жінок, країна посідала друге місце в Європі за смертністю від цервікального раку. Загальнонаціональний скринінг РШМ було впроваджено у 2004 р. через систему державного медичного страхування, організацію 350 центрів первинного рівня охорони здоров'я і 10 ліцензованих цитологічних лабораторій на проведення Пап-тесту. Крім того, пацієнткам надсилались запрошення для цитологічного обстеження та аналізу його результатів.

У Фінляндії реалізацію програми організованого скринінгу РШМ розпочато з 1963 р., а в 1970 р. вона набула національного масштабу з високим рівнем охоплення населення. Скринінг починається з 20-річного віку; інтервал між обстеженнями становить 3 роки, після 50 років – збільшується до 5 років; закінчується його проведення в 65 років. Скринінг здійснюється за муніципальної підтримки, що включає фінансування та просвітницьку роботу. Унаслідок цієї програми захворюваність і смертність від РШМ знизились на 85%; захворюваність, стандартизована за віком, становить близько 4,0/100 000 жінко-років, смертність – 1,0/100 000 жінко-років. У результаті щорічно вдається запобігти майже 300 смертям. Слід зазначити, що у Фінляндії смертність від РШМ у жінок молодше 50 років дуже низька.

За даними ВООЗ, за допомогою зміни способу життя та удосконалення стратегій профілактики і скринінгу можна уникнути до 40% усіх випадків захворювання на рак.

Стратегія ВООЗ на найближчі роки за участю Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я передбачає глобальний план дій та впровадження державної вакцинопрофілактики.

Аналіз ситуації ВООЗ показав, що сьогодні мазок із цервікального каналу на цитологічне дослідження вважається єдиним методом зниження поширеності РШМ. Однак він є ефективним лише у розвинутих країнах, де наявна необхідна інфраструктура охорони здоров'я. Організовану скринінгову програму складно впроваджувати в країнах з недостатніми ресурсами, у яких цитологічний скринінг (ЦС) здебільшого проводиться в контексті позапланового обстеження і не є якісним з огляду на недостатній рівень охоплення ним населення.

Результати дослідження Європейського регіонального бюро ВООЗ свідчать про можливість запобігання виникненню РШМ. Саме скринінг РШМ визнаний найефективнішим методом профілактики даного захворювання. В основі успіху будь-якої скринінгової програми є її спроможність виявити, охопити та протестувати цільову популяцію.

У період з 1987 по 1999 р. було проведено 35 досліджень, у 19 з яких оцінювали ефективність поштових повідомлень із запрошенням на проходження скринінгу РШМ. У 8 із 9 досліджень було виявлено статистично значуще покращення ступеня сприйняття скринінгу в тих групах жінок, яким надсилали такі повідомлення, у порівнянні з тими, хто їх не отримував (контрольні групи). Результати 5 із 6 досліджень свідчили про те, що просвітницькі методи мають значний вплив на ефективність профілактичних програм.

У 2012 р. в Україні проводилося опитування жіночого населення щодо відомих їм методів профілактики РШМ. Основну групу респондентів становили жінки віком 20-30 років (63,7%), із вищою освітою – 66,8% осіб (табл. 4, 5).

Таблиця 4. Інформованість населення щодо профілактики РШМ (Україна, 2012)

Заходи	Питома вага осіб (%)
Профілактика інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ)	22,1
Профілактика ВПЛ	18,5
Своєчасне лікування будь-якої патології шийки матки	26,1
Щорічні гінекологічні огляди	60,6
Врахування генетичних факторів	14,1
Не знають про наявні методи профілактики	29,2

Таблиця 5. Рівень інформованості жіночого населення щодо методів профілактики РШМ залежно від рівня освіти (Україна, 2012)

Заходи	Питома вага осіб з вищою освітою (%)	Питома вага осіб із середньою спеціальною освітою (%)
Профілактика ІПСШ	26,8	9,3
Профілактика ВПЛ	24,6	9,3
Щорічні гінекологічні огляди	62,3	50,0
Вакцинопрофілактика	11,6	9,3

Згідно з результатами дослідження, під час першого статевого акту презерватив використовувався у 45,6% випадків; 24,2% жінок мали запальні захворювання геніталій після першого статевого акту; 86,5% – проходили лікування за призначенням лікаря; у 57,1% осіб лікувався статевий партнер; у 35,3% жінок в анамнезі наявні ІПСШ, у 36,4% – патологія шийки матки.

Стратегія профілактики РШМ в Україні передбачає:

- зниження захворюваності та смертності;
- просвітницьку роботу;
- консолідацію зусиль;
- проведення організованого скринінгу;
- впровадження вакцинопрофілактики.

Згідно з висновками наради ВООЗ 2011 р., вакцинація і скринінг запобігають розвитку раку та рятують життя. За тих технологій, які наявні у європейських країнах, а також враховуючи їх рівень розвитку, захист від РШМ – це не лише питання громадської охорони здоров'я, це питання права кожної жінки.

С.С. Долик, завідувач онкогінекологічним відділенням Івано-Франківського обласного клінічного онкологічного диспансеру (ОКОД) у доповіді на тему **«Скринінг раку шийки матки в Івано-Франківській області. Успіхи, недоліки, перспективи»** відмітив актуальність проблеми профілактики РШМ, адже вона зберігає здоров'я, економить гроші та час. Значення правильно організованого та проведеного ЦС важко переоцінити.

За словами Я.В. Бохмана (1989): «Не існує більш важливого завдання в онкогінекології, аніж вдосконалення організації програм скринінгу, ранньої діагностики та своєчасного лікування онкогінекологічних хворих».

Завдяки ЦС знижується захворюваність та смертність від РШМ, діагностуються передракові процеси шийки матки, доклінічні та мікроінвазивні форми РШМ. Таким чином, ЦС є ідеальною моделлю вторинної профілактики РШМ. Щорічне охоплення жінок скринінгом знижує ризик розвитку РШМ на 90%. Серед осіб, які хоча б раз у житті пройшли ЦС, смертність знижується на 40%.

Щодо особливостей ЦС в Україні, то варто відзначити його актуальність, необхідність, малоефективність, необ'єктивність та гостру потребу реформування за державної підтримки. Успіх скринінгу залежить від природи захворювання, скринінгового тесту (цитологічне дослідження) та скринінгової програми.

РШМ – це багатоступінчатий процес, від виникнення дисплазії до розвитку раку *in situ* проходить близько 15 років, а від преінвазивної стадії до інвазивного раку – більше 10 років.

ЦС – високоспецифічний (70-95%), помірночутливий (50%) тест, причому чутливість підвищується при регулярному обстеженні. Він відносно дешевий, простий у виконанні. Скринінгова програма передбачає обстеження 80-90% жіночого населення протягом 10-20 років, інтервал обстеження становить 3 роки, якщо результати перших двох обстежень відповідають нормі.

Ефективність проведення ЦС залежить від чіткої роботи та взаємодії трьох спеціалізованих служб: акушерсько-гінекологічної, яка організовує та проводить ЦС, цитологічної та онкогінекологічної. Однак в даному питанні існують певні проблеми. Передусім це відсутність організації цілеспрямованого ЦС жінок віком 40-55 років, понад 55 років та тих, хто протягом двох і більше років не проходив обстеження у гінеколога. Спостерігається старіння жіночого населення. Так, в Івано-Франківській області частка жінок старше працездатного віку становить близько 30%, чоловіків – 14%; середня тривалість життя жіночого населення – 74,2 року, чоловічого – 62,5 року. Частка жінок в області становить 53%, в Україні – 54% (2009).

У проведенні ЦС значну роль відіграють оглядові кабінети поліклінік, адже жінки віком понад 55 років втричі частіше звертаються до поліклінічного закладу з приводу екстрагенітальної патології, ніж у жіночу консультацію. Тому лікарі-гінекологи оглядових кабінетів за допомогою цитологічного дослідження виявляють втричі більше випадків РШМ та підозри на РШМ, а також передракових захворювань (CIN III) порівняно з лікарями жіночих консультацій. До проблем, пов'язаних із проведенням ЦС, також відносяться міграційні процеси. Недотримання технології цитологічного дослідження та відсутність належного взаємозв'язку акушерів-гінекологів і цитологів вносять додаткові труднощі в здійснення ЦС. При адекватній співпраці між цими службами, за даними Л.С. Болгової, інформативність цитологічних мазків зростає на 70%, виявлення дисплазій – у 5 разів, у т.ч. дисплазій тяжкого ступеня – у 10 разів, РШМ – у 2 рази.

У штаті акушерів-гінекологів Івано-Франківської області налічується понад 350 спеціалістів. Мотивація проведення ЦС є недостатньою, оскільки відсутні консультативно-методичний центр, єдина форма звітності та комп'ютеризація. До 2011 р. не існувало спеціальності цитолога в класифікаторі

професій, відсутня до- і післядипломна підготовка клінічних цитологів, тому цитологічна служба перебуває на межі занепаду. Рейтинговий показник охоплення ЦС жіночого населення не дає можливості отримання реальних даних.

В області цитологічна служба децентралізована і представлена цитологічними лабораторіями в ОКОД у складі клініко-діагностичної лабораторії Коломийського онкодиспансеру та цитологічної лабораторії Калуської центральної районної лікарні. З 18 цитологів троє (17%) є лікарями, а 15 (83%) – біологами. Підготовка спеціалістів проводиться на кафедрах загальної клінічної лабораторної діагностики тривалістю 5 міс: всього 12 год теоретичної підготовки для цитологів та до 20 год практичних занять.

Разом із цитологами, які є співробітниками Івано-Франківського ОКОД, розроблено і впроваджено уніфіковану форму звіту цитологічної служби області (табл. 6).

Онкогінекологічна служба найбільш зацікавлена в правильно організованому та проведеному ЦС, вона надає організаційно-методичну, консультативну допомогу акушерсько-гінекологічній та цитологічній службам області й організовує впровадження нових технологій для покращення результатів ЦС.

У структурі ОКОД створений регіональний кабінет скринінгу патології шийки матки, що має статус координаційного обласного центру. Його штат налічує сім онкогінекологів, основним завданням яких є здійснення загального керівництва, координація дій відповідних служб та аналіз результатів ЦС з наступним адекватним лікуванням виявлених онкогінекологічних захворювань.

Передумовами до затвердження галузевої програми «Скринінг патології шийки матки на 2005-2010 рр.» стали дані канцер-реєстру за період 1997-2001 рр., згідно з яким занедбані випадки РШМ становили 25%, летальність до року – 18-20%, захворюваність на РШМ серед молодих жінок віком 20-24 років підвищилася на 70%, 30-34 років – на 30%.

Щороку в Україні помирає близько 2500 хворих на РШМ, з них 500 осіб – жінки працездатного віку. За даними МОЗ України, тільки 30% жіночого населення охоплено профілактичними оглядами. Для реалізації ЦС МОЗ України затверджено галузеву програму «Скринінг патології шийки матки на 2005-2010 рр.».

З метою розв'язання існуючих в Україні проблем, що включають відсутність скоординованої системи профілактичних оглядів жінок та повноцінної цитологічної служби, розроблено галузеву програму скринінгу та визначені шляхи реалізації зазначених недоліків. Вони полягають у:

- створенні Українського координаційного центру патології шийки матки;
- створенні мережі кабінетів скринінгу патології шийки матки на базі існуючої інфраструктури системи охорони здоров'я;
- формуванні повноцінної цитологічної служби України.

Далі С.С. Долик зупинився на особливостях впровадження скринінгової програми в Івано-Франківській області. Так, ініціатива, організація, контроль та моніторинг за впровадженням комп'ютерного ЦС в основному покладені на онкогінекологічну службу. Введення скринінгової програми відбувалося через створення та інвентаризацію всіх кабінетів патології шийки матки відповідно до вимог про виділення окремого приміщення з підготовленим акушером-гінекологом, матеріально-технічну оснащеність кабінету, наявність комп'ютера, комп'ютерної програми ЦС, оператора чи особи, відповідальної за набір даних, та необхідних нормативних документів. До вимог також належало фінансування за рахунок бюджету центральних районних та міських лікарень.

Згідно з аналізом показників ЦС по області (2005-2010 рр.), відбулося незначне зниження цитологічного виявлення РШМ (2005-2007 рр. – 0,009%, 2008-2010 рр. – 0,008%) та незначне зниження цитологічного виявлення підозри на РШМ (2005-2007 рр. – 0,015%, 2008-2010 рр. – 0,013%).

Таблиця 6. Уніфікована форма звіту цитологічної служби Івано-Франківської області

Назва закладу	К-сть мазків	К-сть осіб	Вік, роки			Виявлено						Інші параметри								
			До 40	40-55	Старше 55	Рак (V тип цитологічного мазка)	Підозра на рак (IV тип цитологічного мазка)	Тяжка дисплазія	ВГ з атипією	Помірна дисплазія	Слабка дисплазія	З діагнозом	Неякісні	Відсоток неякісних	Неінформативні	Відсоток неінформативних	Аспірати	Зішкреби	Відбитки ВМС	Вагітні
Райони																				
Область																				

ВМС – внутрішньоматкова спіраль.

Підвищився рівень виявлення цервікальних інтраепітеліальних неоплазій: CIN III (2005-2007 р. – 0,058%, 2008-2010 р. – 0,065%) та CIN I, II (2005-2007 рр. – 0,9%, 2008-2010 рр. – 1,2%), що стало безумовною мотивацією в роботі акушерів-гінекологів.

Аналіз показників ЦС по області (2005-2010 рр.) свідчить про охоплення ЦС жінок до 40 років на 50%, 40-55 років – на 30%, старших 55 років – на 20%. При регулярному аналізі занедбаних форм РШМ виявлено, що в 70% випадків мало місце порушення організації та проведення ЦС, а у 30% – недотримання технології обстеження та лікування. Серед жінок старше 55 років та тих, які протягом двох і більше років не проходили огляд у гінеколога, онкогінекологічна патологія зустрічається у 60-64% випадків; охоплення цієї категорії пацієнток ЦС становить лише 18-30% у різних районах області.

Дані за 2005-2010 рр. щодо захворюваності та смертності хворих на РШМ в Україні вказують на необхідність поновлення галузевої програми ЦС. Проведення повноцінного ЦС потребує створення робочої групи при МОЗ для підготовки та впровадження оновленої галузевої програми ЦС та вирішення питань щодо матеріально-технічного забезпечення, інфраструктури, застосування нових технологій і підходів в організації ЦС, нормативно-правової бази та кардинальних змін у свідомості людей відносно ЦС жіночого населення.

Наприкінці доповіді С.С. Долик детально зупинився на кожному пункті оновлення галузевої програми скринінгу. Матеріально-технічне забезпечення має включати комп'ютеризацію кабінетів патології шийки матки, цитологічних лабораторій та розробку комп'ютерних програм ЦС (державної уніфікованої трирівневої – районна, обласна, республіканська) та обов'язкове підключення до глобальної мережі Інтернет. До інфраструктури суб'єктів ЦС належать: мережа кабінетів патології шийки матки; обласний координаційний кабінет; Всеукраїнський координаційний центр ЦС, підпорядкований Національному інституту раку; цитологічні лабораторії районів, централізовані цитологічні лабораторії області та республіканський консультативно-методичний центр (у штаті Національного інституту раку). Нові підходи та технології здійснення профілактичних онкологічних оглядів жіночого населення України повинні включати організацію цілеспрямованого ЦС, особливо серед жінок віком 40-55 років, понад 55 років та тих, які протягом двох і більше років не проходили огляд у гінеколога. Необхідним є залучення лікарів сімейної та приватної медицини до проведення ЦС. Скринінгова програма має починатися з 18 і тривати до 65 років з інтервалом обстежень 3 роки. При цьому слід посилити співпрацю з дільничними терапевтами (оглядові гінекологічні кабінети поліклінік міст та обласних центрів) та залучити заходи страхової медицини. Кардинальна зміна поглядів на ЦС стосується жіночого населення, представників влади і медпрацівників. Також необхідна розробка потужних рекламних проектів, спрямованих на необхідність проведення ЦС, в засобах масової інформації та відміна рейтингового показника охоплення жіночого населення онкопрофоглядами як необ'єктивного та недоцільного. Особливо важливим є фінансування програми.

На завершення С.С. Долик навів цитату Ч. Камерона (1964): «Якщо жінка помирає від раку матки, то хтось іще, крім раку, винен в її смерті».

Г.М. Мінкіна, д.мед.н, професор кафедри акушерства і гінекології лікувального факультету Московського державного медико-стоматологічного університету ім. А.І. Євдокимова виступила з доповіддю на тему **«Тактичні помилки в лікуванні цервікальних інтраепітеліальних неоплазій».**

Сектор цервікальної інтраепітеліальної патології представлений ураженнями низького ступеня тяжкості, що є проявом прогресивної вірусної інфекції, яку морфологи називають CIN I, та ураженнями середнього і тяжкого ступеня – CIN II і CIN III зі зростаючою ймовірністю вірусної інтеграції. Тактика ведення пацієнток із CIN – це ключовий момент для профілактики РШМ, однак вона багато в чому залишається неоднозначною, і перш за все це стосується менеджменту пацієнток із CIN I, що являє собою гетерогенну групу уражень.

Чи може CIN I прогресувати до CIN III? На зміну теорії прогресування CIN I до CIN II, а потім до CIN III з'явилися свідчення про те, що насправді пацієнтки з ознаками прогресування CIN I від початку одночасно мали два «сусідні» види епітеліальних уражень (наприклад CIN I у поєднанні з дрібними вогнищами CIN III) з різною вірогідністю виявлення. Прицільна біопсія не завжди адекватно відображає стан цервікального епітелію, оскільки це залежить від досвіду кольпоскопіста, який дає в розпорядження патоморфологу обмежений цервікальний зразок. Згідно з даними метааналізу, якщо хворим з CIN I в прицільному біоптаті потім виконували розширену біопсію шляхом петльової ексцизії, у 23 з 55% випадків було виявлено CIN II, III. З огляду на це тактика ведення пацієнток з CIN I сьогодні у світі остаточно не визначена. Рекомендуються два варіанти: спостереження жінок з CIN I без лікування з проведенням цитологічного та кольпоскопічного контролю або лікування шляхом абляції чи ексцизії.

Діагноз CIN I потребує лікування, а не спостереження, у випадку незадовільної кольпоскопії (зона трансформації повністю не візуалізується); при великому змішаному ураженні (легко пропустити зони тяжкого ураження); при персистенції CIN I, що триває понад 1,5 року (регресія малоймовірна); у жінок старше 30-35 років і при відмові пацієнтки від тактики спостереження.

У молодих жінок оптимальним вважається спостереження. Однак більшість акушерів-гінекологів у Росії віддають перевагу лікуванню CIN I. Такий підхід пояснюється відсутністю національної програми скринінгу РШМ та ризиком втрати пацієнтки для спостереження, не завжди високою якістю цитологічного та кольпоскопічного дослідження, страхом пропустити CIN II, III. Очікувальна тактика збільшує вартість скринінгу, викликає занепокоєння у лікаря та хворої. Що стосується розвитку CIN II, III, то ці види уражень значно частіше персистують і прогресують, ніж регресують. Рівень прогресування нелікованих випадків CIN III в РШМ становить близько 12%, однак більшість дослідників вважає, що це лише питання часу – при більш тривалому періоді спостереження CIN III імовірно дійшла б до стадії інвазії. Таким чином, тактика ведення пацієнток при ураженнях CIN II, III є відносно універсальною і не передбачає спостереження, за винятком підлітків і вагітних.

При вагітності CIN II, III спостерігають за допомогою цитологічного і кольпоскопічного контролю до закінчення післяпологового періоду з огляду на низький ризик прогресування до стадії інвазії. Стосовно підлітків, то CIN II у них часто має транзиторний характер, однак CIN III потребує лікування.

До методів лікування CIN відносять абляцію та ексцизію. Вибір конкретного методу залежить від багатьох факторів: тяжкості ураження, типу зони трансформації, віку пацієнтки, її репродуктивних планів, даних анамнезу, а також оснащеності клініки і досвіду лікаря. Недоліком абляції є неможливість гістологічного дослідження ураженої ділянки.

Для лікування CIN II, III беззаперечну перевагу мають методи ексцизії, які дають змогу видалити всю зону трансформації з подальшим її гістологічним дослідженням і виключенням інвазивної форми раку. Тим не менше навіть для лікування CIN II, III деструкція не є абсолютно протипоказаною. Виконувати деструкцію (абляцію) категорично не дозволяється, якщо зона трансформації повністю не візуалізується (III тип) – атиповий епітелій повністю заходить у цервікальний канал і таким чином не видно лінії переходу в циліндричний епітелій. Крім того, деструкція протипоказана при великому ураженні, рецидивуючому ураженні, при підозрі на аденокарциному, у випадку розбіжностей між результатами цитології, гістології та кольпоскопії. За таких умов слід віддати перевагу методу конізації.

Найбільш прийнятним у світі методом ексцизії є ексцизія електропетлею, яка в США називається процедурою петльової електрохірургічної ексцизії (loop electrosurgical excision procedure, LEEP), у Росії – електроконізації або петльової ексцизії. Необхідно пам'ятати, що при виконанні ексцизії потрібно видаляти зону трансформації єдиним фрагментом, оскільки видалення кількома частинами утруднює гістопатологічну оцінку та визначення точної глибини інвазії в таких зразках.

Результати лікування CIN загалом успішні, хоча після нього ризик інвазивного раку в 4-5 разів вищий, ніж у загальній популяції, тому що рівень залишкових і рецидивних уражень, згідно з даними метааналізу, залишається в межах 5-25%. Резидуальні ураження виявляються протягом 1 року після лікування, що є наслідком неповної ексцизії. Патологічний процес поширюється в цервікальний канал або за межі видаленого конуса. До факторів ризику виникнення резидуальних уражень відносяться великі розміри конуса та позитивний край після ексцизії. Вони зустрічаються частіше у жінок після 40 років і при залученні до ураження ендоцервікальних залоз, про що свідчить гістологічний висновок. У той же час CIN може повторно розвинутись через декілька років після ексцизії і призвести до нових пошкоджень внаслідок аутоінокуляції ВПЛ в оточуючий епітелій, проникнення персистуючого ВПЛ в загоєні тканини або як результат нової ВПЛ-інфекції. Традиційне спостереження після лікування CIN II, III раніше передбачало повторне цитологічне дослідження з інтервалом 4-6 міс протягом 2 років, доки результати трьох послідовних досліджень будуть негативними, після чого жінка підлягала щорічному скринінгу. Альтернативним, сучасним, більш надійним методом спостереження є ВПЛ-тестування у поєднанні з цитологією. Позитивний ВПЛ-тест може виявити невдачу терапії навіть при нормальній цитології.

Г.М. Мінкіна та її колеги з 2003 р. використовують ВПЛ-тест для постлікувального моніторингу хворих з CIN II, III та мікроінвазивним раком через 6 міс після ексцизії. Даний метод характеризується 100% чутливістю, 100% негативною прогностичною значимістю та високою специфічністю. При негативному ВПЛ-тесті жінка може повернутися до рутинного скринінгу, при позитивному – існує висока ймовірність рецидиву захворювання.

Далі доповідач детально зупинилася на методах медикаментозного лікування CIN. Середній вік пацієнток з CIN становить 30 років, але захворювання зустрічається і в молодшому віці. Для лікування CIN II, III використовують процедуру ексцизії електропетлею, скальпелем або CO_2-лазером. Разом з тим результати багатьох когортних досліджень та дані метааналізу свідчать, що ексцизія підвищує ризик передчасних пологів, народження дітей з низькою масою тіла та передчасного розриву плідних оболонок.

Теоритичне обгрунтування медикаментозного лікування CIN:

- вірусна етіологія неоплазії;
- чітко визначена преінвазивна стадія;
- довгий час прогресування;

- можливість клінічного спостереження за захворюванням без використання інвазивної техніки.

Сьогодні у світі не існує високоефективного засобу для лікування інфекції ВПЛ, її персистенції та вже існуючих патологічних змін.

Для медикаментозного лікування CIN використовують інтерферон, іміквімод, інгібітори циклооксигенази (ЦОГ), α-дифторметилорнітин, ретиноїди, фолати і β-каротин, індол-3-карбінол, терапевтичну вакцину.

Інтерферон – білок, що виробляється організмом у відповідь на вторгнення вірусів. Він інгібує проліферацію різних типів клітин *in vivo* та *in vitro* і відіграє терапевтичну роль при лікуванні пацієнток з CIN.

В одному з досліджень за участю 37 жінок із CIN II порівнювали дію інтерферону-β, який використовували 2 рази на день протягом 10 днів по 6 МО, з дією плацебо протягом 10 днів. Прогресивне покращення виявлено в осіб, які одержали інтерферон у всіх контрольних термінах (70, 190, 370, 550, 730 днів). Відсоток регресуючих, персистуючих і прогресуючих пошкоджень епітелію в групі інтерферону-β становив 36,4; 54,5; 9,1%; у групі плацебо – 0; 67,7 і 33,3% відповідно.

Системний спосіб застосування інтерферону найбільш ефективний, але він характеризується найбільшою кількістю побічних ефектів. Ефективність його використання є вищою при ураженнях шийки матки за відсутності ВПЛ 16-го типу. Інтерферон-β забезпечує більш швидку і повну відповідь, ніж інтерферон-α. При введенні всередину патологічного вогнища ефективність інтерферону-β становить 69%, а інтерферону-α – 43%. Місцеве застосування є малоефективним (Borstein J. et al., 1993).

Іміквімод – індуктор інтерферону. При нанесенні його на шкіру збільшується вироблення противірусних та протипухлинних агентів: інтерферону-α і фактора некрозу пухлин. Крем алдара 5% використовують для лікування кондилом, при цьому спостерігаються побічні ефекти (місцеві реакції, загальна інтоксикація). Місцеве призначення іміквімоду є ефективним для лікування CIN II, III. За даними дослідників, рівень побічних ефектів прийнятний, проте у зв'язку з їх наявністю у 27% пацієнток виникає необхідність переведення на 50% дозу препарату. У рандомізованому порядку 56 жінок отримували стандартне ексцизійне лікування або ексцизію, що супроводжувалась аплікаціями іміквімоду, після чого підлягали спостереженню протягом 2 років. Різниці в кількості рецидивних захворювань у пацієнток обох груп не зафіксовано. Вираженість побічних ефектів (озноб, втома, лихоманка, головний біль, міалгія, вагінальні виділення) була слабкою (Grimm C. et al., 2011).

ЦОГ-2 – ключовий ензим в продукції простагландинів, простацикліну і тромбоксану; індукується запальним процесом.

Інгібітори ЦОГ-2 є нестероїдними протизапальними засобами. У дослідженнях було продемонстровано тісний зв'язок між експресією ЦОГ-2 і цервікальною карциномою та її попередниками, а також доведена потенційна ефективність інгібіторів ЦОГ-2 для хіміопрофілактики раку. У цілому у жінок, які одержували лікування даними препаратами, в 2-2,5 разу частіше спостерігалася регресія CIN, ніж у тих, хто застосовував плацебо. Несприятливих побічних ефектів не зафіксовано.

Альфа-дифторметилорнітин (alpha-difluoromethylornithine, DFMO) є інгібітором орнітин-декарбоксилази, ключового ензиму в біосинтезі поліамінів, задіяних у процесах клітинної проліферації і збереженні життєздатності клітин. Підвищення концентрації поліамінів пов'язане з процесом злоякісної трансформації. В одному з досліджень порівнювали використання DFMO дозою 0,125 мг або 0,5 мг/м^2 з дією плацебо протягом 28 днів. Статистично значимої різниці в гістологічному результаті в досліджуваних групах не було виявлено. Серед побічних ефектів спостерігалися нудота, діарея, головний біль, запаморочення.

Ретиноїди – синтетичні деривати ретинової кислоти, біологічна активність яких полягає у модуляції проліферації та диференціації епітеліальних клітин. Кілька досліджень продемонстрували їх потенційний ефект у профілактиці диспластичної трансформації епітелію людини. Побічна дія у вигляді вагінального подразнення часто зустрічалася у пацієнток, які використовували ретиноїди вагінально, але ці симптоми були слабкими і транзиторними. Повна гістологічна регресія була суттєво вищою у жінок із CIN II, які отримували ретиноїди, у порівнянні з групою плацебо – 43 і 27% відповідно. Терапевтичний ефект не спостерігався серед осіб з CIN III. Топічні ретиноїди, використані в дослідженні, були загалом безпечними, але виявляли ефективність тільки у пацієнток із CIN II. У дослідженні ефективності перорального застосовування даної групи препаратів проміжний аналіз показав, що відповідь на лікування як через 6, так і через 12 міс в групі ретиноїдів була значно гіршою, ніж у групі плацебо. Не спостерігалося значної терапевтичної активності як пероральних, так і місцевих ретиноїдів відносно цервікального ураження тяжкого ступеня, особливо CIN III.

Фолати і *β-каротин*. Низький рівень фолієвої кислоти може підвищувати ризик персистенції ВПЛ-інфекції і розвитку CIN, а зниження концентрації β-каротину також асоціюється зі зростаючим ризиком CIN та інвазивним ураженням. Роль фолатів для лікування CIN II, III невідома. В одному із досліджень регресія через 6 міс в основній групі спостерігалася у 41% осіб, в групі плацебо – у 52%, через 24 міс – у 25 і 38% відповідно. Отже, роль β-каротину в регресії CIN II, III не підтверджена.

Індол-3-карбінол (indole-3-carbinol, I-3-C) – канцер-превентивна речовина рослинного походження, що у великій кількості міститься в хрестоцвітих овочах. Нормалізація балансу метаболітів естрогенів – це основний механізм, за допомогою якого I-3-C інгібує розвиток раку. У 30 жінок з гістологічним діагнозом CIN II, III порівнювали ефективність застосування даної речовини дозою 200 мг, 400 мг з плацебо протягом 12 тиж. У пацієнток з персистуючим ураженням по завершенні лікування здійснювалася петльова електроексцизія. У групі плацебо регресія не спостерігалася; серед осіб, які отримували 200 і 400 мг I-3-C, вона відбулася в 50 і 44% випадків відповідно.

Терапевтична вакцина (MVA E_2) – це рекомбінантна вакцина, що в експериментах на тваринах виявила здатність інгібувати проліферацію пухлинних клітин та індукувати регресію пухлини. Вакцина MVA E_2 здатна індукувати регресію CIN II, III у всіх пацієнток, причому у 50% випадків спостерігається повна гістологічна регресія. Як показали результати досліджень, значно знизилося ДНК-навантаження ВПЛ, у 50% жінок відбулася повна елімінація вірусу, а також була зафіксована відсутність рецидивів через 1 рік після проведення конізації (у порівнянні з 15% осіб у групі плацебо).

У дослідженні медикаментозної терапії цервікальних неоплазій існують певні труднощі, пов'язані з експериментальними моделями, лікувальними протоколами, дозами, різноманітністю відповідей пацієнток та етичними проблемами. Медикаментозна терапія неоплазій, у т.ч. CIN, має перспективи, однак ефективних методів лікування ВПЛ-інфекції поки що не знайдено. Для пацієнток із CIN III та раком *in situ* в цитологічному мазку необхідне обов'язкове проведення кольпоскопічного дослідження.

Профілактика РШМ пов'язана з певними проблемами скринінгу: він ефективний при рівні охоплення жіночого населення не менше 70% популяції ризику. При цьому в розвинених країнах рівень охоплення жіночого населення скринінгом становить в середньому 63%; в країнах, що розвиваються, – 19%; в Росії – близько 30%. Скринінг повинен повторюватися протягом майже всього життя жінки. Можливими є псевдонегативні результати (чутливість Пап-тесту, за даними метааналізу, становить ≤ 60%), при цьому аномальна цитологія викликає значне занепокоєння у пацієнток. Лікування CIN II, III шляхом ексцизії може призвести до підвищення ризику передчасних пологів і частоти кесарева розтину.

Скринінг РШМ не забезпечує ранню діагностику аденокарциноми шийки матки, що часто не виявляється під час обстеження і при цьому є найагресивнішою. Даний вид злоякісної пухлини зустрічається переважно у молодих жінок, становить до 20% всіх інвазивних РШМ (> 90%), що асоційовані з ВПЛ типів 16, 18 і 45. До проблемних питань цервікального скринінгу відноситься неможливість ерадикації ВПЛ-інфекції, яка є причиною передракових уражень і РШМ.

Найефективнішою стратегією контролю над вірусними інфекціями є використання профілактичних вакцин. З цього приводу проводилося рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження профілактичної ефективності квадривалентної вакцини (гардасил). Ефективність вакцини доведена в оптимальних умовах – у підлітків і неінфікованих молодих жінок.

Перенесений інфекційний процес не забезпечує повноцінного захисту від подальшої реінфекції тим самим типом ВПЛ або ВПЛ-реактивації, тому таким жінкам також корисне проведення вакцинації. Дана вакцина неефективна відносно активної інфекції 6-, 11-, 16- та 18-го типів ВПЛ. У когорті пацієнток із поточною інфекцією (інфіковані або із CIN) введення вакцини є безпечним. Особи, інфіковані до моменту вакцинації одним або більше вакцинними типами ВПЛ, захищені від захворювань, що викликаються іншими вакцинними типами ВПЛ. Щодо вакцинації сексуально активних жінок, то досліджувана вакцина не виліковує персистуючу інфекцію. Особи із CIN або іншими ВПЛ-асоційованими генітальними ураженнями отримують користь від вакцинації.

Проведення ВПЛ-тесту перед вакцинацією не є необхідним. ВПЛ-тест збільшує вартість вакцинних програм. При позитивному ВПЛ-тесті у жінки можуть виникнути небажані психологічні реакції. Можливості ВПЛ-тестування є обмеженими. У дуже малої кількості пацієнток до моменту вакцинації має місце попереднє або поточне інфікування більш ніж одним вакцинним типом ВПЛ, тобто інфіковані жінки також отримують користь від вакцинації.

Виходячи з вищесказаного, можна зробити наступні висновки:

- ризик інфікування ВПЛ зберігається протягом усього періоду сексуальної активності жінки;
- квадривалентна вакцина забезпечує високий рівень захисту від інфекцій і захворювань, асоційованих з ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18, у підлітків і неінфікованих молодих жінок (осіб 16-45 років);
- пацієнтки з поточним інфікуванням одним або більше вакцинними типами отримують захист від інфекції та захворювання, а після елімінації вірусу – від реінфекції тим самим вакцинним типом ВПЛ;
- вакцинація жінок, які підлягали ексцизійній терапії з приводу CIN або патологічних уражень зовнішніх геніталій, є корисною в аспекті профілактики рецидивного захворювання.

Підготувала Інна Субботіна

Клиническая эффективность применения препарата Тотема в лечении железодефицитных состояний у взрослых*

С.В. Семочкин, д.мед.н., заведующий отделом оптимизации лечения подростков и молодежи с гематологическими заболеваниями ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, Москва

Цель данной работы заключалась в изучении клинической эффективности и переносимости препарата Тотема, представляющего оригинальный терапевтический комплекс глюконатов железа, марганца и меди. В проспективное исследование были включены 44 женщины в возрасте от 20 до 84 лет (медиана 42 года) с подтвержденным диагнозом железо-дефицинтной анемии (ЖДА). Препарат назначали в дозе 100 мг элементарного железа в день на срок не менее 3 мес. В статье представлена оценка собственного опыта применения препарата, включая анализ частоты достижения гематологического ответа, динамики восстановления биохимических показателей, характеризующих обмен железа, исследования качества жизни (КЖ) пациенток, выполненного с помощью опросника SF-36, и нежелательных явлений, связанных с лечением.

Железодефицитные состояния – один из самых частых вариантов недостаточности нутритивных веществ, влияющий на здоровье почти 30% популяции людей во всем мире. Как следствие этого, ЖДА является наиболее распространенным вариантом анемий, составляющим до 80% всех ее случаев. Максимальный риск возникновения ЖДА имеют дети раннего возраста, подростки, женщины детородного возраста и пожилые люди. По данным ВОЗ, в зависимости от социально-экономического статуса страны проживания, от 14 до 56% беременных женщин страдают от ЖДА [1]. Клиническая картина ЖДА складывается непосредственно из проявлений гемической гипоксии (анемический синдром) и тканевого дефицита железа (сидеропенический синдром). Помимо этого, дефицит железа может привести к снижению работоспособности у взрослых, замедлению физического и умственного развития у детей и подростков [2, 3].

В терапии ЖДА преимущественно используются оральные препараты двухвалентных солей железа, которые назначают на срок (в среднем от 3 до 6 мес), необходимый для полного восполнения физиологических депо железа. Применение препаратов железа нередко сопровождается рядом побочных эффектов (аллергические реакции, тошнота, рвота, запоры и диарея), частота и интенсивность которых зависят непосредственно от характеристик конкретного препарата и кумулятивных доз элементарного железа [4]. В случаях непереносимости солевых препаратов двухвалентного железа, как правило, применяются препараты полимальтозного комплекса гидроксида трехвалентного железа, активность которых, однако, не столь высока [5].

Тотема (Laboratoire Innotech International, Франция) – современный препарат двухвалентного железа, широко применяемый в нашей стране [6]. Препарат представляет собой жидкую лекарственную форму глюконата железа. Преимущество питьевого раствора глюконата железа по сравнению с таблетированными аналогами заключается в лучшей биодоступности, вследствие чего на курс лечения необходимы более низкие кумулятивные дозы элементарного железа. Соответственно, конечный профиль нежелательных явлений является более благоприятным [7]. Тотема – уникальный комбинированный препарат, содержащий помимо непосредственно глюконата железа (50 мг элементарного железа на 10 мл раствора) другие соли двухвалентных металлов – глюконат марганца (1,33 мг) и меди (0,70 мг). Теоретической предпосылкой использования солей марганца и меди в лечении ЖДА является необходимость поддерживать на протяжении длительного приема железа

* Статья впервые опубликована в журнале «Поликлиника», 2013, № 4 (3).

активность естественных антиоксидантных систем – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, структурно представляющих собой соответствующие металлопротеиназы [8]. Активация антиоксидантных систем, по сути, нивелирует известную токсичность ионов железа, выражающуюся в катализе процессов перекисного окисления липидов, приводящих к образованию реактивных форм кислорода (реакция Фентона), которые в свою очередь оказывают повреждающее воздействие на различные биологические молекулы, включая ДНК, липиды и белки мембран эритроидных клеток [9, 10].

Цель настоящей работы заключалась в исследовании клинической эффективности и переносимости препарата Тотема. В статье представлен собственный опыт его применения в терапии ЖДА у взрослых, включающий оценку частоты гематологического ответа, полноты восстановления биохимических показателей, анализ КЖ и исследование нежелательных явлений.

Пациенты и методы исследования

В представленное проспективное исследование были включены 44 женщины старше 18 лет с подтвержденным диагнозом ЖДА, которым было инициировано лечение препаратом Тотема. Пациентки прослежены в течение не менее 9 мес от начала терапии.

В качестве критерия включения в исследование рассматривался факт наличия анемии, которую диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ при снижении уровня гемоглобина у женщин менее 12,0 г/дл [1].

Помимо непосредственно наличия анемии, дефицит железа подтверждали изменением по меньшей мере одного из ниже перечисленных биохимических показателей:

- снижение уровня сывороточного железа < 6,6 мкмоль/л;
- повышение ненасыщенной железосвязывающей способности (ННЖСС) > 64 мкмоль/л;
- повышение концентрации трансферрина > 3,6 г/л;
- уменьшение насыщения трансферрина железом (НТЖ) < 18,4% и/или
- снижение концентрации ферритина сыворотки < 5 нг/мл.

Следующие события рассматривались в качестве критериев исключения, а именно: серьезная патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени и почек; активные инфекционные и воспалительные заболевания; низкий уровень витамина B_{12} и/или фолатов сыворотки; факт лечения анемии в пределах последних 6 мес перед началом данного исследования с помощью любых методов, включая назначение препаратов орального и парентерального железа, трансфузий компонентов крови или применения терапевтических эритропоэтинов.

Препарат Тотема назначали в дозе 100 мг элементарного железа в день (10 мл питьевого раствора 2 раза в сутки). Минимальная продолжительность терапии составила 3 мес. Клинический и лабораторный контроль проводили до начала терапии (0 мес) и через 1; 3,5 и 9 мес после в следующем объеме: общий осмотр, оценка жалоб и возможных побочных эффектов лечения; общий анализ крови; биохимический анализ крови с определением сывороточного железа, ННЖСС, трансферрина, НТЖ и ферритина; исследование активности витамина B_{12}, фолатов и эритропоэтина в сыворотке крови.

Оценку КЖ проводили перед началом терапии (0 мес), через 1 и 3,5 мес с помощью опросника общего профиля SF-36 (версия 2.0). Особенностью данной модификации опросника является усовершенствованная система представления конечных данных, где за среднее для каждой шкалы или индекса принимается величина 50 баллов [11]. Соответственно значения от 0 до 49 баллов рассматриваются как результаты ниже среднего, а от 51 до 100 – как выше среднего. Анализ КЖ жизни выполнен для 43 (98%) пациенток, исключена 1 (2%) женщина с раком толстого кишечника. Математическую обработку данных проводили в соответствии с оригинальным руководством пользователя [12].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программного пакета SPSS 18.0. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего. Принимая во внимание значительный разброс показателей КЖ, зависящих от пола и возраста пациенток, сравнение числовых переменных проводилось с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента для анализа зависимых выборок, учитывающего значимость изменений показателей для каждого конкретного пациента. Различия считались значимыми в случае $p < 0,05$.

Результаты исследования

Инициальная характеристика больных

Инициальные характеристики больных представлены в таблице 1. Медиана возраста на момент начала терапии составила 42 (разброс 20-84) года. Все 44 (100%) пациенты были женского пола. Хронический характер анемии (диагноз установлен более 12 мес назад, применение препаратов железа в прошлом) имел место в 38 (86%) случаях. Девятнадцать (43%) пациенток ранее получали оральные препараты железа в пределах от 6 до 12 мес от начала включения в настоящее исследование. Наиболее частыми причинами возникновения ЖДА были гинекологические кровопотери – у 18 (41%) лиц и патология желудочно-кишечного тракта – у 5 (11%). Злокачественная опухоль (рак толстого кишечника) была диагностирована в 1 (2%) случае у женщины 84 лет. В 19 (43%) случаях явная причина возникновения анемии обнаружена не была.

Таблица 1. Инициальные характеристики больных

Показатели	Абс.	%
Кол-во пациенток	44	100
Медиана возраста (разброс), лет	41,7 (19,6-84,0)	
Женский пол	44	100
Тяжесть анемии		
Hb 10,1-11,9 г/дл	23	52,3
Hb 9,0-10,0 г/дл	9	20,5
Hb < 9,0 г/дл	12	27,2
Этиология анемии		
Гинекологические кровопотери (обильные и затянутые менструации)	18	40,9
Желудочно-кишечные кровопотери	5	11,4
Беременность и кормление	2	4,5
Алиментарные причины	2	4,5
Донорство крови	1	2,3
Вне явных причин	16	36,4
Предшествующая терапия оральными препаратами железа за последний год	19	43,2

Гематологический ответ на лечение

Динамика показателей «красной» крови представлена в таблице 2. Через 1 мес терапии у всех пациенток отмечена нормализация уровней гематокрита (35,7 ± 0,9 против исходных 32,2 ± 0,8%; $p < 0,05$) и гемоглобина (15,0 ± 3,4 против 10,2 ± 0,3 г/дл; $p < 0,05$). Восстановление нормальной морфологии эритроцитов было документировано через 3 мес лечения: средний объем эритроцита (MCV 85,0 ± 1,6 против 75,0 ± 1,5 μм^3; $p < 0,05$) и средняя концентрация гемоглобина (MCH 28,1 ± 0,7 против 24,3 ± 0,6 пг; $p < 0,05$). Показатель гетерогенности размера (анизоцитоза) эритроцитов вышел на нормальные значения через 9 мес (RDW 13,8 ± 0,7 против 17,2 ± 0,6%; $p < 0,05$).

Изменение показателей, характеризующих обмен железа, представлено в таблице 3. Через 1 мес у подавляющего числа пациенток было обнаружено восстановление концентрации сывороточного железа (10,3 ± 1,2 против исходных 6,9 ± 0,8 мкмоль/л; $p < 0,05$), ННЖСС (47,1 ± 2,6 против 64,6 ± 5,0 мкмоль/л; $p < 0,05$), НТЖ (19,8 ± 4,4 против 7,6 ± 1,4%; $p < 0,05$), ферритина (13,5 ± 1,5 против 6,0 ± 0,7 нг/мл; $p < 0,05$) и активности эритропоэтина (13,6 ± 3,2 против 72,7 ± 22,8 МЕ/мл; $p < 0,05$). К 3 мес терапии снизился до нормальных значений уровень трансферрина сыворотки крови (2,8 ± 0,1 против 3,8 ± 0,1 г/л; $p < 0,05$).

Относительный дефицит витамина B_{12} (157 ± 15 против исходных 865 ± 443 пмоль/л; $p < 0,05$), развившийся у большинства пациенток к концу 3 мес лечения, не имел клинического значения.

Семи (16%) пациенткам по результатам обследования после 3-месячного лечения (пограничные значения ферритина сыворотки) терапия в прежнем объеме была продлена еще на 3 мес. Семнадцати (39%) женщинам в связи с неустраненной причиной анемии после основных 3-6 мес Тотема была назначена в режиме поддерживающего лечения по 100 мг железа в сутки в течение 5-7 дней после окончания каждого менструального цикла. К 9 мес наблюдения в исследуемой когорте больных сохранялся нормальный уровень гемоглобина 12,7 ± 0,4 (норма 12,3-15,3) г/дл и ферритина сыворотки крови 16,9 ± 3,7 (норма 5-148) нг/мл.

Улучшение КЖ больных в процессе терапии

Изменения показателей КЖ, оцененные с помощью опросника SF-36, представлены на рисунке. Как видно из данных, проиллюстрированных на графике, в процессе терапии (через 1 и 3,5 мес) по всем шкалам и интегративным показателям физического и психологического

Таблица 2. Динамика показателей «красной» крови в процессе лечения

Параметры	Норма	Временные точки (n = 44)			
		Исходная (0 мес)	1 мес	3,5 мес	9 мес
Эритроциты (х 10^{12}/л)	4,10 - 5,10	4,28 ± 0,08	4,36 ± 0,11	4,44 ± 0,09	4,47 ± 0,11
Гематокрит, %	35,0 - 47,0	32,2 ± 0,8	35,7 ± 0,9*	37,5 ± 0,7*	37,6 ± 1,0*
Гемоглобин, г/дл	12,3 - 15,3	10,2 ± 0,3	15,0 ± 3,4*	12,4 ± 0,3*	12,7 ± 0,4*
MCV, мкм^3	80,0 - 96,0	75,0 ± 1,5	82,0 ± 1,6	85,0 ± 1,6*	4,6 ± 2,2*
MCH, пг	28,0 - 33,0	24,3 ± 0,6	26,6 ± 0,7	28,1 ± 0,7*	28,5 ± 0,8*
MCHC, г/дл	33,0 - 36,0	32,1 ± 0,2	32,4 ± 0,2	32,9 ± 0,3	33,7 ± 0,3*
RDW, %	11,5 - 14,5	17,2 ± 0,6	19,6 ± 1,2	15,5 ± 0,9	13,8 ± 0,7*

MCV (mean corpuscular volume) – средний размер эритроцита; MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците; MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW (red cell distribution width) – показатель гетерогенности (анизоцитоза) среднего объема эритроцитов. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего;

* $p < 0,05$ по сравнению с инициальными показателями (0 мес).

Таблица 3. Динамика показателей обмена железа в процессе лечения

Параметры	Норма	Временные точки (n = 44)			
		Исходная (0 мес)	1 мес	3,5 мес	9 мес
Сыв. железо, мкмоль/л	6,6-26,0	6,9 ± 0,8	10,3 ± 1,2*	15,8 ± 1,6*	11,8 ± 1,4*
ННЖСС, мкмоль/л	20,0-64,0	64,6 ± 5,0	52,4 ± 3,7*	47,1 ± 2,6*	50,0 ± 2,8*
Трансферрин, г/л	2,0-3,6	3,8 ± 0,1	3,2 ± 0,1	2,8 ± 0,1*	2,7 ± 0,1*
НТЖ, %	18,4-40,3	7,6 ± 1,4	19,8 ± 4,4*	32,6 ± 3,7*	29,8 ± 3,4*
Ферритин, нг/мл	5-148	6,0 ± 0,7	13,5 ± 1,5*	14,3 ± 1,6*	16,9 ± 3,7*
Витамин B_{12}, пмоль/л	≥ 170	865 ± 443	268 ± 80	157 ± 15*	190 ± 42*
Фолаты, нмоль/л	6,0-39,4	12,3 ± 1,3	15,3 ± 2,0	18,7 ± 2,2	14,4 ± 1,9
Эритропоэтин, МЕ/мл	3,7-19,4	72,7 ± 22,8	13,6 ± 3,2*	12,5 ± 1,7*	12,7 ± 2,2*

Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего; *p < 0,05 по сравнению с инициальными показателями (0 мес).

компонентов здоровья отмечено улучшение КЖ пациенток по сравнению с инициальными величинами (0 мес). Наиболее значимые изменения показателей КЖ получены по шкалам «Социальное функционирование» (48 ± 2 балла через 3,5 мес против исходных 40 ± 2; p < 0,05) и «Психическое здоровье» (43 ± 2 против 37 ± 2 балла; p < 0,05). Существенных различий между показателями КЖ, оцененными в динамике лечения (1 против 3,5 мес), получено не было (p > 0,05). Единственным фактором, достоверно влияющим на улучшение показателей КЖ в процессе лечения ЖДА, оказалась степень возрастания уровня гемоглобина. В подгруппе больных с повышением уровня гемоглобина ≥ 20% от исходных значений (n = 30) по сравнению с подгруппой с повышением < 20% (n = 14) отмечено более выраженное улучшение показателей КЖ по следующим шкалам SF-36: «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (в 1,24 ± 0,09 раза против 0,86 ± 0,08; p < 0,05), «Жизненная активность» (в 1,20 ± 0,09 раза против 0,92 ± 0,07; p < 0,05), «Социальное функционирование» (в 1,28 ± 0,13 раза против 0,85 ± 0,13; p < 0,05) и «Психическое здоровье» (в 1,28 ± 0,13 раза против 0,97 ± 0,09; p < 0,05). Активное повышение уровня гемоглобина сопровождалось значимой динамикой со стороны интегративного показателя «Психологический компонент здоровья» (в 1,34 ± 0,17 раза против 0,87 ± 0,14; p < 0,05) и в меньшей степени показателя «Физический компонент здоровья» (в 1,10 ± 0,08 раза против 0,96 ± 0,07; p > 0,05). Не влияли на улучшение показателей КЖ степень повышения уровня сывороточного железа и ферритина, отсутствие или наличие нежелательных явлений, связанных с терапией (p > 0,05).

Нежелательные явления

Анализ побочных эффектов, связанных с применением препарата Тотема, представлен в таблице 4. Наиболее часто больные жаловались на неприятный вкус препарата при его длительном применении – 5 (11%) и потемнение эмали зубов – 4 (9%) случая. Гастроинтестинальные жалобы имели место у 4 (9%) женщин: тошнота, рвота – у 2 (5%), диарея – у 1 (2%) и запоры – у 1 (2%). Аллергическая реакция (кожная сыпь по типу крапивницы) возникла в 1 (2%) случае, но не имела очевидной связи с применением препарата железа.

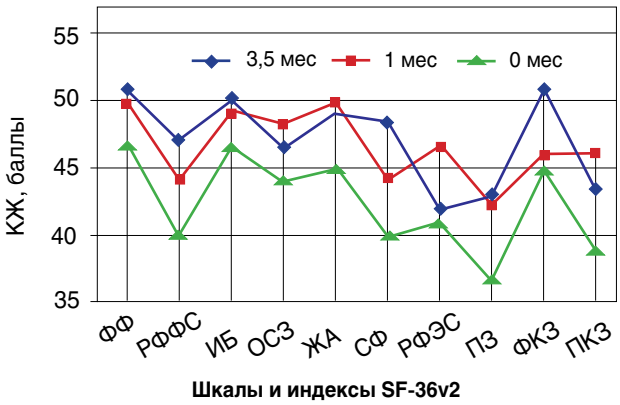


Рисунок. Улучшение показателей КЖ пациенток с ЖДА в процессе терапии

ФФ – физическое функционирование; РФФС – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ – интенсивность боли; ОСЗ – общее состояние здоровья; ЖА – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РФЭС – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье; ФЗК – физический компонент здоровья (объединяет шкалы ФФ, РФФС, ИБ и ОСЗ); ПКЗ – психологический компонент здоровья (объединяет шкалы ЖА, СФ, РФЭС и ПЗ). Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего; *p < 0,05 по сравнению с исходными значениями (0 мес).

Обсуждение полученных результатов

Результаты настоящего исследования во многом подтверждают ранее опубликованные сообщения, демонстрирующие высокую эффективность препарата Тотема в лечении ЖДА [13, 14]. Через 1 мес лечения по всей группе пациенток верифицировано восстановление базовых гематологических и

Таблица 4. Анализ побочных эффектов терапии (за 3 мес)

Побочные эффекты (n = 44)	Абс.	%
Аллергические реакции	1	2,3
Потемнение эмали зубов	4	9,1
Тошнота, рвота	2	4,5
Запоры	1	2,3
Диарея	1	2,3
Неприятный вкус при длительном применении	5	11,4
≥ 2 нежелательных явлений	3	6,8

биохимических показателей: гематокрит – 35,7 ± 0,9% (норма 35,0-47,0%), уровень гемоглобина – 15,0 ± 3,4 (норма 12,3-15,3) г/дл, сывороточное железо – 10,3 ± 1,2 (норма 6,6-26,0) мкмоль/л, ННЖСС – 52,4 ± 3,7 (норма 20,0-64,0) мкмоль/л и ферритин 13,5 ± 1,5 (норма 5-148) нг/мл. Нормализация гематологических показателей, характеризующих морфологические особенности эритроцитов (MCV, MCH, MCHC и RDW), отмечена в более поздние сроки, что связано с естественной динамикой смены поколений клеток в периферическом русле. Спектр побочных эффектов, выявленных в данном исследовании, соответствовал таковым, указанным в инструкции к препарату.

Наиболее значимые изменения показателей КЖ больных касались преимущественно социальной и психологической сферы. Социальное функционирование – показатель, определяющий, с какой степенью физическое и эмоциональное состояние ограничивает социальную активность, – повысился с 40 ± 2 до 48 ± 2 балла; ($p < 0,05$). Психическое здоровье, описывающее наличие депрессивных и тревожных переживаний и оценивающее психическое благополучие в целом, также улучшилось с 37 ± 2 до 43 ± 2 балла ($p < 0,05$). В меньшей степени лечение сказывалось на показателях физического благополучия, что, по всей видимости, связано с хроническим характером анемии у большинства (86%) пациенток и естественной адаптацией к гемической гипоксии. На улучшение показателей КЖ непосредственное влияние оказывало повышение уровня гемоглобина, а не изменение других показателей, в частности повышение уровня сывороточного железа или ферритина.

Выводы

1. Тотема в дозе 100 мг элементарного железа в сутки является высокоэффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения ЖДА у взрослых: нормализация основных гематологических (гематокрит, уровень гемоглобина) и биохимических (сывороточное железо, ННЖСС, ферритин) показателей происходит в пределах 1 мес лечения.
2. Для полного восстановления физиологических депо железа требуется проведение пероральной терапии в среднем на протяжении 3-6 мес. Для части (39%) женщин с неустраненной причиной анемии необходима длительная поддерживающая терапия препаратом железа.
3. Улучшение КЖ в процессе терапии ЖДА коррелирует со степенью повышения уровня гемоглобина. Наибольшее влияние заместительная терапия оказывает на показатели КЖ, характеризующие социальную и психическую сферы жизни пациенток.
4. Из нежелательных побочных эффектов при терапии препаратом Тотема были отмечены: нетерпимость к его вкусу при длительном применении (11%), потемнение эмали зубов (9%) и гастроинтестинальные жалобы (9%). Для профилактики потемнения эмали зубов можно предложить пациентке способ приема, позволяющий избежать продолжительного контакта препарата с эмалью, например употребление раствора через трубочку, полоскание полости рта или чистку зубов после приема препарата. Спектр побочных эффектов в целом соответствовал таковому, изложенному в инструкции к препарату.

Список использованной литературы на сайте журнала

Тотема

Склад лікарського засобу: *діючі речовини:* 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг; *допоміжні речовини:* гліцерин, глюкози розчин, сахароза, кислота лимонна безводна, натрію цитрат, натрію бензоат (Е 211), полісорбат 80, карамель аміаку (Е 150с), ароматизатор «Туттіфрутті», вода очищена. **Показання для застосування:** залізодефіцитна анемія; профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза; якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Протипоказання**: надлишок заліза в організмі (особливо на фоні нормоцитарної анемії або гіперсидероемії, наприклад таласемія); регулярні гемотрансфузії; одночасне застосування парентеральних форм заліза; кишкова непрохідність; залізорефрактерна анемія; анемія, пов'язана з недостатністю медулярного кровотворення; гіперчутливість до компонентів препарату; спадкова непереносимість фруктози. **Спосіб застосування та дози.** Вміст ампули слід розчинити у простій чи підсолодженій воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Ампулу відкривають руками, надламуючи з обох кінців (це можливо без застосування пилочки). Ампулу слід відкривати безпосередньо над ємністю з напоєм. Застосовувати внутрішньо. Бажано приймати перед вживанням їжі, оскільки так досягається максимальне засвоєння організмом компонентів препарату. Дози та час прийому препарату Тотема можна коригувати з урахуванням індивідуальної чутливості шлунково-кишкового тракту. **Лікування залізодефіцитної анемії:** дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям віком від 1 місяця препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Тривалість курсу лікування повинна бути достатньою для корекції анемії та відновлення депо заліза в організмі. Тривалість лікування залізодефіцитної анемії звичайно становить 3-6 місяців у залежності від виснаженості депо заліза і може бути за необхідності подовжена, якщо не було усунено причини анемії. Контроль ефективності лікування слід проводити раз на 3 місяці. Контроль повинен включати показники периферійної крові (Hb, MCV – середній об'єм еритроциту) та показники насичення депо заліза (залізо сироватки крові та насичення трансферину залізом). Для лікування залізодефіциту застосовують вдвічі меншу дозу препарату, ніж для лікування анемії. Профілактика анемії та залізодефіциту: препарат призначають вагітним із розрахунку 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом II та III триместрів або починаючи з 4-го місяця вагітності. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, печія, закреп, діарея. Можливе тимчасове забарвлення випорожнення у чорний колір, що не має клінічного значення та ніяких наслідків для здоров'я. Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання. Термін придатності 2 роки. Реєстраційне посвідчення № UA/7854/01/01 від 23.08.2013.

Меновален – помощь природы в защите от стресса

Стресс – это аромат и вкус жизни.
Поскольку стресс связан с любой деятельностью,
избежать его может лишь тот, кто ничего не делает.

Г. Селье

Стресс – явление практически неустранимое. Однако в наших руках есть несколько возможностей, чтобы склонить чашу весов на свою сторону: во-первых, быть внимательными к своему организму, во-вторых, научиться управлять своими психическими реакциями. По мнению клинических психологов из Оксфордского университета Д. и Д. Фримен, женщины на 40% чаще, чем мужчины, страдают различными психическими расстройствами. На такие данные они ссылаются в своей книге «Пол под напряжением: правда о мужчинах, женщинах и душевном здоровье». Согласно систематическому анализу многочисленных опросов и исследований, проведенных ими в Великобритании, у женского населения по сравнению с мужчинами наблюдается значительно более высокая частота депрессий, панических атак, фобий, бессонницы, посттравматических расстройств и расстройств пищевого поведения. Авторы связывают это со значительно более высоким уровнем стресса, который переносят женщины в связи с необходимостью реализации нескольких разных социальных ролей одновременно. Равным образом им приходится делать карьеру, заботиться о доме и семье, зачастую быть ее единственным кормильцем и при этом безупречно выглядеть. При этом постоянная необходимость смены социальных ролей (дом – работа – семья) и недостижимые образцы женского успеха, навязываемые средствами массовой информации, приводят к развитию расстройств эмоционального и психического характера.

Общепринятые проявления стрессорного влияния – это раздражительность, снижение настроения, усталость, головная боль, сердцебиение, кардиалгия, нарушение аппетита, боль в животе, нарушения сна. Кроме того, достаточно точно установлены клинические симптомы негативного влияния стресса на репродуктивное здоровье и фертильность женщины (Ефименко О.А., 2012), проявляющиеся такими состояниями, как:

- нарушение овариально-менструального цикла;
- бесплодие, невынашивание беременности;
- тяжелое течение предменструального синдрома;
- доброкачественные заболевания молочной железы;
- гиперпролиферативная патология эндометрия;
- эндометриоз и миома матки;
- гиперпролактинемия;
- ранний климакс и тяжелое течение климактерического синдрома.

Чтобы не допустить развития заключительной стадии стрессорного воздействия –истощения адаптационных реакций и вероятного возникновения вышеперечисленных нарушений, необходимо повышать устойчивость к восприятию стресса, а также проводить коррекцию развившихся на его фоне патологических состояний.

Комплексный подход в данной ситуации включает психотерапию, изменение образа жизни, регулярные оздоровительные физические нагрузки, массаж, а также медикаментозную терапию.

Как правило, все вышеперечисленные средства не дают мгновенного эффекта, однако достаточно действенны при длительном применении. Психотерапевтические методики в комплексе с дыхательной гимнастикой помогают снять напряжение и повысить способность контролировать чувства и эмоции. Регулярные физические упражнения снижают активность стрессочувствительных областей мозга, в которых «зажигается» искра стресса. Соответственно симпатическая нервная система меньше реагирует на стресс. Еще одним

адаптивным механизмом при регулярных оздоровительных занятиях является снижение выработки адреналина и норадреналина в ответ на умеренный стресс. Физическое расслабление, наступающее после физических нагрузок, как правило, всегда влечет за собой и психологическое расслабление и таким образом помогает бороться со стрессом. Аналогично при массаже снимается напряжение мышц, улучшается кровообращение, вследствие чего проявляется четко выраженное расслабляющее действие этой процедуры. Подобными эффектами сопровождается действие гидро- и ароматерапии. В качестве коррекции диеты, наряду с общепринятыми рекомендациями касательно рационального питания, следует уменьшить потребление кофеина, вызывающего и усиливающего чувство беспокойства и тревоги

В случае хронического стресса, когда на приеме у врача пациентки жалуются на раздражительность, нервозность, частую смену настроения, снижение концентрации внимания, нарушения сна на помощь приходят фитотерапевтические лекарственные средства. Следует отметить, что современную фитотерапию отличает использование растительных препаратов в оптимальной форме и дозах, при этом для лечения заболеваний применяют комбинации из нескольких растений. Особенно актуальным в практике врача является назначение лекарственных средств, обладающих мягким комплексным действием, способных эффективно воздействовать одновременно на несколько патологических проявлений. Именно такие свойства характерны для препарата Меновален (Борщаговский химико-фармацевтический завод), созданного на основе экстрактов валерианы и мяты перечной. Содержащиеся в Меновалене экстракты лекарственных растений дают возможность одновременно решить несколько задач:

- нормализовать сон, обеспечить адекватную седацию;
- уменьшить выраженность вегетативных расстройств;
- скорригировать проявления сопутствующей патологии внутренних органов;
- улучшить самочувствие и качество жизни женщины.

Способность Меновалена восстанавливать полноценный сон весьма актуальна для женщин, особенно в свете появившихся научных данных. Так, согласно результатам недавнего исследования (Wright K. et. al., 2013), хроническое недосыпание в течение рабочей недели приводит к набору веса и ожирению. Это объясняется тем, что, следуя естественному стремлению организма восстановить нарушенный недостатком ночного сна энергетический баланс, человек потребляет больше пищи, чем необходимо. В ходе исследования обнаружилась интересная деталь в пищевом поведении – женщины, в отличие от мужчин, не набирали вес при нормальной продолжительности ночного сна. Принимая во внимание весомую эпидемиологическую значимость избыточного веса и связанных с этим кардиоваскулярных и других осложнений, следует отметить следующее. Для многих женщин избыточный вес является дополнительным негативным фактором, способствующим заниженной самооценке, дальнейшему нарушению пищевого поведения, формированию невроза, одним их проявлений которого является хроническое недосыпание. В конечном итоге имеющиеся функциональные сдвиги в организме без своевременной и прицельной терапии приведут к истощению адаптационных процессов и развитию тяжелой соматической патологии.

Назначение препарата Меновален способствует восстановлению полноценного сна, снижению эмоционально-психической напряженности, вегетативных расстройств под действием валерианы, обладающей выраженным седативным, спазмолитическим, анксиолитическим действием. Экстракт мяты перечной в свою очередь оказывает умеренное спазмолитическое и желчегонное действие, способствует расширению коронарных сосудов.

По сравнению с аналогичными препаратами других производителей, использование оригинального метода экстракции и вакуумных технологий при производстве Меновалена позволяет получить продукт с высоким содержанием фармакологически активных веществ в сохраненном нативном виде. Удобная лекарственная форма препарата (капсулы) повышает комплаентность терапии. Взрослым Меновален назначают по 1 капсуле 3 раза в день за полчаса до еды; при начальной форме бессонницы – по 1 капсуле за 1-1,5 ч до сна.

Особенностью приема данного препарата является отсутствие эффекта «похмелья» – его применение не вызывает привыкания и зависимости.

Таким образом, назначение препарата Меновален при наличии вышеперечисленных жалоб на фоне хронического нервного перенапряжения является своеобразной защитой от стресса и его последствий для женского организма.

Подготовила Мария Арефьева

Герпесвірусні інфекції: раціональні підходи до лікування та діагностики*

Г.Б. Матейко, д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету

Для успішного лікування хворих на герпесвірусні інфекції (ГВІ) необхідно пам'ятати, що для герпесвірусів (ГВ) характерні.

1. Цитопатична дія: ГВ запускають апоптоз – генетичну програму загибелі клітини. Механізм цитопатичної дії – пригнічення вірусами синтезу клітинних ДНК, РНК, білків, руйнування клітинних лізосом зі звільненням лізосомальних ферментів.

Враховуючи короткий цикл реплікації ГВ і швидкий розвиток цитопатичного ефекту, противірусні препарати слід призначати якомога раніше (з перших годин клінічних проявів інфекційного процесу), адже вони діють на вірус, що розмножується, а не на персистуючий у гангліях в період латенції.

2. Інтеграційна взаємодія – вбудова вірусної ДНК в клітинну ДНК. Вірусні антигени, як і клітинні, передаються спадково дочірнім клітинам під час поділу інфікованих клітин, що несуть інтегрований вірусний геном. Тому противірусна терапія не забезпечує елімінацію збудника з організму і не виявляє протирецидивної дії.

3. Імунопатологічні, зокрема автоімунні реакції, часто розвиваються при ГВІ. Автоімунні процеси зумовлені імунним лізисом клітин під впливом:

- реакцій специфічного противірусного імунітету (клітинних і гуморальних);
- реакцій, що запускаються проти власних клітин організму.

Розвиток реакцій організму, що пошкоджують клітини, пов'язаний із:

- локалізацією вірусних антигенів на поверхні інфікованих клітин і впливом на них факторів клітинного (цитотоксичні CD8+-Т-лімфоцити) і гуморального (цитотоксичні антитіла) імунітету;
- спорідненістю (гомологією) вірусних антигенів і антигенів людини, внаслідок чого противірусний імунітет набуває рис автоімунного процесу;
- демаскуванням антигенів організму з подоланням факторами імунітету бар'єрів: гематоенцефалічного, гематотимічного, гематоофтальмічного з розвитком автоімунного енцефаліту, тиреоїдиту, ураженням очей, гонад;
- запуском під впливом вірусів «заборонених клонів» лімфоцитів, що реагують проти власних антигенів організму.

У зв'язку з цим:

- противірусна терапія ефективна тільки на ранніх стадіях інфекційного процесу й неефективна – на пізніх, після розвитку імунної відповіді організму;
- у стадії розвитку імунної відповіді (індукції) слід обережно використовувати глюкокортикостероїди, імунодепресивний ефект яких має позитивний вплив на перебіг інфекції тільки при запуску автоімунних реакцій.

Пожиттєва персистенція ГВ з періодичною вірусемією на фоні постійної циркуляції противірусних антитіл зумовлює формування великої кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які відкладаються в стінках судин, тканинах, зв'язують комплемент. У результаті цього запускаються пошкоджуючі вторинні реакції автоімунного запалення, які лежать в основі розвитку вузликового периартеріїту, мембранозного гломерулонефриту, міокардиту, міозиту, дерматиту, артралгій.

При високому вмісті та постійному збільшенні кількості ЦІК імуностимулююча терапія протипоказана.

* Стаття вперше опублікована в журналі «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», 2013, № 8.

4. Імунодепресивний вплив: ГВ пригнічують специфічний і неспецифічний клітинний і гуморальний імунітет. Вони знижують функціональну активність натуральних кілерів, макрофагів, імунокомпетентних клітин, пригнічують антитілоутворення, зумовлюють дефіцит інтерферонів (ІФН) – зменшують здатність лейкоцитів, фібробластів та імунних лімфоцитів виробляти відповідно α-, β-, γ-ІФН. ГВ тропні (афінні) до клітин моноцитарно-макрофагальної системи (ММС), Т-хелперів (Тх), поліморфноядерних нейтрофілів. Репродукція вірусів у цих клітинах лежить в основі імунодефіциту за Т-клітинним типом і супроводжується пригніченням фагоцитозу, функції Тх, Т-кілерів, натуральних кілерів. Про неефективність гуморального імунітету свідчать рецидиви ГВІ, після яких не реєструють достовірного зростання титрів специфічних антитіл.

Рецидив ГВІ – показник зниження імунітету, недостатньої ефективності його контролю за персистенцією вірусу в організмі.

Розвиток хронічної рецидивуючої ГВІ зумовлений:

- здатністю вірусу долати і обходити захисні реакції організму;
- нездатністю імунних захисних реакцій людини елімінувати вірус з організму [1, 4].

Враховуючи імунодепресивний вплив ГВ на організм людини, частий розвиток імунопатологічних реакцій при ГВІ, лікувальна тактика в даному випадку має включати:

- **імунодіагностику:** виявлення порушень імунітету шляхом дослідження показників загального та місцевого імунітету з оцінкою імунного статусу пацієнта в стадії загострення (рецидиву) хронічної інфекції;
- **імунотерапію** за допомогою імуномодуляторів відповідно до виявлених порушень імунітету з метою їх корекції, головним чином у вигляді замісної, відновлюючої, а не стимулюючої терапії;
- **імунологічне тестування після імунотерапії** для оцінки її ефективності та імунореабілітації хворих. Окрім клінічних і вірусологічних (відсутність маркерів реплікації вірусів) критеріїв ефективності лікування хворих, слід використовувати імунологічні (нормалізація показників імунного статусу), які підтверджують стійку ремісію ГВІ [1-3].

Успішна імунотерапія неможлива без імунодіагностики, яка визначає показання до її застосування, вибір тих чи інших імунотропних препаратів, дає змогу контролювати їх ефективність, оцінювати доцільність призначення курсу імунореабілітації.

Важливим є індивідуалізований підхід при призначенні імунотерапії. Під час оцінки ролі імуногенетичних факторів у розвитку ГВІ слід пам'ятати золоте правило генетики: сила імунної відповіді конкретна і генетично детермінована. У кожної людини є спеціальні індивідуальні гени, які визначають силу імунної відповіді на конкретний вірус. Це свідчить про те, що необхідно лікувати не хворобу, а хвору людину.

Найбільш частими ознаками загального варіабельного імунодефіциту є:

- Т-лімфоцитопенія (зниження вмісту CD3+-лімфоцитів);
- дисімуноглобулінемія (дефіцит одного або декількох класів імуноглобулінів на фоні гіперпродукції інших класів);
- зниження імунорегуляторного індексу (показник CD4+/CD8+ < 1,3);
- зростання експресії активізаційних маркерів на лімфоцитах (CD25+, CD71+);
- порушення поглинальної та перетравлюючої активності фагоцитів;
- зниження активності Тх1 і продукції відповідних цитокінів;
- зниження вмісту ІФН;
- зниження вмісту специфічних антитіл.

Лікування хворих на ГВІ пов'язано зі значними труднощами і залежить від форми перебігу і тяжкості інфекційного процесу, локалізації уражень. Останніми роками створено цілий ряд ефективних протигерпетичних хіміопрепаратів. Вони швидко призупиняють прояви гострої інфекції, але не запобігають розвитку рецидивів хронічної.

Враховуючи те, що при рецидивуючій ГВІ розвивається імунодефіцитний стан, зумовлений недостатністю різних ланок імунної системи, в схеми лікування хворих необхідно включати імунобіологічні препарати для корекції імунного статусу, а також патогенетичні засоби, які полегшують їхній стан. Отже, лікування хворих на ГВІ має бути комплексним, індивідуалізованим.

Сучасна стратегія комплексного лікування хворих на ГВІ – поєднане застосування препаратів з противірусною, імуномодулюючою й антиоксидантною активністю, що забезпечує пригнічення реплікації вірусу, формування адекватної імунної відповіді та її підтримку для запобігання реактивації інфекційного процесу.

З урахуванням таких пріоритетних напрямів лікування зрозуміло, що монотерапія ациклічними нуклеозидами для вирішення цих завдань недостатня. Нині створюються комплексні програми контролю за перебігом тяжких і рецидивуючих ГВІ. Суттю таких програм є поєднання методів хіміо- та імунотерапії [10, 11].

Переваги комплексної терапії хворих на ГВІ:

- Поєднане застосування противірусних хіміопрепаратів та імунобіологічних засобів забезпечує синергічний ефект.
- На фоні імунотерапії виникає можливість не призначати максимальних доз противірусних

хіміопрепаратів, що знижує частоту розвитку їх побічних ефектів, токсичний вплив на організм.
- Зниження ймовірності виникнення стійких до противірусних препаратів штамів ГВ.
- Досягнення імунокорегуючого ефекту.
- Скорочення тривалості реплікаційної фази інфекції та термінів лікування.

Крім етіотропних засобів, лікування хворих на хронічну ГВІ включає використання препаратів ІФН (людський лейкоцитарний інтерферон, реаферон, лейкінферон, роферон А, інтрон А, віферон, генферон), індукторів ІФН (ларифан, мегосин, ридостин, циклоферон, неовір, камедон, кагоцел, полудан, аміксин), інших імуномодуляторів, які впливають на різні ланки імунітету (ізопринозин, гропринозин, лікопід, поліоксидоній, Т-активін, ронколейкін, імунофан, імуномакс, гепон, рибомуніл), препаратів специфічних імуноглобулінів, людського імуноглобуліну (пасивна специфічна імунотерапія) і вакцин (активна специфічна імунотерапія) (табл. 1).

Таблиця 1. Засоби лікування хворих на ГВІ

Засоби	Загострення	Ремісія
Етіотропні препарати	+	-
Препарати ІФН	+	+
Індуктори ІФН	+	+
Інші імуномодулятори	+	+
Препарати імуноглобулінів	+	+
Вакцини	-	+

Лікування хворих на рецидивуючу ГВІ розділяють на три етапи:
- 1-й етап – терапія в стадії загострення;
- 2-й етап – терапія в стадії ремісії;
- 3-й етап – специфічна вакцинотерапія.

1-й етап – лікування під час рецидиву. Застосовують противірусні засоби, нерідко одночасно місцево і перорально чи парентерально. Курс лікування – від 5 до 10 днів. За наявності імунодефіциту тривалість противірусної терапії пролонгується до 10-14 днів, а разові дози подвоюються або потроюються. Під час рецидиву оптимальним є поєднання етіотропної та патогенетичної терапії. Існує 2 варіанти етіотропної терапії рецидивуючої ГВІ: епізодична (застосування препарату в момент загострення) і превентивна (з метою профілактики рецидивів ГВІ).

Лікування починають одним із противірусних препаратів. У більшості випадків наявності ГВІ використовують ацикловір (зовіракс, віролекс) і валацикловір (вальтрекс) як найбільш ефективні (табл. 2). Будь-яка заміна в ланцюгу вірусної ДНК хоча б одного нуклеозиду на інший призводить до генного дефекту або нежиттєздатності ДНК. Стабільність фосфорильованого фамцикловіру (пенцикловіру) перевищує стабільність фосфорильованого ацикловіру в інфікованих клітинах в 10 разів. У свою чергу, тропність валацикловіру до вірусної ДНК-полімерази в 160 разів більша, ніж у фамцикловіру. Ці відмінності фамцикловіру і валацикловіру від ацикловіру забезпечують їх вищу біодоступність і клінічну ефективність щодо ацикловір-резистентних штамів вірусів. На таких принципах грунтується сучасна етіотропна терапія ГВІ.

Чутливість різних ГВ до хіміопрепаратів суттєво відрізняється і залежить від комплементарності хіміопрепарату до вірусних ферментів. У лікуванні хворих на цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВІ) ацикловір не є ефективним засобом. Це пов'язано з відсутністю у вірусу гена, що детермінує синтез клітинної тимідинкінази. Препаратом вибору при ЦМВІ є ганцикловір (інгібітор вірусної ДНК-полімерази), в т.ч. у новонароджених, а при ганцикловір-резистентних формах інфекції – фоскарнет. У реципієнтів органів для профілактики ЦМВІ застосовують валацикловір. При інфекційному мононуклеозі ацикловір забезпечує тимчасовий ефект і не рекомендується для лікування хворих. Недоліком усіх без винятку ациклічних нуклеозидів є те, що вони пригнічують лише ГВ, які розмножуються. Це означає, що проведений курс терапії будь-яким хіміопрепаратом жодною мірою не запобігає можливому розвитку рецидиву, тим більше нової ГВІ.

Для лікування пацієнтів з ацикловір-резистентною ГВІ препаратами вибору є відарабін і ганцикловір – інгібітори ДНК-полімерази вірусу (табл. 3).

Таблиця 2. Противірусні препарати для лікування хворих на ГВІ

Варіант терапії	Препарат (доза)		
	Ацикловір	Валацикловір	Фамцикловір
При первинному епізоді	По 200 мг 5 разів на добу, 7-10 днів	По 500 мг 2 рази на добу, 5-10 днів	По 250 мг 3 рази на добу, 7 днів
Для епізодичної терапії при рецидивах	По 200 мг 5 разів на добу, 5 днів	По 500 мг 2 рази на добу, 5 днів	По 125 мг 2 рази на добу, 5 днів
Для превентивної терапії (не менше 3 міс)	По 400 мг 2 рази на добу	По 500 мг 1 раз на добу	По 150 мг 2 рази на добу

Таблиця 3. Препарати для лікування ацикловір-резистентної ГВІ

Препарат	Спосіб і режим введення	Разова доза	Курс лікування
Відарабін	В/в крапельно з інтервалом 12 год	7-15 мг/кг	Протягом 7-12 днів, при імунодефіциті – 3 рази на добу упродовж 10-14 днів
Ганцикловір	В/в крапельно з інтервалом 8 год	10-15 мг/кг	Протягом 10-14 днів, далі – внутрішньо по 6 мг/кг маси тіла на добу 5 разів на тиждень

Вибір методу терапії при рецидивуючій ГВІ здійснюється з урахуванням багатьох факторів: частоти і ступеня тяжкості загострень, наявності психосоціальних проблем, можливості передачі інфекції партнеру, прихильності пацієнта до терапії (табл. 4).

Таблиця 4. Фактори, які враховують при виборі варіанту етіотропної терапії у хворих на рецидивуючу ГВІ

Перебіг хвороби	Епізодична терапія	Превентивна терапія
Захворювання значно впливає на якість життя	-	+
Пацієнт добре переносить рідкісні і нетяжкі рецидиви	+	
Психосоціальний, психосексуальний, психологічний дискомфорт		+
Рецидиви:		
нечасті	+	-
часті	-	+
легкого ступеня	+	-
тяжкого ступеня	-	+

2-й етап – терапія в стадії ремісії. Після реплікаційної стадії інфекції для корекції імунної відповіді застосовують імуномодулятори або адаптогени. Рекомендують курси препаратів ІФН або індукторів їх продукції. Проводиться симптоматичне, загальнозміцнююче лікування, санація вогнищ інфекції. Тривалість етапу – 30-60 днів у залежності від клініко-лабораторних показників активності захворювання. Основна мета цього періоду – підготовка хворого до вакцинації.

У більшості випадків всі імунотропні препарати чинять комплексний вплив на імунну систему. Тому їх поділ на групи в залежності від впливу на окремі ланки імунної системи є умовним, але разом із тим використовується в клінічній практиці. *Для корекції порушень функції клітин ММС* ефективні метилурацил, пентоксил, нуклеїнат натрію, поліоксидоній, лікопід, лісобакт, рибомуніл. *При дисфункції Т-клітинної ланки імунітету* можна використовувати Т-активін, тимоген, тималін, імунофан, поліоксидоній, нуклеїнат натрію, ербісол. *При порушенні функції В-клітинної ланки імунітету* необхідно призначати мієлопід, поліоксидоній, препарати імуноглобулінів, препарати мікробного походження (продигіозан, пірогенал, рибомуніл), імунофан, спленін. *Для стимуляції натуральних кілерів* використовують препарати ІФН (віферон, генферон, егіферон), індуктори ІФН (циклоферон, дибазол, кагоцел, аміксин, гропринозин) [3, 6, 7].

Для лікування хворих на рецидивуючу ГВІ найчастіше використовують препарати групи ІФН та їх індукторів, які виявляють подвійну дію – противірусну та імуномодулюючу. Оскільки препарати ІФН є найбільш ефективними щодо віріонів, в терапевтичному аспекті у них найбільш виражена профілактична активність. Вони стримують розмноження віріонів, знижують їх концентрацію в крові та тканинах. На цьому грунтуються показання до їх застосування [2, 3, 5].

Призначення індукторів ІФН має певні переваги перед застосуванням препаратів ІФН. Перш за все утворюються ІФН декількох типів. Після застосування індуктора в організмі значно довше визначається високий рівень ІФН, ніж після введення ендогенного ІФН, не утворюються антитіла до ІФН, рідше виникають побічні ефекти, організм не сенсибілізується чужорідним білком. Враховуючи різноманітність індукторів ІФН, різні шляхи стимуляції ними інтерфероноутворення, можна індивідуалізовано підібрати ці засоби, які забезпечують менш грубе і більш прогнозоване втручання в роботу імунних механізмів [10, 11].

Для підвищення противірусної активності індукторів, яка є слабшою, ніж у препаратів ІФН, необхідно індивідуалізувати їх підбір з урахуванням особливостей перебігу захворювання, стану клітинного імунітету, системи ІФН. Для підвищення ІФН-індукуючого ефекту можна одночасно призначати два індуктори ІФН, які стимулюють синтез ендогенного ІФН різними шляхами або різними клітинами. У разі впливу на один тип клітин-продуцентів препарати мусять мати різні механізми ІФН-продукуючої дії. Індуктори ендогенного ІФН слід приймати з певною частотою для уникнення попадання в рефрактерну фазу імунної відповіді, тобто таким чином, щоб стимулюючий вплив одного не співпадав з рефрактерним періодом, зумовленим дією іншого [3, 10, 11].

При ГВІ застосовують імуноглобулінотерапію. Терапевтичний ефект отримано при використанні специфічного протигерпетичного імуноглобуліну при лікуванні офтальмогерпесу, герпетичного енцефаліту, стоматиту у дітей [3, 5].

У ранній період рецидиву показано введення специфічного імуноглобуліну внутрішньом'язово по 1,5-3 мл щоденно протягом 5-10 днів. Для лікування хворих на ГВІ також застосовують нормальний людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення. Доведена ефективність вітчизняного внутрішньовенного імуноглобуліну щодо ЦМВ у лікуванні новонароджених з цією інфекцією [5].

Препарати імуноглобулінів призначають у разі тяжкого перебігу гострої ГВІ, рецидивах хронічної, пацієнтам з низьким специфічним антитілоутворенням. Вони виявляють подвійний ефект: зв'язують вірусні антигени з утворенням ЦІК, чинять непряму вірус-нейтралізуючу дію через імуномодулюючий ефект – стимулюють антитілозалежну клітинну цитотоксичність натуральних кілерів, моноцитів і макрофагів по відношенню до інфікованих клітин, беруть участь у комплементзалежному підсиленні фагоцитозу.

Рекомендації щодо призначення імунотерапії

1. Призначення і вибір імуномодулюючих препаратів (ІМП), які відновлюють порушені функції імунітету, має здійснюватись на підставі клінічних даних і результатів імунологічного обстеження, при якому буде виявлено дефект, що переважає, в конкретній ланці імунної відповіді.

2. Аналізуючи результати імунологічного дослідження, слід враховувати фактори, що можуть вплинути на імунну систему (інтоксикація, біологічно активні речовини). Усунення їх за допомогою етіотропних засобів, як це часто буває у разі гострої інфекції, може нормалізувати стан імунної системи без призначення ІМП.

3. Під час аналізу імунологічних порушень необхідно визначити їх характер: захисна імунологічна реакція чи імунодефіцит, при якому доцільно призначити ІМП. Якщо в першому випадку розлади імунітету є нестійкими і зникають після дії провокуючого фактора, то у разі імунодефіциту прояви хвороби зумовлені стійким імунним дефектом.

4. Імуномодулююча терапія не показана при гострій інфекції, за винятком тяжкого її перебігу при збереженні імунної недостатності на етапі завершення імунної відповіді. Це 4-й тиждень захворювання, коли імунна відповідь набуває ознак збалансованості, що дає змогу визначити доцільність і характер ІМП з метою корекції імунітету. Упродовж перших 3 тиж гострого інфекційного процесу імунна відповідь має ознаки стресового реагування; призначені в цей період ІМП є додатковим антигенним навантаженням і можуть завдати шкоди. Наприклад, препарати тимусу в гострій стадії можуть спричиняти різке зменшення кількості Т-лімфоцитів після завершення терапії, що значно погіршує стан хворого.

5. Щоб досягти клінічного ефекту, призначати ІМП доцільно в проліферативній, імунорегуляторній фазі імунної відповіді (формування специфічних антитіл чи проліферація Т-кілерів), тобто не раніше 14-го дня при гострій інфекції і 7-го дня – при рецидиві хронічної. В інших фазах імунної відповіді (індукції, ефекторній, формування імунологічної пам'яті) їх вплив на специфічну імунну відповідь незначний.

6. При хронічному перебігу ГВІ препарати ІФН призначають у складі комплексної терапії одночасно з етіотропними засобами.

7. Імуномодулятори, які впливають на фагоцитарну ланку імунітету (препарати ІФН, лікопід, рибомуніл), можна призначати всім хворим, незважаючи на наявність чи відсутність у них на час обстеження порушень імунного статусу. Підставою для їх призначення є хронічний перебіг захворювання.

8. При рецидивуючому перебігу інфекції ІМП доцільно застосовувати на фоні імунологічного моніторингу. У випадку неможливості його здійснення вплив на імунну систему має обмежуватись використанням засобів імунозамісної (препарати специфічних імуноглобулінів, людського імуноглобуліну) та інтерферонозамісної (препарати ІФН) терапії.

9. Призначення імуностимуляторів обмежене, здійснюється лише на підставі результатів імунологічного обстеження. Зокрема, при інфекції, зумовленій вірусом Епштейна – Барр, в патогенезі якої існує загроза проліферації В-лімфоцитів, імуностимулятори можуть спричинити їх безупинне розмноження з розвитком лімфом.

ІМП призначають лише хворим. Корегувати зміни імунного статусу (ймовірно компенсаторного характеру) у клінічно здорових осіб, які перехворіли, не рекомендується.

Критичного аналізу потребують наступні проблеми імунотерапії:

- по-перше, для більшості імуномодуляторів не визначені оптимальні показання, коли почати і як довго використовувати їх в різних фазах інфекційного процесу;
- по-друге, неспецифічні функціональні сигнали імунній системі від імуномодуляторів мають бути дозозалежними (їх імуномодулюючий ефект має залежати від кількості і функціонального стану клітин, що реагують на даний сигнал), на практиці імуномодулятори застосовують універсальними дозами, без попереднього вивчення кількості та функціонального резерву клітин-мішеней імунної системи;

- по-третє, якщо у людей з тяжким і рецидивуючим перебігом ГВІ є генетична неповноцінність імунної відповіді, то вона не може бути подолана слабким неспецифічним стимулом.

Слід відмітити, що методи імунотерапії, які використовують у сучасній медичній практиці у хворих на ГВІ, не дають гарантованого клініко-лабораторного ефекту. Крім того, вони не завжди є безпечними, а також недостатньо контролюється їх ефективність за допомогою імунологічних тестів.

3-й етап – специфічна вакцинотерапія. Роль вакцинації при ГВІ ще не визначена. Активна імунотерапія за допомогою специфічних вакцин проводиться тільки при ГВІ. Герпетичні вакцини застосовують в період стійкої ремісії захворювання. Сьогодні всі спроби підсилити специфічну імунну відповідь мають реалізуватись шляхом активної імунізації герпетичними вакцинами. Однак в умовах гіперантигенемії вакцина може запустити неконтрольований каскад моноклональної імунної відповіді, що призведе до розвитку автоімунних реакцій.

Живі атенуйовані протигерпетичні вакцини недостатньо безпечні, оскільки можуть відновлювати вірулентність вакцинальних штамів. Субодиничні вакцини з ад'ювантами ефективні лише у серонегативних пацієнтів і реципієнтів трансплантатів. Найчастіше використовують рекомбінантні вакцини з метою активації клітинного імунітету, специфічної сенсибілізації організму.

Нині вакцинотерапія не є привабливою з таких причин:

- ліквідувати імунну толерантність, яка є причиною імунодефіциту при рецидивуючій ГВІ, можна тільки вакциною, створеною з автоштаму вірусу;
- оскільки вакцина містить вірусну ДНК чи її фрагменти, які можуть бути використані клітиною для створення мутантної ДНК, вона може стати антигенним початком для вибіркової імунологічної толерантності, існує можливість виникнення додаткового імунодефіциту;
- існує ризик розвитку автоімунних захворювань при безсистемному лікуванні, зокрема демієлінізації ЦНС, у зв'язку з тим що вакцина може індукувати каскад моноклональної імунної відповіді в умовах гіпоантигенемії та формування автоімунної реакції.

У кожному випадку діагностика ГВІ має грунтуватися на ретельному клініко-лабораторному обстеженні хворого з верифікацією інфекції за допомогою не менше ніж двох методів лабораторної діагностики – імуноферментного аналізу (ІФА) і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Згідно з протоколом лабораторної діагностики ГВІ, спочатку пацієнта обстежують на антитіла класу IgG. При позитивному результаті тесту визначають антитіла класу IgM, а за наявності останніх виявляють ДНК вірусу. Негативний результат на специфічні IgG виключає необхідність подальшого тестування на ГВІ. Однак винятком з цього правила мають бути вагітні, які є групою ризику первинного інфікування під час вагітності з високою загрозою акушерських ускладнень, інфікування плода [6-9]. Тому з метою ранньої діагностики первинної ГВІ слід проводити скринінгове обстеження серонегативних вагітних 1 раз на 3 міс, а з ускладненнями вагітності, ознаками порушення стану плода і плаценти – щомісячно впродовж всієї вагітності – на IgM і IgG, за наявності останніх визначати динаміку їх росту в парних сироватках, відібраних з інтервалом у 2-3 тиж. Проте серологічне дослідження в такому часовому режимі не завжди задовольняє лікаря, адже 3-тижневе очікування може мати несприятливі наслідки для вагітної через загрозу невчасної діагностики первинної ГВІ.

При першому обстеженні серопозитивних вагітних доцільно одночасно визначати індекс авідності (ІА) специфічних IgG, що допоможе вчасно діагностувати гостру інфекцію.

Ранні IgG-антитіла характеризуються слабкою силою зв'язку з вірусними антигенами, тобто є низькоавідними (ІА < 50%), що характерно для первинної інфекції. Високоавідні IgG-антитіла (ІА > 50%) мають високу спорідненість до антигенів вірусів, здатні елімінувати їх із крові.

Наявність високоавідних IgG-антитіл свідчить про давнє інфікування, хронічну інфекцію і, відповідно, нижчий ризик для плода.

Серологічне тестування вагітних з визначенням низькоавідних IgG дає підстави віднести їх в групу високого ризику внутрішньоутробного інфікування плода, що є стратегічно важливим не лише як початковий етап профілактичних заходів, але і як можливість провести відповідне лікування, яке б сприяло зниженню ризику передачі інфекції плоду і новонародженому. Тому визначення авідності IgG-антитіл має виконуватись як стандарт обстеження серопозитивних вагітних жінок [6, 7, 12].

Основою профілактики трансмісії вірусів від матері до плода має бути лабораторний моніторинг вагітної на гостру первинну або реплікативну форму хронічної ГВІ. Перше обстеження пацієнтки слід проводити до 12 тиж вагітності (краще до вагітності), друге – на 24-26-му тижні вагітності, в т.ч. серонегативним при першому обстеженні жінкам, а третє – на 34-36-му тижні вагітності, в т.ч. серонегативним при другому обстеженні вагітним [6, 7].

У разі відсутності даних попередніх серологічних обстежень хворого визначення первинної чи загострення хронічної інфекції є досить складним, оскільки неможливо встановити, інфекційний процес виник внаслідок первинного зараження чи реактивації латентної інфекції. У таких випадках також визначають ІА специфічних IgG, що допоможе діагностувати первинну чи реактивацію латентної ГВІ після одноразового дослідження. Наявність низькоавідних IgG може служити критерієм первинної інфекції протягом останніх 18-20 тиж.

Одноразовий негативний результат дослідження крові на специфічні IgG відносно виключає інфекцію. Тому для точності слід у цій самій сироватці визначити IgM і повторити аналіз через 3 тиж. Наявність сероконверсії при паралельному тестуванні двох сироваток свідчить про свіже інфікування. Достовірним вважається дослідження парних сироваток одним методом і в одній лабораторії.

При серологічному обстеженні хворих на ГВІ можуть визначатися варіабельні концентрації IgG, рідко – IgM-антитіла.

Відсутність IgM не виключає наявності гострої інфекції, важливим є визначення ІА специфічних IgG і динаміка їх рівня, а вирішальним – позитивний результат ПЛР.

Діагностичне наростання титру IgG в парних сироватках, яке може свідчити на користь гострої ГВІ, часто не спостерігається. Це ускладнює трактування результатів серологічної діагностики. Доказом реплікативної стадії інфекції є позитивні результати ПЛР на ДНК вірусу в біологічному матеріалі, що є показанням до противірусної терапії та критерієм її ефективності.

Серологічні дослідження методом ІФА з визначенням ранніх маркерів інфекції (специфічних IgM), а також спостереження за динамікою наростання титрів специфічних IgG в парних сироватках часто не дають змоги однозначно інтерпретувати результати. Крім того, специфічні IgM при активації ГВІ виявляються не більше ніж у 15% випадків.

Метод ІФА є ключовим у встановленні інфікування, проте показники специфічних IgG і динаміка їх росту не завжди корелюють з активністю хронічної інфекції. Хронічна активна ГВІ частіше діагностується в осіб з низькими і середніми титрами специфічних IgG, діагностичне збільшення яких у парних сироватках спостерігається не більше ніж у 30% випадків. Не частіше при загостренні хронічної інфекції виявляють специфічні IgM, характерні для гострої інфекції. Тому вони неінформативні для їх диференціації. Усе це свідчить про складність лабораторної діагностики ГВІ, яка має бути комплексною.

У серопозитивних осіб, у яких підозрюють ГВІ, методом ПЛР виявляють ДНК вірусу у крові та іншому біологічному матеріалі, враховуючи локалізацію патологічного процесу. Такий порядок діагностики ГВІ з одночасним визначенням серологічних і вірусологічних маркерів є вирішальним для вибору раціональної лікувальної тактики.

Метод ПЛР є незамінним для діагностики атипових і безсимптомних форм ГВІ з наявністю збудника в слині, сечі, цервікальному каналі, піхві, уретрі. Його слід застосовувати з метою діагностики ранніх стадій ГВІ у хворих із симптомами цервіциту, кольпіту, уретриту, вагінальними виділеннями, а також сіалоаденітом, грипоподібним синдромом. Застосування ПЛР дає змогу виявити реплікативні форми ГВІ і своєчасно призначити адекватне лікування.

Крім цього, для діагностики ЦМВІ доцільно використовувати цитоскопію, яка підвищує ефективність верифікації її реплікативних форм без інвазивного втручання. Мікроскопія слини, сечі, вагінальних змивів на цитомегалічні клітини є додатковим методом діагностики реплікативних форм ЦМВІ, в т.ч. безсимптомних і субклінічних, з локалізацією патологічного процесу в слинних залозах, нирках, цервікальному каналі. Результати цього тесту корелюють з результатами ПЛР при дослідженні сечі та слини на ЦМВ.

Вивчення клінічних проявів і специфічних лабораторних маркерів ГВІ дало змогу виділити наступні їх *клініко-патогенетичні форми*: первинну (гостру) або вторинну (хронічну, рецидивну), а за ступенем активності інфекційного процесу – активну (маніфестну) чи латентну (безсимптомну). Вказані форми є відповідними *стадіями інфекційного процесу за двома варіантами*: гостра форма → латентна форма → хронічна активна чи гостра форма → хронічна латентна або активна (табл. 5).

У цілому лабораторна діагностика ГВІ ускладнена з наступних причин. Серологічні маркери є малоінформативними для підтвердження хронічної активної ГВІ. Її активація не супроводжується діагностичним наростанням титру IgG в парних сироватках (відібраних з інтервалом 2-3 тиж). Ступінь підвищення рівнів специфічних IgG не відображає активності інфекційного процесу – реплікативні форми ГВІ виявляють в осіб з низькими і невисокими рівнями IgG. Відсутня пряма кореляція між рівнем титрів IgG-антитіл, динамікою їх наростання в парних сироватках та активністю хронічної інфекції. В осіб з імунною недостатністю (СНІД) титри IgG, навпаки, знижуються і можуть не визначатись. Метод ІФА з одноразовим визначенням рівня специфічних IgG-антитіл може слугувати тільки скринінг-методом при обстеженні на ГВІ. Їх наявність свідчить лише про факт інфікування вірусом.

Таблиця 5. Клініко-лабораторні критерії різних форм ГВІ

Критерії	Первинна форма		Хронічна форма	
	Активна	Латентна	Активна	Латентна
Клінічні прояви	+	-	+	-
Високоавідні IgG	-	-	+	+
Низькоавідні IgG	+	+	-	-
IgM	+	-	+/-	-
Антиген вірусу	+	+/-	+	+/-
Цитомегалічні клітини	+	-	+	-
ДНК вірусу у крові	+	-	+	-
ДНК вірусу в іншому біологічному матеріалі*	+	+/-	+	+/-

* У залежності від локалізації уражень (в слині, сечі, ліквoрі, зішкребах із кон'юнктиви, слизової порожнини рота, уретри, піхви, цервікального каналу, прямої кишки).

Специфічні IgM-антитіла не завжди є беззаперечним діагностичним критерієм хронічної активної ГВІ (їх виявляють лише у 10-15% хворих з рецидивом інфекції), а також не дають змоги віддиференціювати первинну інфекцію від активації хронічної. Наявність IgM за відсутності клініки і при негативній ПЛР свідчить про хибнопозитивні результати ІФА. Причини хибнопозитивних результатів ІФА: наявність у крові ревматоїдного фактора; перехресна реакція IgM, які є відповіддю на інші ГВІ; низькочутливі тест-системи I і II покоління для ІФА. Крім цього, можуть мати місце і хибнонегативні результати ІФА – при визначенні IgM в інактивованій сироватці.

Таким чином, не дивлячись на очевидні успіхи в лікуванні хворих на ГВІ, пов'язані з широким застосуванням ациклічних нуклеозидів, у всьому світі невирішеною залишається проблема профілактики цих захворювань, не розроблено ефективного методу контролю за ними. Імуномодуляція та вакцинотерапія досить недосконалі, недостатньо ефективні, а хіміотерапевтичні препарати не гарантують 100% ефекту при будь-якій ГВІ, не запобігають її рецидивам. У зв'язку з цим вітчизняні вчені продовжують спроби створити комплексні програми з контролю за рецидивуючими ГВІ. Суттю таких програм є поєднання або послідовне використання методів хіміотерапії та імунотерапії.

Наявність різних, часто невиправданих і необгрунтованих підходів до лікування хворих на ГВІ в практичній медицині потребує розробки нових протоколів лікування.

Вирішальне значення в діагностиці ГВІ має ПЛР, а серологічні методи її доповнюють і збагачують в ретроспективному і прогностичному плані. Визначення IgM і IgG методом ІФА в парних сироватках з одночасним тестуванням IgG на авідність, вірусної ДНК методом ПЛР у крові та іншому біологічному матеріалі (з урахуванням тропності збудника, генітальної та екстрагенітальної локалізації патологічного процесу) оптимізують діагностику ГВІ.

Список літератури знаходиться у редакції

Шановні читачі! Триває передплата на 2014 рік

на ***«Медичну газету «Здоров'я України»***

лідера в галузі спеціалізованої медичної періодики. Передплатити видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2014 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76; e-mail: podpiska@health-ua.com

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ »

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ЖУРНАЛ «СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

49291

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ЖУРНАЛ "ПРИРОДНА МЕДИЦИНА/MEDICAL NATURE"

49292

Уважаемые читатели!

Обращаем ваше внимание, что все материалы этого номера, а также архив всех предыдущих номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» представлены в открытом доступе на сайте: **www.mazg.com.ua.**

Желающие получить тематические рассылки журнала, а также анонсы профильных мероприятий могут оформить электронную подписку, оставив следующие данные на e-mail: Arefieva@id-zu.com

Фамилия, имя, отчество_____

_____

Специальность_____

_____

Электронный адрес_____

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»
Благодійний фонд «За безпечну медицину»
ДУ «Інститут фармакології і токсикології» АМН України
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

VII Національний конгрес

19-21 БЕРЕЗНЯ 2014

Київ, вул. Велика Васильківська, 55

Досвід кращих фахівців України та Ізраїлю

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ

- Лікування серцево-судинних захворювань **на засадах доказової медицини**
- Біль. **Сучасні підходи до лікування**
- Нові можливості **в лікуванні цукрового діабету**
- Сучасні підходи **до лікування респіраторних захворювань**
- Антибіотикотерапія: **досягнення та перспективи**
- **Первинна ланка в системі охорони** здоров'я України
- Актуальні питання **діагностики та лікування в педіатрії, неврології, ендокринології, інфектології та інших галузях**

Інформаційні партнери

ВІТ-А-ПОЛ
Заславский Издательский дом
Здоров'я України
Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні журнали»
МОРИОН
Практикуючий лікар
Vivo Travel Travel agency

Реєструйтеся на сайті www.chil.com.ua

Офіційні делегати конгресу отримують Сертифікат

Дивіться пряму Інтернет-трансляцію вибраних заходів з Конгресу на головній сторінці інтернет-порталу www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»
Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86Е, 4 під'їзд, 1-й поверх , тел/факс +38 (044) 200-17-73,
e-mail: office@newvivo.com.ua

З питань поселення та організації екскурсій звертайтеся до туристичного партнера ТОВ «Віво Тревел» за тел. +38 (044) 200-17-20 або office@vivotravel.com.ua

Уважаемые читатели!

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

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 «Медицинские аспекты здоровья человека» в соответствии с Законом Украины «О защите персональных данных» № 2297-VI от 01.06.2010 г. 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 – 300 грн

на півріччя – 150 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