

Медицинские аспекты здоровья женщины

Медичні аспекти здоров'я жінки

Журнал для врача-практика

Учрежден в июле 2006 г. Периодичность издания – 10 выходов в год

№ 7 (82) 2014

Содержание

ГИНЕКОЛОГИЯ

Нові можливості корекції дерматологічної патології у жінок з гіперандрогеніями із застосуванням КОК
Г.І. Резніченко, Н.Ю. Резніченко,
М.П. Красько та ін.12

Тазовый варикоз: особенности патогенеза, диагностики и лечения
М.В. Майоров, С.И. Жученко, Е.А. Жуперкова27

Возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных преинвазивных цервикальных неоплазий у женщин репродуктивного возраста в современных условиях
Т.С. Качалина, Н.М. Шахова, О.В. Качалина и др.33

АКУШЕРСТВО

Монохориальная двойня: состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы
Ю.Я. Круть, Е.В. Бабинчук, Е.С. Любомирская40

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Кардиальный уровень интеграции организма: между знанием и мифом
А.Б. Бизунков44

Оголошено імена лауреатів Нобелівської премії в галузі фізіології та медицини 2014 р.56

Тактика ведения пациентов с хламидийной инфекцией: лабораторные аспекты диагностики
О.В. Рыкова58

КОНТРАЦЕПЦИЯ

Гормональная контрацепция при эндометриозе
И.Н. Атаманчук5

МАММОЛОГИЯ

Возможности применения растительного лекарственного препарата после эндопротезирования молочных желез
Л.С. Сотникова, А.А. Сотников,
Е.В. Удуд, О.С. Тонких21

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

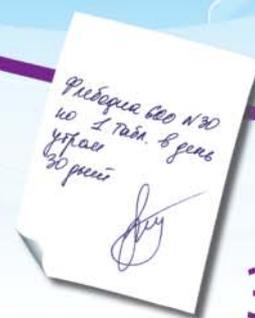
Анонсы 11, 43, 55

Дайджесты 54, 55

ХРОНИЧЕСКАЯ
ВЕНОЗНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

флебодиа

600МГ Чистый диосмин



ЭФФЕКТ ДНЕМ И НОЧЬЮ, ЗИМОЙ И ЛЕТОМ¹



ФЛЕБОДИЯ 600 МГ. Состав лекарственного средства: 1 таблетка содержит диосмин, что соответствует диосмину безводного чистого 600 мг. **Показания для застосування.** Для облегчения симптомов, обусловленных лимфовенозной недостаточностью, таких как ощущение тяжести в нижних конечностях, боль, трофические расстройства; у комплексном лікуванні загострення геморою; як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції. **Противопоказания.** Повышена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червоного А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. **Побічні ефекти.** Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. **Спосіб застосування та дози.** При хронічній лимфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1-2 місяців. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки).

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

LABORATOIRE
innotech
INTERNATIONAL

1- Czaubon M et al. Acceptability, efficacy and safety of two pharmaceutical forms of diosmin 600 mg in patients with chronic venous disease: a randomised comparative multicenter study. *Angiology*, 2011, vol.63, n°2

Матеріал є власністю спеціалізованого та адресованого спеціалістам здоров'я закладу. Призначений для використання в професійній діяльності медичних или фармацевтичних працівників. Правовий режим інформації, наведеної в цьому изданні или при розповсюдженні матеріала на спеціалізованих міжнародних, в першу чергу, опрацюється Законом України «О науково-технічній інформації» №3322-IV от 25.06.1993 г.». [P]



Редакционная коллегия

Учредитель

Игорь Иванченко

Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

Издатель

ООО «Медицинские аспекты
здоровья человека»

Генеральный директор

Анастасия Чапльженко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Отдел рекламы

Анастасия Чапльженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор

Мария Арефьева
Arefieva@id-zu.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинские редакторы

Марина Малей
Ольга Жигунова
Виктория Лисица

Литературные редакторы

Алла Яворская
Ирина Волошук

Дизайн/верстка

Елена Заболотная

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки

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

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 07.10.2014

Заказ № 07/10

Печать — ООО «Принтинг
Индастри», ул. Короленковская, 4
г. Киев, 01033

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.

Бенюк Василий Алексеевич
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца

Венцовский Борис Михайлович
член-кор. НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца

Веропотвелян Петр Николаевич
к.мед.н., заслуженный врач Украины, заведующий амбулаторным отделом
патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр
медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Веропотвелян Николай Петрович
к.мед.н., главный врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики
и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Воробьева Людмила Ивановна
д.мед.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии
Национального института рака АМН Украины

Гнатко Елена Петровна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2
НМУ им. А.А. Богомольца

Давыдова Юлия Владимировна
д.мед.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии
и постнатальной реабилитации Института педиатрии,
акушерства и гинекологии НАМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна
заслуженный деятель науки и техники Украины, д.мед.н., профессор
кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии
ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Дубоссарская Юлианна Александровна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии
и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Жабченко Ирина Анатольевна
д.мед.н., заведующая отделением патологии беременности и родов
Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Калюжная Людья 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

Мегведь Владимир Исаакович
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий отделением внутренней
патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Поворозняк Владислав Владимирович
д.мед.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-
двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,

Смолянко Иван Иванович
д.мед.н., профессор, руководитель отдела опухолей грудной железы и ее
реконструктивной хирургии Национального института рака АМН Украины

Татарчук Татьяна Феофановна
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующая отделом эндокринной
гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Ткаченко Руслан Афанасьевич
д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии
НМАПО им. П.Л. Шупика,

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

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

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



Гормональная контрацепция при эндометриозе

И.Н. Атаманчук, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестины являются препаратами первой линии в лечении эндометриоза. Преимуществом терапии КОК является сочетание лечебного и контрацептивного эффектов. Наличие эстрогенов в составе КОК обеспечивает высокий комплаенс (низкая частота кровотечений прорыва), что увеличивает продолжительность их приема и повышает эффективность лечения. Отрицательное влияние КОК на эндометриоидные гетеротопии не подтверждено и требует дальнейшего изучения. Для контрацепции с дополнительными эффектами (антипролиферативным и противовоспалительным) при эндометриозе может быть рекомендован КОК Силуэт (30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста) в пролонгированном режиме. Силуэт показан пациенткам с эндометриозом, не планирующим беременность женщинам, а также лицам с противопоказаниями к хирургическому лечению в данный момент времени или после оперативного лечения. При длительном применении эффективных гормональных препаратов можно избежать повторного оперативного вмешательства, что в конечном итоге приводит к улучшению качества жизни женщин.

Ключевые слова: эндометриоз, КОК, Силуэт, прогестины, диеногест, эндометриоидные гетеротопии.

Эндометриоз остается загадкой, нерешенной научной и клинической проблемой. При доброкачественном характере заболевания может наблюдаться его агрессивное течение с локальной инвазией, широким распространением и диссеминацией очагов. Минимально распространенный эндометриоз нередко сопровождается выраженной тазовой болью, а эндометриоидные кисты больших размеров – бессимптомным течением. Эти загадки стимулируют дальнейшее расширение и углубление существующих представлений об эндометриозе. Основные вопросы, которые сейчас изучаются в ходе клинических исследований:

- патогенез (генетические и иммунологические аспекты);
- классификация;
- тактика ведения наружного и внутреннего эндометриоза;
- методы профилактики, в частности глубоких инфильтративных форм и ретроцервикального эндометриоза, тазовой боли, спаечного процесса;
- эндометриоз и бесплодие (подходы к диагностике и лечению).

В последние годы особый интерес вызывает применение гормональной терапии при эндоме-

триозе. Существует два подхода в лечении этого заболевания – хирургический и консервативный. Нельзя однозначно сказать о преимуществах того или иного метода при их сравнении. Это связано с тем, что не всегда представляется возможным ликвидировать анатомический субстрат эндометриоза хирургическим методом.

Эффект хирургического лечения зависит не только от степени тяжести и формы эндометриоза, но и от применяемой аппаратуры, методики, опыта хирурга. Визуально определяемые границы эндометриоидного очага не всегда соответствуют истинной степени распространения, что заставляет критически оценивать полноценность выполненного вмешательства. Применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) как варианта предоперационной подготовки также затрудняет визуализацию и удаление эндометриоидных очагов.

При эндометриоидных кистах необходимо полностью удалять капсулу кисты как из соображений онкологической настороженности, так и для предотвращения рецидивов, частота которых после применения альтернативных методик (пункция, дренирование кисты, деструкция капсулы путем различных воздействий) достигает 20%. При узловой или очагово-кистозной форме



аденомиоза можно выполнять реконструктивно-пластические операции молодым пациенткам в объеме резекции миометрия, пораженного аденомиозом, с обязательным восстановлением дефекта. При этом больную следует предупредить о высоком риске рецидивирования, обусловленном отсутствием четких границ между аденомиозным узлом и миометрием. Радикальным лечением аденомиоза можно считать лишь тотальную гистерэктомию.

Консервативные методы терапии, с одной стороны, обеспечивают уменьшение выраженности симптомов заболевания и восстановление функций различных звеньев репродуктивной системы, особенно в ситуациях, когда хирургическое лечение не целесообразно. Вместе с тем, с другой стороны, существует резистентность к лечению гормональными препаратами. Высокая эффективность гормональной терапии в отношении болевого синдрома, преимущества ее положительного воздействия на фертильность перед хирургическим уничтожением очагов не доказаны (сообщаемая частота наступления беременности составляет 30-60 и 37-70% соответственно).

С учетом вышеотмеченного лечение эндометриоза должно быть комбинированным (сочетание хирургического и консервативных методов лечения). Особое место занимает выбор метода контрацепции при эндометриозе. Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) обеспечивает не только противозачаточный, но и лечебный и профилактический эффекты (например после оперативного лечения эндометриозных кист яичников). Согласно утверждению экспертов Американского общества репродуктивной медицины, эндометриоз следует рассматривать как заболевание с хроническим течением, что требует разработки плана долгосрочного ведения пациентки с целью максимального использования медикаментозного лечения и исключения повторных хирургических вмешательств (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, ASRM, 2008).

Гормональные препараты назначаются пациенткам с эндометриозом уже в течение нескольких десятилетий, поэтому сегодня накоплен достаточный опыт их применения. Первое руководство по лечению эндометриоза было предложено еще в 1927 г. Джоном Альбертсоном Семпсоном (John Albertson Sampson). В настоящее время актуальны клинические рекомендации, составленные на основании данных доказательной медицины: Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, 2005, 2008), Американского общества репродуктивной медицины (ASRM, 2006), Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG, 2006), Американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG, 2010), Канадского общества акушеров-гинекологов (SOGC, 2010), Клинических рекомендаций МЗ Украины,

Глобального консенсуса по современному ведению эндометриоза (2013), подготовленного группой экспертов Международного общества по эндометриозу (Монпелье, Франция, 2011).

Показания к назначению КОК при эндометриозе (Жук С.И., 2014):

- контрацепция;
- эмпирическая терапия эндометриоза в качестве препаратов первой линии (в частности при циклической или хронической тазовой боли в сочетании с другими препаратами), когда не планируется беременность;
- для минимизации риска рецидивов эндометриоза после хирургического удаления кист (Seracchioli et al., 2010);
- подготовительная терапия перед оперативным лечением.

С точки зрения доказательной медицины и по мнению экспертов (Глобальный консенсус по современному ведению эндометриоза, 2013), применение КОК оправдано в клинически обоснованных ситуациях, несмотря на отсутствие в инструкциях показания «лечение эндометриоза». Прием КОК при эндометриозе специалистами был отмечен как «сильное утверждение» (система GPP, GRADE) (Guyatt et al., 2008). Это связано с тем, что в конкретной клинической ситуации действительность намного сложнее, чем идеализированная ситуация в рандомизированных клинических исследованиях (Жук С.И., 2014).

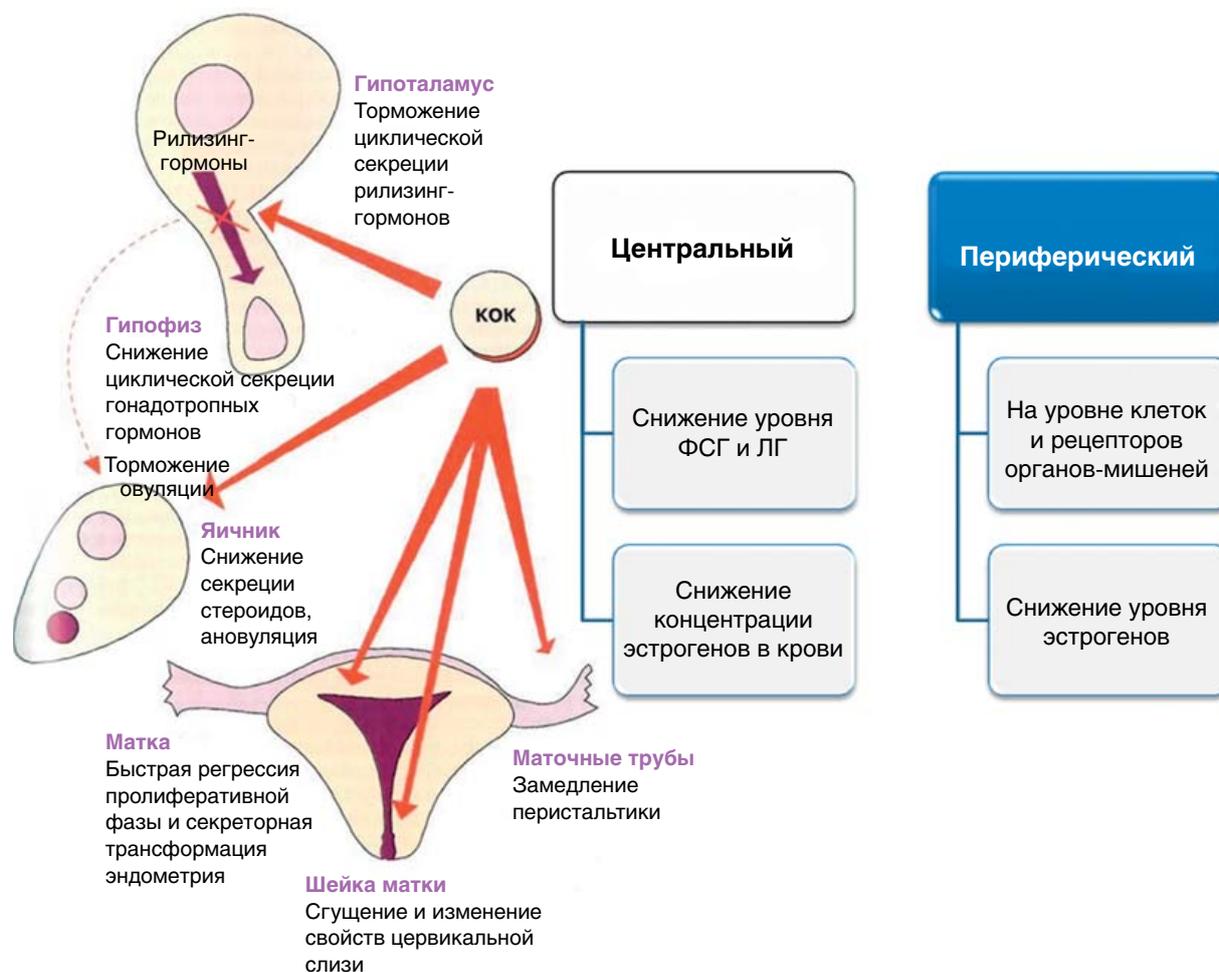
КОК и диеногест считаются терапией первой линии при эндометриозе у женщин, не имеющих противопоказаний к их использованию и не планирующих беременность (Kennedy S. et al., 2005; Davis et al., 2007; Harada et al., 2008; Leyland N. et al., 2010; Guzick et al., 2011; Vercellini et al., 2011). К препаратам второй линии относят аГнРГ, прогестины, левоноргестрел-высвобождающую внутриматочную систему.

Целесообразность использования гормональных оральных контрацептивов на современном этапе лечения эндометриоза основана на:

- механизмах действия КОК:
 - центральном – антиовуляторном: подавление пиковых выбросов фолликулостимулирующего [ФСГ] и лютеинизирующего [ЛГ] гормонов без возникновения симптомов медикаментозного климакса;
 - периферическом – антипролиферативный эффект и взаимодействие с эстрогенными и прогестероновыми рецепторами. Эти механизмы приводят к снижению концентрации эстрогенов в крови до монотонного уровня, соответствующего ранней пролиферативной фазе;
- практическом многолетнем опыте их применения в разных странах, на разных континентах, в отличающихся популяционных группах (схема) (Davis et al., 2007; Harada et al., 2008; Guzick et al., 2011; Vercellini et al., 2011).



Схема. Механизм действия КОК, назначаемого больным эндометриозом с целью контрацепции и получения дополнительных неконтрацептивных эффектов



В исследовании В.А. Потапова (2014) были получены данные, что на фоне приема КОК наблюдалось снижение экспрессии эстрогенных рецепторов в 2 раза по сравнению с контрольной группой (очевидное снижение активности рецепторного аппарата). Степень экспрессии эстрогенных рецепторов определяет ответ клетки на эстрогены, которые вовлечены во множество пролиферативных каскадов, в т.ч. развитие и рост эндометриозных гетеротопий. Эстрогенный компонент в дозе 20–30 мкг не влияет на антипролиферативное действие гестагенов, входящих в состав изученных КОК. Гестагены, как в чистом виде, так и в составе КОК, также вызывают деградацию эстрогенных рецепторов, и в этом заключается их главный супрессивный эффект при гиперпролиферативных процессах в репродуктивных органах. Кроме того, гестагены в составе КОК стимулируют инактивацию 17 β -эстрадиола с преобразованием его в малоактивный эстрон под каталитическим действием 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (Кузнецова И.В., 2013; Потапов В.А., 2014). Таким образом, за счет отсутствия активации эстрогенных рецепторов и, наоборот, снижения

их экспрессии эстрогены и прогестины, входящие в состав КОК, не вызывают локальную гиперэстрогению (не происходит повышение уровня активных метаболитов эстрогенов) и не усиливают пролиферацию в эндометриозной гетеротопии. Антипролиферативный эффект КОК обусловлен периферическим подавлением гестагенами (их видом и дозой) экспрессии эстрогенных рецепторов и ограничением образования комплексов рецептор-эстроген.

Механизм действия КОК интересен в сравнении с таковым аГНРГ при проведении оценки по следующим маркерам (Потапов В.А., 2013):

- степень экспрессии эстрогенных рецепторов;
- Ki-67 (маркер пролиферации);
- Bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia 2) – «регулятор смерти», протоонкоген, блокирующий апоптоз (естественную смерть клетки), формирует основу для выживания измененных клеток (апоптотическая устойчивость);
- VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) – наиболее мощный ангиогенный митоген, который может прямо стимулировать рост новых кровеносных сосудов в эндометриозной гетеротопии. Косвенно свидетельствует



о высокой интенсивности пролиферативных процессов в очагах эндометриоза;

- ENOS (синтаза оксида азота эндотелиальных клеток) – участвует в механизме вазодилатации и усиления кровотока в тканях. Косвенно свидетельствует о высокой интенсивности пролиферативных процессов в очагах эндометриоза;
- MMP (матриксные металлопротеиназы) – усиленная экспрессия свидетельствует о деградации внеклеточного матрикса, в связи с чем эндометриоидные клетки теряют межклеточные и клеточно-матриксные контакты и получают способность к проникновению в сосуды и миграции в соседние и удаленные зоны аутопических тканей. Косвенно указывает на интенсивность ивазии в окружающие ткани.

За счет центрального механизма снижения выработки эстрогенов в яичниках аГнРГ подавляют пролиферативную активность в эндометриоидных очагах на 50-60% (снижение экспрессии Ki-67, Vcl-2), угнетают васкуляризацию и ангиогенез (более выраженное снижение экспрессии VEGF, ENOS, CD34). Эта группа препаратов не уменьшает плотность рецепторов эстрогенов в эндометриоидных клетках, поэтому антипролиферативный эффект возможен только в период их приема (ограничено 6 мес из-за риска развития остеопороза). Кроме того, аГнРГ повышают экспрессию MMP, что создает условия для более быстрого прогресса эндометриоза после отмены препарата. КОК уменьшают плотность рецепторов к эстрогенам на 50% и, вероятно, за счет этого механизма в умеренной степени подавляют пролиферативную активность в эндометриоидных очагах (снижение индекса Ki-67 на 20%, индекса Vcl-2 на 50%), не влияют на ангиогенез, поэтому уступают в этом отношении аГнРГ. КОК повышают антипролиферативный эффект аГнРГ с 50-60 до 80% при совместном их применении вследствие снижения экспрессии эстрогенных рецепторов в эндометриоидных клетках на 50% (аГнРГ не влияют на ядерную активность рецепторов) и более выраженного совместного сдерживания экспрессии Vcl-2 и сокращения периода жизни эндометриоидных комплексов.

Помимо указанного, преимущества сочетанного приема аГнРГ и КОК очевидны: нивелирование симптомов медикаментозного климакса, вызванного аГнРГ, возможность разработки более длительных и рациональных схем лечения эндометриоза аГнРГ (до 9-12 мес и более), профилактика симптомов отмены (add-back терапия) аГнРГ и ухудшения течения эндометриоза, восстановление контроля за процессами апоптоза (Потапов В.А., 2013).

Эстрогены в составе монофазных КОК теоретически не могут вызывать локальную гиперэстрогению, так как:

- не стимулируют эстрогенные рецепторы (Потапов В.А., 2013);
- монофазные КОК в пролонгированном режиме, содержащие сильный прогестин в достаточной дозе (за счет снижения пиков ФСГ и ЛГ), снижают уровень эстрогенов в крови, соответствующий ранней пролиферативной фазе, не вызывают резких гормональных колебаний, не увеличивают количество эстрогенов в дни безгормонального периода;
- пролиферативный эффект низкой дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) в составе КОК значительно слабее, чем влияние эндогенного эстрадиола, продуцируемого зрелым фолликулом в естественном менструальном цикле (Жук С.И., 2014).

Еще в 90-е годы прошлого столетия Barbieri предложил гипотезу, согласно которой существует пороговая концентрация эстрогенов в сыворотке (30-60 пг/мл), которая не стимулирует рост очагов эндометриоза, но способна предотвращать появление признаков гипоэстрогении и поддерживать минеральную плотность костной ткани на стабильном уровне. Средний уровень эстрадиола на фоне приема одинаковых доз эстрогенов в составе КОК составляет от 15-30 до 30-60 пг/мл. Максимальный уровень эстрогенов наблюдается в первые 1-4 ч и составляет от 60 до 100 пг/мл, а потом снижается и держится на постоянной отметке. Концентрация эстрогенов в крови повышается на 4-5-й день периода отмены. Постоянный их уровень в крови 15-60 пг/мл создается на фоне пролонгированного приема и уменьшения периода отмены КОК до 2-4 дней. На фоне применения четырехфазного КОК с эстрадиола валератом уровень эстрадиола в сыворотке меняется и в зависимости от дня приема составляет от 90 до 180 пг/мл (Мансур Д., 2010). Циклическое колебание содержания гормонов может быть фактором риска развития эндометриоза (Жук С.И., 2014). После многократного применения эстрадиола валерата в составе препаратов заместительной гормональной терапии уровень эстрогенов в сыворотке крови в 2 раза выше, чем после приема единичной дозы. В среднем концентрация эстрадиола в сыворотке находится в пределах от 40 (минимальный уровень) до 90 пг/л (максимальный). Уровень эстрогена примерно в 7 раз, а эстрогена сульфата – примерно в 150 раз выше, чем эстрадиола.

Концентрация эстрогенов в крови зависит и от дозы, и от вида прогестина. При использовании КОК, содержащего 20 мкг ЭЭ в комбинации с 50 мкг гестодена, в течение 3 мес колебания уровня 17β-эстрадиола в сыворотке выходили за пределы безопасного «терапевтического окна», а в дозировке 75 мкг эти показатели были в норме (Ludicke F. et al., 2001). Доказательством этого также служит тот факт, что при неэффективности КОК в купировании болевого синдрома



и после последующего назначения комбинированного гормонального препарата с диеногестом число женщин, предъявляющих жалобы на болезненные менструации (дисменорею), уменьшилось. По мере увеличения сроков использования КОК с диеногестом отмечалось еще большее уменьшение симптомов дисменореи (Vercellini P. et al., 2008; Прилепская В.Н., 2009).

В своих исследованиях С. Chapron et al. (2011), P. Vercellini et al. (2013), F.F. Tu et al. (2014) из-за несовершенного их дизайна получили неоднозначные эффекты применения КОК при эндометриозе, а именно:

- выборку составляли женщины, у которых изначально (до назначения КОК) имелись эндометриоз, тяжелая дисменорея;
- разные группы пациенток (рожавшие и нерожавшие, с/без бесплодия);
- не сравнивались эффекты прогестинов и КОК;
- отсутствовали группы сравнения циклического и пролонгированного режимов КОК;
- КОК преимущественно назначали в циклическом режиме, с разными прогестинами в различных концентрациях, что влияет на уровень эстрогенов в крови («терапевтическое окно»).

Все вышесказанное не позволяет подтвердить, негативное влияние эстрогенов в КОК.

Эстрогены в КОК повышают эффективность и комплаенс при длительном приеме за счет хорошего контроля цикла (отсутствие нерегулярных кровянистых выделений во время приема препаратов). На фоне применения КОК состояние женщин с эндометриозом в большинстве случаев улучшается (Жук С.И., 2014).

Прогестином, который доказал свою эффективность при эндометриозе в комбинации с эстрогенами или без них, является диеногест (Vercellini P. et al., 2008; Прилепская В.Н., 2009; Жук С.И., 2014). Среди КОК с диеногестом особого внимания заслуживает Силуэт (ЭЭ 30 мкг + диеногест 2 мг). Препарат Силуэт содержит «гибридный» прогестин диеногест, объединивший преимущества производных 19-нортестостерона и прогестерона. Сходство с производными прогестерона обуславливает метаболическую нейтральность диеногеста, что важно при длительном приеме КОК, а с 19-норстероидами – антипролиферативное влияние на эндометриодные гетеротопии. Экспериментальные данные

свидетельствуют, что диеногесту присущи прогестагенный и специфический антипролиферативный механизмы действия (нормализация вызванных эндометриодными имплантатами нарушений внутриклеточных сигнальных систем и иммунных поражений) (Katsuki Y. et al., 1998). Это свойство диеногеста в составе Силуэта особенно важно в контексте возможности разорвать патологический замкнутый круг, контролируемый внутриклеточными и иммунологическими механизмами. Назначение КОК (Силуэт) необходимо начинать как можно раньше:

- с контрацептивной и лечебной целью при циклической и хронической тазовой боли, в т.ч. при эмпирической терапии перед постановкой диагноза, когда женщина нуждается в контрацепции и не планирует беременность;
- для профилактики нейроэндокринного синдрома, бесплодия и обострения эндометриоза после прерывания беременности;
- для сохранения овуляторного резерва у нерожавших женщин, особенно у подростков, после оперативного лечения, так как повторные операции на яичнике должны выполняться строго по показаниям;
- для профилактики рецидивов после оперативного лечения (табл.);
- с целью повышения эффективности аГнРГ, профилактики медикаментозного климакса и симптомов отмены на фоне применения аГнРГ (Потапов В.А., 2013).

Причиной недостаточной эффективности КОК в некоторых ситуациях является не ЭЭ в их составе, а циклическое назначение КОК (особенно при имеющемся эндометриозе) и вид прогестина. Именно режим назначения КОК, вид прогестина, входящего в его состав, влияет на уровни эндогенного эстрадиола, его колебания, локальный синтез эстрогенов в эндометриодной гетеротопии (рис.).

Рекомендуемые схемы назначения КОК (Силуэт) при эндометриозе:

- после оперативного лечения начинать прием КОК (Силуэт) необходимо сразу (при отсутствии противопоказаний) в пролонгированном режиме, поскольку отсрочка и несвоевременное назначение приводят к рецидиву заболевания;
- Силуэт можно рекомендовать для контрацепции и лечения эндометриоза

Таблица. КОК в профилактике рецидивов после оперативного лечения при эндометриозе (Seracchioli et al., 2008; p < 0,005)

Режим приема	Время приема, мес	Время наблюдения без КОК, мес	Рецидив кисты, %	
			КОК	Контроль
Циклический	24	24	14,7	29
Пролонгированный			8,2	

**Гормональна контрацепція при ендометріозі****I.Н. Агаманчук**

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) і прогестини є препаратами першої лінії в лікуванні ендометріозу. Перевагою терапії КОК є поєднання лікувального та контрацептивного ефектів. Наявність естрогенів у складі КОК забезпечує високий комплаєнс (низька частота кровотеч прориву), що збільшує тривалість їх прийому і підвищує ефективність лікування. Негативний вплив КОК на ендометрію гетеротопії не підтверджений і вимагає подальшого вивчення. Для контрацепції з додатковими ефектами (антипроліферативним і протизапальним) при ендометріозі може бути рекомендований КОК Силует (30 мкг етинілестрадіолу і 2 мг дієногесту) в пролонгованому режимі. Силует показаний пацієнткам з ендометріозом, жінкам, які не планують вагітність, а також особам з протипоказаннями до хірургічного лікування в даний період часу. При тривалому застосуванні ефективних гормональних препаратів можна уникнути повторного оперативного втручання, що в підсумку приводить до покращення якості життя жінок.

Ключові слова: ендометріоз, КОК, Силует, прогестини, дієногест, ендометрію гетеротопії.

Hormonal contraception for endometriosis**I.N. Atamanchuk**

Combined oral contraceptives (COCs) and progestins are first-line drugs in the treatment of endometriosis. The advantage of the therapy of COCs is combined therapeutic and contraceptive effects. The presence of estrogen as part of COCs provides a high compliance (low frequency of breakthrough bleeding), which increases the duration of COCs use and the effectiveness of treatment. The negative influence of COCs on endometrioid heterotopias hasn't been proved and requires further study. For contraception with additional effects (anti-proliferative and anti-inflammatory) for endometriosis may be recommended COC Siluet (30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest) in extended regimen. Siluet is indicated in patients with endometriosis, women who are not planning pregnancy and those with contraindications to surgery at this time. Prolonged hormonal contraceptive usage can be effective to avoid re-surgery, which ultimately leads to improved quality of women's life.

Keywords: endometriosis, COC, Siluet, progestins, dienogest, endometrioid heterotopias.

①

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
кафедра акушерства та гінекології № 2

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас до участі в роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю «**Патологія слизових оболонок у жінок. Нове в діагностиці, лікуванні, профілактиці**», яка відбудеться **23 жовтня 2014 р.** у м. Києві за адресою: вул. Володимирська, 55, Великий конференц-зал академії наук України.

Запрошуються: лікарі гінекологи, акушери, імунологи, терапевти, мікробіологи, лікарі лабораторної діагностики, керівники структурних підрозділів та закладів охорони здоров'я з регіонів, науковці з провідних науково-дослідних установ МОЗ та НАМН України.

Конференцію внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, що проводяться в 2014 р.

Наукова тематика конференції:

1. Патогенетичні механізми розвитку слизових оболонок у жінок різних вікових груп.
2. Мікробіоценоз порожнини рота, шлунково-кишкового тракту, піхви.

3. Клініко-лабораторні, морфологічні, мікробіологічні ознаки патології слизових оболонок (порожнини рота, шлунково-кишкового тракту, статевих органів) у жінок різних вікових груп.

4. Місцевий та системний імунітет при патології слизових оболонок у жінок різних вікових груп.

5. Гормональний статус жінок з патологією слизових оболонок.

6. Особливості мікробіоценозу піхви, шлунково-кишкового тракту та порожнини рота у вагітних.

7. Діагностика, лікування, профілактика патології слизових оболонок.

8. Відновлення мікробіоценозу.

Попередньо зареєструватися можна за електронною адресою: aagu.com.ua, а також у дні проведення конференції.

Відвідування конференції БЕЗКОШТОВНЕ, за попередньою реєстрацією на сайті: http://mediamed.com.ua/gin_repr_2014.

Оргкомітет



Нові можливості корекції дерматологічної патології у жінок з гіперандрогеніями із застосуванням КОК

Г.І. Резніченко¹, д.мед.н., професор; Н.Ю. Резніченко², к.мед.н.; М.П. Красько², к.мед.н.;
К.І. Коваленко¹, Р.А. Оніщенко³

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

²Запорізький державний медичний університет

³КЗ «Пологовий будинок № 4», м. Запоріжжя

У статті представлено сучасні підходи до ведення пацієнток з передменструальним синдромом та різноманітними проявами гіперандрогенії. Призначення індивідуалізованої терапії включає застосування комбінованих оральних контрацептивів з дроспіреноном (Мідіана, Дарілія). У жінок з гіперандрогенією, але без проявів передменструального синдрому, показаний прийом контрацептивів, що містять хлормадинону ацетат (Белара).

Ключові слова: передменструальний синдром, гіперандрогенія, дроспіренон, хлормадинону ацетат.

Передменструальний синдром (ПМС) сьогодні є однією з актуальних проблем сучасної гінекології [10, 22, 45]. Незважаючи на те що ПМС приділяється велика увага, частота даного патологічного стану протягом останніх десятиліть не знижується і коливається в межах 25-75%. Близько 95% жінок репродуктивного віку протягом життя відмічають ті чи інші прояви ПМС, з них 4-5% – втрачають працездатність внаслідок тяжких симптомів [7, 10, 11, 21, 25].

У даний час розглядається декілька теорій розвитку ПМС, але остаточно його етіологія та патогенез залишаються не з'ясованими [22].

Затримка рідини в організмі у хворих із ПМС зумовлена нейроендокринними порушеннями, особливо в системі ренін-ангіотензин-альдостерон [5, 10, 13], що призводить до накопичення міжклітинної рідини та розвитку набряків [11, 21, 22]. При ПМС спостерігається недостатність прогестерону, що клінічно проявляється збільшенням маси тіла, набряками, дратівливістю, головним болем та іншими симптомами [13, 28].

Іншими гормональними чинниками розвитку ПМС є зміни рівня андрогенів (тестостерону), кортикостероїдів; гіпо- або гіпертиреоїдні стани; гіперпродукція гормонів передньої (пролактину),

задньої (вазопресину) і середньої (меланоцитостимулюючого гормону) долей гіпофіза [6, 9]. Найчастіше до лікарів звертаються дівчата та молоді жінки з ПМС та скаргами на косметологічні проблеми, що зумовлені проявами гіперандрогенії: акне, гірсутизмом, себореєю, ламкістю волосся, алопецією [15].

Для вибору адекватної терапії у даної когорти пацієнток важливим є розуміння лікарем складних патогенетичних процесів в організмі при цій патології.

Первинно андрогени синтезуються у надниркових залозах і яєчниках, проте важливу роль у перетворенні одних андрогенів в інші (з більшою силою дії) відіграють периферійні тканини – шкіра та підшкірна жирова клітковина. Андрогенні рецептори присутні у різних тканинах і органах організму, в т.ч. у шкірі та гіподермі. Саме тому, окрім характерної вірилізації та репродуктивної дисфункції при ПМС, гіперандрогенія проявляється і певними дерматологічними маркерами, такими як себорея та себорейний дерматит, акне, гірсутизм, андрогенетична алопеція [4, 20, 31].

Деякі автори [29, 32] до проявів гіперандрогенії відносять також чорний акантоз (acanthosis nigricans). Проте слід зазначити, що лише доброякісна



(ювенільна) форма чорного акантозу асоційована з гіперандрогенією. Наявність решти форм свідчить про можливість існування злоякісних новоутворень внутрішніх органів.

Найбільш частими проявами гіперандрогенії, в т.ч. при ПМС, у популяції жінок юного віку є акне та себорея. В осіб підліткового та юнацького віку частота акне значно перевищує середньостатистичні показники, досягаючи 80-90%, при цьому клінічно значимі форми становлять 15% [14].

Клінічні ознаки акне як прояв гіперандрогенії найчастіше починають виникати у дівчаток віком 12-14 років, а пік захворюваності припадає на вік 14-17 років. Після цього настає регрес, однак майже у 20% підлітків інволюція акне відбувається дуже повільно.

Разом із тим наявність акне та його косметичних наслідків турбує також людей старшого віку. В.П. Адашкевич [1], М.А. Самгін, С.А. Монахов [16] встановили, що після 25 років акне зустрічається у 11% жіночого населення, надалі знижуючись до 8-3%. На відміну від молодих жінок, в осіб більш старшого віку з ПМС досить часто спостерігаються прояви акне на фоні сухості шкіри. Ці клінічні вікові особливості зумовлюють необхідність диференційованих підходів як до місцевої терапії акне, так і до їх системного лікування. Отже, для визначення найбільш оптимальних підходів до корекції акне та себореї у жінок із ПМС потрібно розрізняти патогенетичні механізми їх розвитку у пацієток різного віку.

Себорея та акне мають спільний патогенез. Безперечно, важливу роль у їх виникненні відіграють певні генетичні чинники. Хоча вугрова хвороба не є спадковим захворюванням, проте існують певні варіації генів, які визначають розвиток сальних залоз та їхню функціональну спроможність. Цим фактором нерідко спричинена тяжкість клінічних проявів як себореї, так і вугрової хвороби.

Пусковим чинником розвитку себореї та акне є зміни гормонального статусу. Основними гормонами, що стимулюють секрецію шкірного сала та збільшення об'єму сальних залоз, є:

- вільний тестостерон (у жінок – оваріального походження);
- андростендіон (50% оваріального, 50% наднирничкового походження);
- дегідроепіандростерон (20% оваріального, 80% наднирничкового походження);
- дегідроепіандростерон-сульфат (наднирничкового походження).

При цьому високий рівень вільного тестостерону може бути зумовлений не лише збільшенням його продукції, а й зниженням концентрації глобуліна, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ).

Андрогенні гормони зв'язуються з відповідними рецепторами у шкірі, призводячи до змін синтезу шкірного сала. Проте інколи на практиці спостерігаються випадки відносно тяжких форм вугрової хвороби на фоні нормальних рівнів ан-

дрогенних гормонів або їх незначних коливань. Це викликано підвищеною активністю ферментів у клітинах сальних залоз:

- 17 β - та 3 β -гідроксистероїддегідрогенази, що метаболізують дегідроепіандростерон та андростендіон у тестостерон;
- 5 α -редуктази, яка трансформує вільний тестостерон у дигідротестостерон, що є безпосереднім стимулятором синтезу шкірного сала [2].

Що ж відбувається у шкірі жінок із ПМС за умов впливу підвищеного рівня андрогенів або збільшеної чутливості до них сальних залоз? Спостерігається андрогенасоційована гіперпродукція шкірного сала, що клінічно проявляється збільшенням жирності шкіри та формуванням відкритих комедонів спершу на шкірі обличчя в ділянці носа, чола, підборіддя, з подальшою схильністю до розповсюдження на шкіру всього обличчя, спини, грудей (рис. 1). Оскільки жирність шкіри зростає і на волосистій частині голови, відповідно виникає і необхідність її частого миття.



Рис. 1. Дерматологічні прояви гіперандрогенії у вигляді жирної себореї, акне

Під впливом андрогенних гормонів змінюється не лише кількість, але й якість секрету сальних залоз. У ньому підвищується вміст фолікулярного холестеролсульфату, що підсилює адгезію епітеліоцитів в акроінфундибулумі (епідермальній частині фолікулярного каналу) та є однією з основних причин фолікулярного гіперкератозу. Інша причина полягає в недостатній дезінтеграції десмосом епітеліоцитів у роговому шарі епідермісу. Це призводить до гальмування відторгнення епітеліальних клітин у фолікулярному каналі та до закупорки сальної залози роговими масами. У результаті цього на шкірі формуються закриті комедони – вузлики білуватого кольору.

Оскільки внаслідок закупорки вивідного протоку сальної залози роговими масами припиняється доступ повітря до неї, всередині залози створюються сприятливі анаеробні умови для розвитку *Propionibacterium acnes* – основного етіологічного чинника запальних форм акне. Клінічно це проявляється утворенням на шкірі болісних при пальпації папул і пустул.



У деяких осіб із ПМС *acne vulgaris* (рис. 2) можуть мати легкий перебіг з утворенням лише комедонів. Проте у більшості пацієнток комедональна форма вугрової хвороби швидко переходить у папуло-пустульозну, що потребує проведення системної терапії.



Рис. 2. *Acne vulgaris*

Рідше зустрічаються вкрай тяжкі форми акне, такі як конглобатні (*acne conglobata*) та інверсні (*acne inversa*). Конглобатні акне характеризуються утворенням великої кількості комедонів, папул, пустул, на фоні яких виникають вузли, кісти, абсцеси. У жінок при конглобатних акне обов'язково присутні й інші прояви гіперандрогенії, у т.ч. вірилізація.

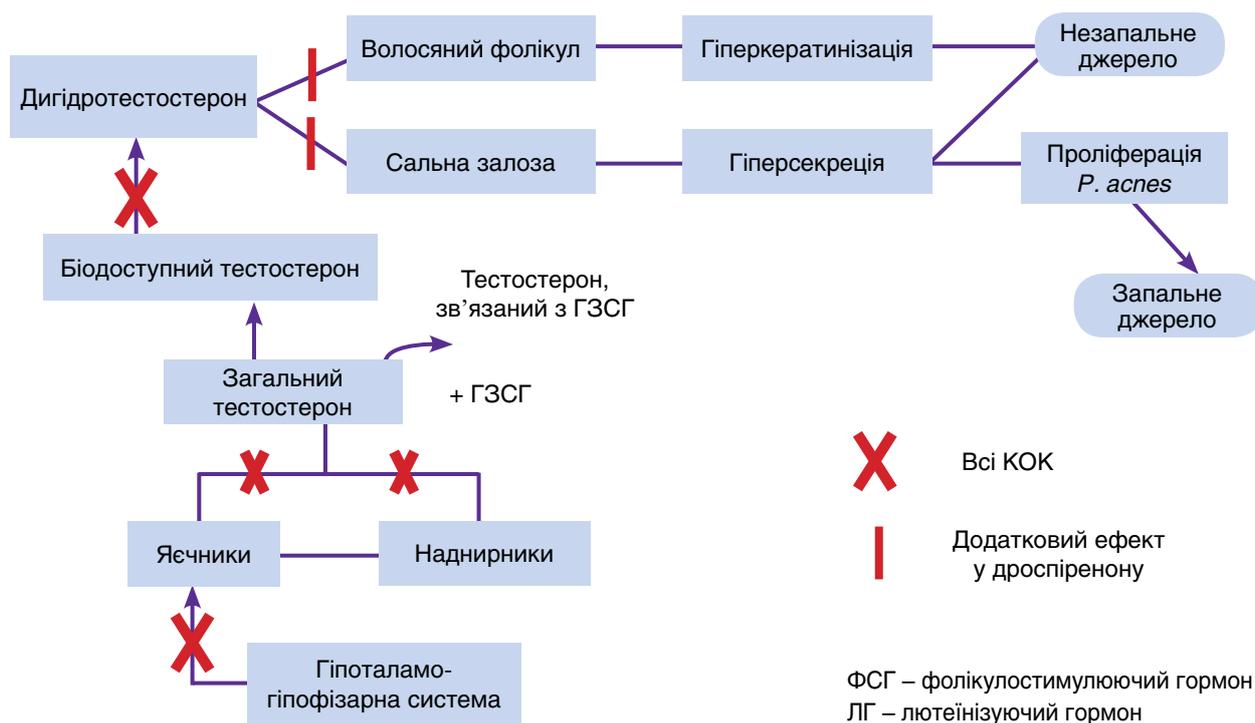
Інверсні акне характеризуються появою вузлів і кіст, що поєднуються з гідраденітом, хронічними гнійно-запальними захворюваннями на волосистій частині голови, хронічними фолікулітами з наступним утворенням келоїдних рубців [2]. При

таких тяжких формах акне зазвичай виникає необхідність застосування системних ретиноїдів, а інколи і хірургічного втручання. І хоча призначення лише комбінованих оральних контрацептивів (КОК) у таких випадках недостатньо ефективно, їх використання у комплексній терапії з метою усунення несприятливого впливу андрогенних гормонів на шкіру є обов'язковим. Застосування КОК, які містять дроспіренон, дасть можливість запобігти прогресуванню тяжких форм акне та утворенню нових елементів висипання.

Вказані вище механізми патогенезу себореї та акне цілком логічно зумовлюють необхідність призначення КОК з антиандрогенним ефектом з метою лікування даної дерматологічної патології у жінок із ПМС [17]. Зазвичай легкі прояви себореї потребують лише проведення косметологічної корекції. Проте її форми середньої тяжкості та тяжкі, а також наявність акне на фоні гіперандрогенії є показаннями для використання оральної контрацепції у жінок, яке сьогодні є обґрунтованим для лікування себореї та вугрової висипки [3, 24, 41].

При виборі найбільш оптимального КОК слід враховувати кожен ланку розвитку себореї та акне. Адже вибір орального контрацептиву з антиандрогенною дією, проте без впливу на ферментні системи та ГЗСГ, може виявитись неефективним щодо зменшення проявів акне та себореї [26]. Таким чином, у випадках розвитку себореї та акне на фоні гіперандрогенії у жінок із ПМС перевагу слід надавати таким КОК, які містять дроспіренон [34]. Дроспіренон, який є похідним спіронолактону, має вплив на основні пускові механізми розвитку себореї та акне (схема 1):

Схема 1. Антиандрогенний ефект дроспіренону





- пригнічує секрецію андрогенів яєчниками за рахунок зменшення вивільнення ЛГ;
- підвищує рівень ГЗСГ за рахунок естрогенного компонента;
- зменшує продукцію андрогенів яєчниками та наднирковими залозами;
- інгібує 5 α -редуктазу;
- блокує андрогенні рецептори шкіри і волосяних фолікулів;
- забезпечує контроль ваги;
- зменшує прояви ПМС.

Ефекти дроспіренону дуже близькі до дії натурального прогестерону (табл.).

За рахунок своїх антимінералокортикоїдних властивостей дроспіренон забезпечує помірний діуретичний ефект без зміни електролітного балансу. При цьому не спостерігається затримки рідини, яку викликають естрогени (схема 2).

Дроспіренон проявляє додаткову лікувальну дію до 2 діб за рахунок тривалого періоду напіввиведення (до 30 год) та має високу гестагенну, антиестрогенну, антиандрогенну та антимінералокортикоїдну активність. Представниками низькодозованих КОК є препарати Мідіана, яка містить 30 мкг етинілестрадіолу (ЕЕ) і 3 мг дроспіренону та Дарілія (20 мкг ЕЕ і 3 мг дроспіренону) в режимі 24 «активних» таблеток.

Використання препарату Мідіана можна рекомендувати жінкам віком до 20 та після 35 років (сумарна доза дроспіренону на цикл прийому є

нижчою ніж в препараті Дарілія). Мідіану призначають при клінічних проявах ПМС; затримці рідини після періоду адаптації на фоні прийому інших КОК; затримці рідини, викликаній надлишком естрогенів; при нагубанні молочних залоз; надлишкової масі тіла; проявах гіперандрогенії середньотяжкого та тяжкого ступеня (акне, себорея) [8].

Мідіана має додаткову лікувальну дію до 2 діб за рахунок 100% біодоступності без ефекту накопичення та тривалості періоду напіввиведення дроспіренону.

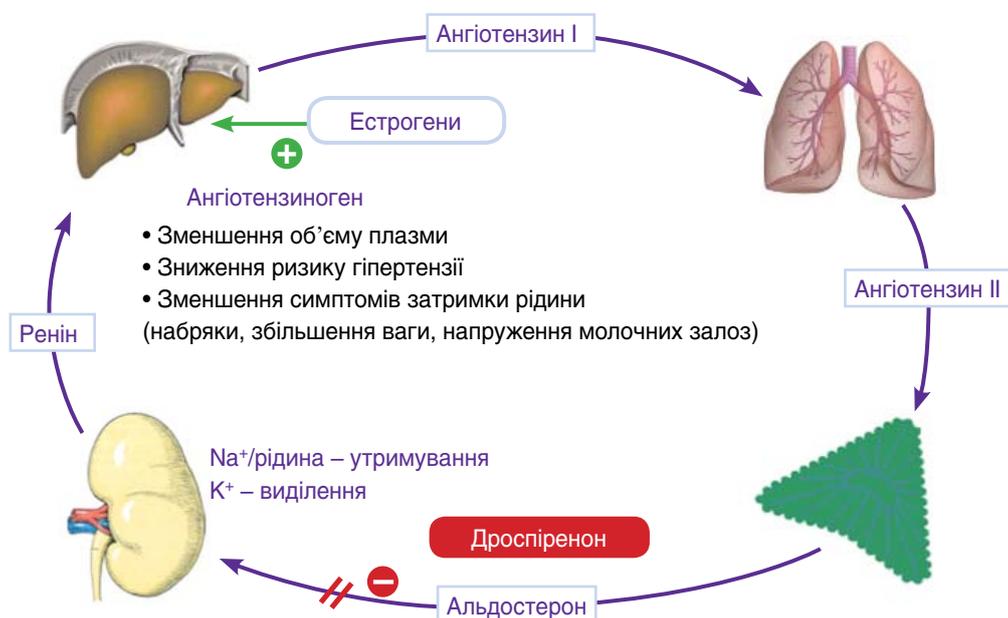
Це дає можливість досягти у пацієнок не лише контрацептивного, а й косметологічного ефекту за рахунок антиандрогенної дії, адекватного контролю менструального циклу і маси тіла.

Мідіана застосовується у традиційному режимі 21 + 7, що зменшує кількість міжменструальних кровотеч [18] і не потребує застосування інших схем для контрацепції. Семиденна перерва прийому Мідіани сприяє незначному підвищенню рівнів ФСГ і ЛГ, що не призводить до дозрівання домінантного фолікула, але мінімально зберігає механізм зворотнього зв'язку між яєчниками, маткою і ЦНС та забезпечує збереження репродуктивного здоров'я жінки [8, 18]. Тому призначення препарату Мідіана є особливо важливим для жінок, які ще не народжували, або у яких тільки встановились регуляторні зв'язки (особливо до 20 років), чи в період гормональної

Таблиця. Активність прогестерону та дроспіренону

	Прогестагенна активність	Андрогенна активність	Анти-андрогенна активність	Антимінералокортикоїдна активність	Глюкокортикоїдна активність
Прогестерон	+	-	(+)	+	-
Дроспіренон	+	-	+	++	-

Схема 2. Антимінералокортикоїдний ефект дроспіренону





перебудови (після 35 років). За відміни КОК Мідіана відбувається швидке відновлення фертильності за рахунок гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової відповіді (ребаунд-ефекту). Наявність 21 таблетки у блістері дає можливість застосування Мідіани у пролонгованому режимі (63 + 7) з подальшим переходом на тривалий контрацептивний режим (21 + 7) з більш низьким гормональним вмістом [8, 18].

Препарат Дарілія застосовується у режимі 24 + 4, при цьому дроспіренон продовжує проявляти свою дію протягом безгормонального інтервалу.

Згідно з рекомендаціями Асоціації спеціалістів з репродукції (Association of Reproductive Health Professionals, ARHP), клінічними рекомендаціями з гормональної контрацепції, пролонгований режим, при якому краще проявляються неконтрацептивні ефекти КОК, призначають переважно з лікувальною метою [23, 43]. Тому Дарілія є ефективною для усунення симптомів ПМС, акне та себореї на фоні гіперандрогенних станів у жінок віком 20-35 років, які народжували і в яких спостерігається максимальна активність гіпоталамо-гіпофізарної системи з встановленими регуляторними зв'язками.

Завдяки комплексному впливу на різні пускові ланки розвитку себореї та акне, препарати Мідіана та Дарілія, що містять дроспіренон, дають змогу досягти у пацієнок не лише контрацептивного, але і косметологічного ефекту. Внаслідок антиандрогенної дії блокується подальший розвиток дерматологічної патології з одночасним забезпеченням гарного контролю менструального циклу та маси тіла.

Слід зазначити, що у деяких пацієнок (переважно старших за 25 років), спостерігається формування акне на фоні сухості шкіри. При цьому частина ліпідів шкіри синтезується безпосередньо у сальних залозах, а частина – у клітинах епідермісу поза сальними залозами. Епідермальні ліпіди починають синтезуватись у клітинах шиповидного шару епідермісу та накопичуються в кератиносомах, які мають назву «тільця Одланда». По мірі просування до більш поверхнево розташованих шарів епідермісу тільця Одланда виділяють частину ліпідів у міжклітинний простір, надалі формуючи нормальну водно-ліпідну мантію шкіри. За даними літератури [2, 37, 42], при акне виявляється дефіцит тілець Одланда та зниження вмісту епідермальних ліпідів та їх складових – лінолевої кислоти, керамідів, вільних стеролів, у результаті чого формується сухість шкіри та збільшується трансепідермальна втрата вологи.

Наявність акне-висипань на фоні сухості шкіри потребує особливого підходу до вибору оптимального КОК з антиандрогенним ефектом [33]. Адже окрім впливу на основні пускові патогенетичні механізми акне, КОК повинні мати гідратуючу дію на шкірний покрив.

Такі косметичні ефекти властиві препарату Белара, що містить хлормадинову ацетату (ХМА) 2 мг та ЕЕ 0,03 мг. Його застосування приводить до зменшення трансепідермальної втрати вологи та покращення бар'єрних функцій епідермісу [19, 41].

ХМА є похідним природного прогестерону – 17 α -ацетокси-6-хлор-6,7-дигідропрогестерону – і саме тому його властивості є близькими до ефектів натурального прогестерону: метаболічна нейтральність і додаткова ефективність [26].

Із метаболічною активністю ХМА пов'язані позитивна дія на профіль ліпідів [12, 19], відсутність впливу на вуглеводний обмін, артеріальний тиск і масу тіла [30]. Завдяки цьому Белара може використовуватись жінками старше 40 років [40].

Додаткові ефекти ХМА, на відміну від інших гестагенів, полягають у потенціюванні захисної дії естрогенів на серцево-судинну систему [44], відсутності клінічно значимого впливу на гемостаз [38] і первинного метаболізму в печінці, а також в антистресорній дії.

Існує думка, що антиандрогенну активність прогестинів необхідно оцінювати тестом Хершбергера. Чи це так?

Тест Хершбергера – це метод вивчення анаболічної активності андрогенних гормонів, який проводиться на кастрованих самцях шурів.

Відомо, що не можна трактувати ті чи інші ефекти прогестинів в цілому організмі, ставлячи знак рівності між дослідженнями *in vivo* і *in vitro*. Це зумовлено тим, що взаємодія з рецепторами може відбуватися за принципом агоністів або антагоністів, сенсibilізації (up-regulation) або десенсibilізації (down-regulation).

Ефект прогестинів залежить від багатьох чинників: не тільки від кількості, але і від локалізації рецепторів; періоду напіввиведення з організму (чим він довше триває, тим триваліша взаємодія); з якими білками зв'язується в крові. Якщо прогестин зв'язується з альбумінами, в такому разі глобуліни не блокуються і збільшується кількість ГЗСГ, внаслідок чого знижується рівень активного тестостерону в крові та зменшується взаємодія з рецепторами (Резніченко Г.І. 2012; Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., 2012).

Не можна ставити знак рівності між ефектами прогестинів та КОК, оскільки до складу останніх входять естрогени, які беруть участь у зниженні рівня андрогенів у крові за рахунок підвищення синтезу ГЗСГ. Тому антиандрогенний ефект КОК не пояснюється тестом Хершбергера, який оцінює лише рецепторну активність прогестинів без урахування інших, не менш важливих впливів. Одним із суттєвих доказів цього твердження є той факт, що при різних показниках тесту Хершбергера у дроспіренону, ХМА та ципротерону ацетату, ХМА в діапазоні доз, що використовується в КОК, відмічено аналогічну антиандрогенну активність в порівнянні з ципротерону ацетатом в андрогензалежній клітинній лінії (CMA vs CPA



in vitro Terouanne B., 2002), а на практиці – в доведеній клінічній ефективності комбінації ХМА + естрогени при лікуванні гіперандрогенії.

Незначні структурні відмінності у формулі ХМА у порівнянні з прогестероном забезпечують його антиандрогенні ефекти, які не поступаються ЦПА: блокування 5 α -редуктази 1-го типу, пригнічення надниркової і яєчникової секреції андрогенів, зменшення кількості андрогенних рецепторів, відсутність блокування активності та підвищення синтезу ГЗСГ, а також відсутність впливу на метаболізм ЕЕ (рис. 3).

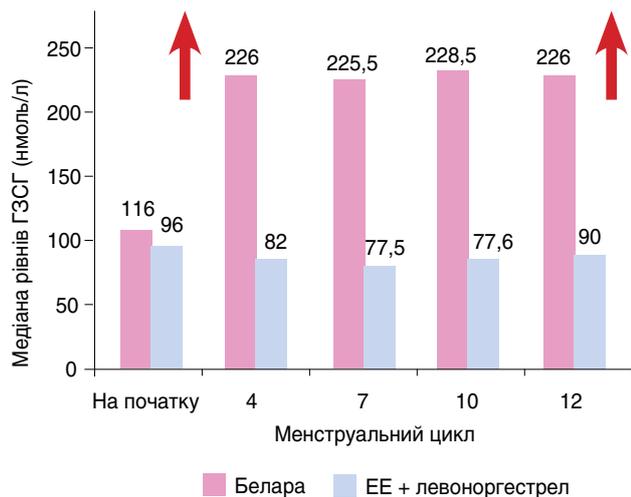


Рис. 3. Підвищення середніх рівнів ГЗСГ при застосуванні ЕЕ + ХМА (Белари) в порівнянні з ЕЕ + левоноргестрелом протягом 12 менструальних циклів (Worret I., 2001)

Поєднання ХМА з ЕЕ у препараті Белара сприяє активації продукції печінкою ГЗСГ та підвищення його рівня в плазмі крові, що приводить до зниження абсолютного вмісту циркулюючого вільного біологічно активного тестостерону (рис. 4) в 2-3 рази протягом 6 міс та підвищення вмісту ХМА (рис. 5) [30, 36, 44].

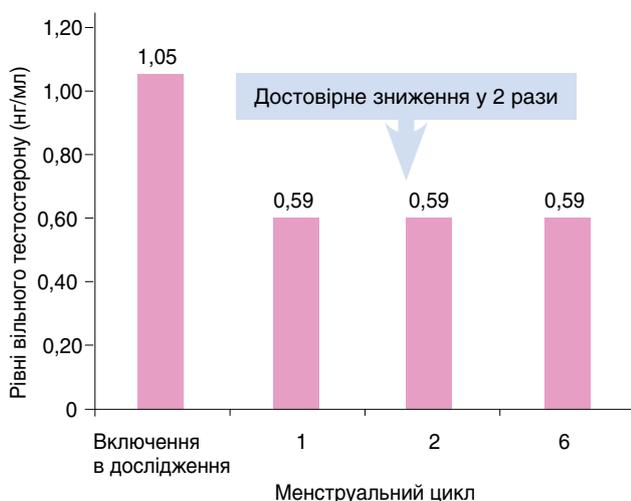


Рис. 4. Середні рівні вільного тестостерону при застосуванні ХМА 2 мг + ЕЕ 0,03 мг (Белара) протягом 6 менструальних циклів (Study KF 5025/02)

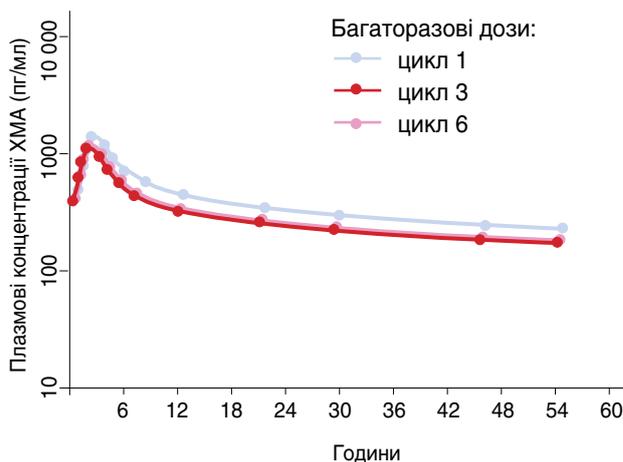


Рис. 5. Плазмові концентрації ХМА після багаторазового введення ХМА 2 мг + ЕЕ 0,03 мг протягом 6 менструальних циклів. Дані були визначені на 21-й день (Study HP 5025/01)

Белара є ефективним засобом для лікування вугрової хвороби легкого і помірного ступеня тяжкості. Так, на фоні прийому цього препарату симптоми акне повністю зникли більше ніж у половини жінок протягом 12 циклів (рис. 6) [46].

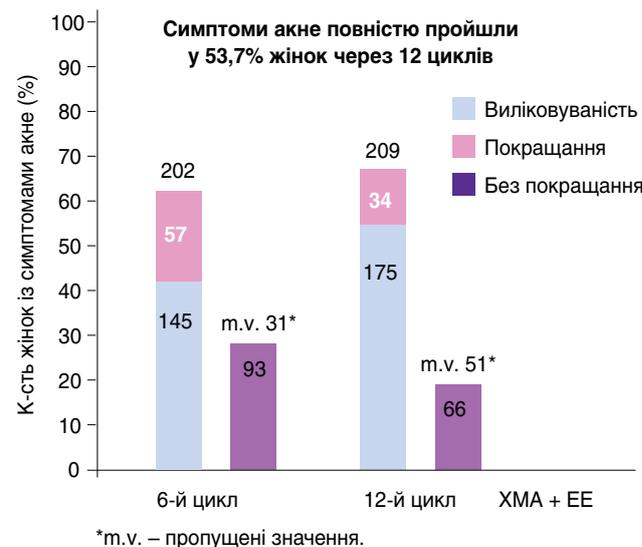


Рис. 6. Неконтрольоване відкрите дослідження ефективності курсу прийому препарату Белара у пацієнок з акне (n = 1655; 22337 циклів)

Окрім антиандрогенного, Белара має ще один дуже важливий косметологічний ефект – запобігає віковим змінам шкіри [40].

За недостатньої кількості води в шкірі порушуються процеси злушчування відмерлих клітин епідермісу. При достатній гідратації шкіра виглядає молодшою, покращується її тургор, зменшується виразність зморшок (рис. 7). Так, 90% жінок, які брали участь у дослідженні ефективності КОК із ХМА (ХМА 2 мг + ЕЕ 0,03 мг) відзначили загальне покращання стану шкіри, поліпшення гідратації епідермісу, зменшення розміру пор (рис. 8, 9) [40].

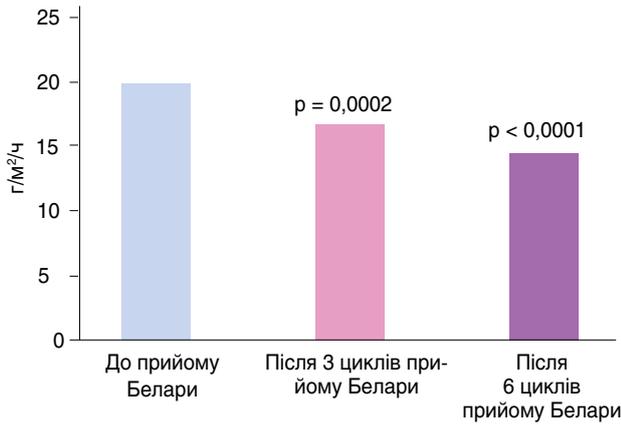


Рис. 7. Зменшення трансепідермальної втрати рідини під дією Белари (Schramm G., 2007)

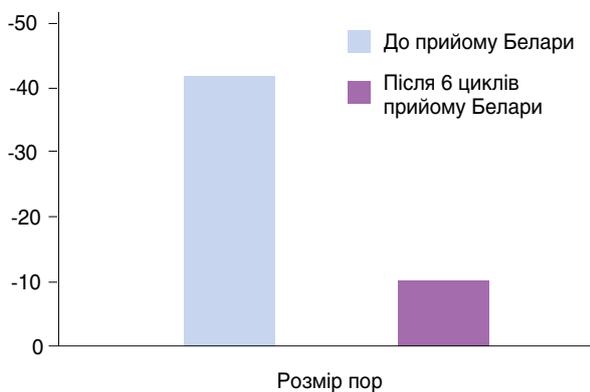


Рис. 8. Зменшення розмірів пор після 6 циклів прийому Белари (Schramm G., 2007)

Таким чином, Белара забезпечує високі косметичні і дерматологічні ефекти, в результаті чого покращується емоційний стан жінок із ПМС, стабілізується настрій, що позитивно впливає на їх загальний статус і сексуальну активність [33].

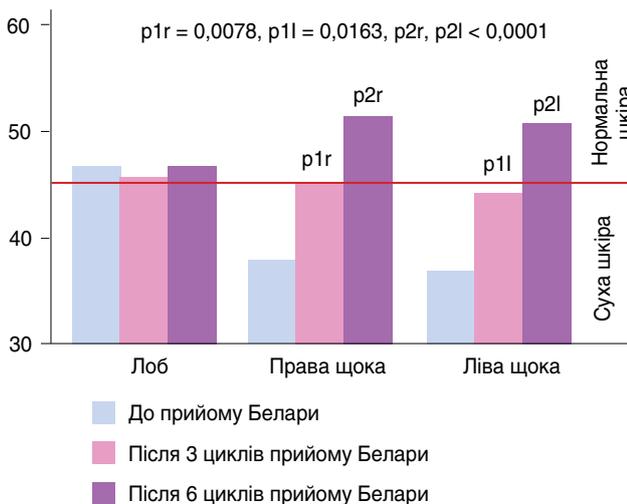


Рис. 9. Підвищення гідратації епідермісу під впливом Белари (Schramm G., 2007)

Ще одним частим проявом гіперандрогенії є гірсутизм – надмірний ріст товстого темного волосся у зонах, де зазвичай у жінок він є мінімальним або відсутнім (рис. 10).



Рис. 10. Гірсутизм

Такий ріст термінального волосся за чоловічим типом відбувається у андрогенчутливих зонах: на обличчі, грудях, ареолах. Досить часто терміни «гірсутизм» і «гіпертрихоз» використовуються як взаємозамінні, проте значення терміну «гіпертрихоз» полягає у надмірному рості термінального або пушкового волосся в андрогеннезалежних зонах (рис. 11).



Рис. 11. Гіпертрихоз

За даними статистики, гірсутизм зустрічається у 5% жінок репродуктивного віку. Етнічний гірсутизм, який зазвичай спостерігається та вважається варіантом норми у мешканців півдня Європи та Азії, починає проявлятися вже у пубертатному віці. Інші варіанти гірсутизму (в т.ч. асоційований з андрогенсекретуючими пухлинами) можуть спостерігатись в осіб різного віку. У жінок постменопаузального віку гірсутизм може виникати як наслідок відносного підвищення рівня андрогенів на фоні зниження рівня естрогенів.

Пускові фактори виникнення гірсутизму як прояву гіперандрогенії не відрізняються від формування таких при себорей та акне. Механізм розвитку гірсутизму зумовлений гіперпродукцією андрогенних гормонів, їх пришвидшеною трансформацією у більш активні форми завдяки підвищеній активності ферменту 5α-редуктази, підвищеною чутливістю андрогенних рецепторів, зниженим метаболізмом андрогенів. Перераховані вище чинники призводять до збільшення розмірів волоссяних фолікулів, діаметра волосся, посилення його пігментації, подовження анагенної фази (фази росту) волоссяних фолікулів [35]. При цьому відсутня кореляція між вираженістю гірсутизму та рівнем андрогенів у крові. Це пов'язано



коротше, непігментоване, схоже на пушкове. У жінок відбувається дифузне порідіння волосся на волоссистій частині голови, більш виражене у лобній та тім'яній зонах. На відміну від інших видів алопеції, андрогенетична алопеція ніколи не охоплює скроневу та потиличну зони (навіть у старечому віці). У жінок з андрогенетичною алопецією на відміну від чоловіків завжди зберігається фронтальна лінія росту волосся та не відбувається формування чітко відмежованого вогнища алопеції.

Щодо лікування андрогенетичної алопеції у жінок Управлінням з контролю за харчовими продуктами та медичними засобами США (Food and Drug Administration, FDA) було затверджено рекомендації, що включають топічне застосування спіронолактону та його похідних і оральних контрацептивів з антиандрогенною дією [39].

Дещо рідше за інші прояви гіперандрогенії зустрічається чорний акантоз (acanthosis nigricans). Він характеризується утворенням симетричних вогнищ гіперпігментації, гіперкератозу та папіломатозу на шиї, потилиці, зовнішніх статевих органах, перианальній зоні, пахвових і пахово-стегнових складках, згинальній поверхні ліктьових і колінних суглобів, під молочними залозами. Рідше такі вогнища спостерігаються у ділянці пупка, на обличчі (навколо рота й очей). У цих зонах шкіра забарвлена у темно-коричневий або навіть чорний колір, має бугристу структуру, бородавчасті розростання; відзначається свербіж.

Чорний акантоз здебільшого являє собою паранеопластичне утворення, у жінок найчастіше асоційоване зі злоякісними пухлинами яєчників і молочних залоз. Проте його ювенільна форма, яка частіше проявляється в осіб пубертатного віку, має доброякісний перебіг, не супроводжується злоякісними новоутвореннями, розвивається на фоні гіперандрогенії та потребує системного лікування КОК з антиандрогенною дією (Мідіана, Дарілія, Белара).

Таким чином, на основі вищевикладеного можна зробити висновок, що у жінок із ПМС та різноманітними проявами гіперандрогенії необхідно індивідуально підходити до проведення лікувальних заходів і призначення КОК з дроспіреноном (Мідіана, Дарілія). Мідіана використовується у пацієнок із ПМС (до 20 і після 35 років), Дарілія – віком 20-35 років з акне, себореєю та іншими ознаками гіперандрогенії в поєднанні із симптомами затримки рідини в організмі.

У жінок без ПМС та з гіперандрогенією антиандрогенні біологічні властивості Белари з ХМА (без антимінералокортикоїдного ефекту) дають можливість реалізувати не лише контрацептивний, але й лікувальні ефекти – позитивно впливати на стан шкіри і волосся пацієнок. Збалансованість естрогенного та прогестагенного компонентів у препараті Белара забезпечує стабільність менструального циклу, не впливає на вагу, не має несприятливих системних впливів на організм жінки.

Новые возможности коррекции дерматологической патологии у женщин с гиперандрогенией с применением КОК

Г.И. Резниченко, Н.Ю. Резниченко, Н.П. Красько, К.И. Коваленко, Р.А. Онищенко

В статье представлены современные подходы к ведению пациенток с предменструальным синдромом и проявлениями гиперандрогении. Назначение индивидуализированной терапии включает применение комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном (Мидиана, Дарилия). У женщин с гиперандрогенией без проявлений предменструального синдрома показан прием контрацептивов, содержащих хлормадинона ацетат (Белара).

Ключевые слова: предменструальный синдром, гиперандрогения, дроспиренон, хлормадинона ацетат.

New features correction of dermatological pathology in women with hyperandrogenism using COCs

G.I. Reznichenko, N.Y. Reznichenko, N.P. Krasko, K.I. Kovalenko, R.A. Onishchenko

The article presents the current approaches to managing patients with premenstrual syndrome and symptoms of hyperandrogenism. Appointment of individualized therapy involves the use of combined oral contraceptives with drospirenone (Midiana, Darilia). Women with hyperandrogenism without manifestations of premenstrual syndrome should assign oral contraceptives containing chlormadinone acetate (Belara).

Keywords: premenstrual syndrome, hyperandrogenism, drospirenone, chlormadinone acetate.

Список використаної літератури представлено на сайті журналу.

①



Возможности применения растительного лекарственного препарата после эндопротезирования молочных желез*

Л.С. Сотникова, А.А. Сотников, Е.В. Удут, О.С. Тонких
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
ФГБУ «НИИ фармакологии СО РАМН», г. Томск

На современном этапе среди косметических операций наибольшей популярностью пользуются техники по увеличению объема молочных желез, а из них единственным эффективным и безопасным методом является эндопротезирование. Выбор имплантатов определяется целью необходимой операции и предпочтением пациентки к тому или иному наполнителю. Единственным показанием к данной операции у женщин старше 18 лет является желание увеличить объем и улучшить форму молочных желез. Среди факторов риска при эндопротезировании молочных желез сегодня фигурируют: формирование рубцовой ткани вокруг протеза, протекание некоторых силиконовых протезов, реакции отторжения и снижение диагностической ценности маммографии.

В современной медицинской литературе практически не обсуждается вопрос наличия у пациенток дисгормональной патологии молочных желез до и после эндопротезирования, в то время как доброкачественные заболевания молочных желез выявляются у 30% женщин в возрасте до 30 лет и у 60% – старше 40 лет. Наиболее часто наблюдается диффузная форма доброкачественной дисгормональной дисплазии молочных желез (по МКБ-10 N60), составляющая 60-80% в популяции. На современном этапе следует рассматривать мастопатию как фоновое заболевание для развития рака молочных желез. Также выявлена взаимосвязь между повышением риска рака молочной железы и масталгией. Возможный механизм – увеличение клеточной пролиферации, воздействие цитокинов на болевые рецепторы, увеличение факторов роста (по данным инф. бюлл. NAMS от 15 января 2012 г.). Также боль в молочной железе во второй фазе цикла сопровождается повышением уровня пролактина и возникновением предменструального синдрома (ПМС).

С 2009 г. выявление и лечение доброкачественной патологии молочных желез входит в обя-

занности специалиста акушера-гинеколога (пр. № 623 от 24.09.2008 г., пр. № 808-н от 02.10.2009 г., пр. № 571-н от 01.11.2012 г.). Именно гинеколог должен стать для женщины первым специалистом для выбора дифференцированной тактики: ежегодное наблюдение, лечение диффузных форм мастопатии у гинеколога или направление к онкологу при выявлении узловых форм заболевания и рака молочных желез. Несомненно, что только ранняя диагностика патологии молочных желез на стадии диффузного дисгормонального процесса и проведение патогенетического лечения, а также наблюдение за этими пациентками действительно реализуют программу ранней профилактики рака молочной железы [1-3].

Основой для выявления патологии молочных желез является применение методов лучевой диагностики (ультразвуковое исследование [УЗИ], маммография, магнитно-резонансная томография [МРТ]). Известно, что диагностическая ценность метода маммографии после проведения эндопротезирования молочных желез значительно снижается. В практическом здравоохранении наиболее удобным и доступным диагностическим методом является УЗИ молочных желез. Однако на современном этапе мы имеем трудности, касающиеся интерпретации сонографических характеристик клинических форм диффузной мастопатии различными авторами, что затрудняет работу практикующего специалиста и не позволяет решить глобальную задачу, а именно выполнить раннюю профилактику развития рака молочных желез. В настоящее время МРТ без контрастного усиления является методом выбора для выявления осложнений после установки имплантатов в молочные железы. Точность данного метода, по данным литературы, превышает все прочие методы лучевой диагностики (чувствительность 90%, специфичность свыше 90%). С помощью МРТ-исследования можно одновременно оценить состояние регионарных лимфатических узлов, в т.ч. и ретростеральных [4, 5].

*РМЖ, 2014, № 14.



Диагностика дисгормональной патологии молочных желез, правильная интерпретация полученных клинико-anamnestических и лабораторных показателей, данных лучевых методов исследования, а также определение формы мастопатии у каждой конкретной пациентки являются актуальными. Эта проблема ежедневно возникает у многих специалистов (гинекологов, онкологов, врачей лучевой диагностики). Однако в практике пластических хирургов вопрос наличия или отсутствия фонового заболевания молочных желез не обсуждается. С юридической точки зрения сегодня контролируется качество удовлетворения единственной потребности пациентки – это увеличение объема органа. Следует ли лечить мастопатию перед эндопротезированием молочных желез? Что является терапией выбора у пациенток с мастопатией, перенесших эндопротезирование? Есть ли препарат для снижения риска развития дисгормональной патологии у пациенток после косметических операций на молочной железе? В настоящее время получение ответов на эти вопросы является запросом современного состояния знаний и ответственности относительно столь значимого для качества и количества лет жизни органа женской репродуктивной системы – молочной железы.

Цель исследования: оценка эффективности препарата Мастодион в терапии доброкачественной дисплазии молочных желез при их эндопротезировании.

Материал и методы исследования

В рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» – совместного проекта СибГМУ и НИИ фармакологии РАМН (руководитель – проф. Сотникова Л.С.) – за период с 2009 по 2013 г. обследовано 85 женщин репродуктивного возраста до и после эндопротезирования молочных желез. Основную группу составили 58 пациенток, имеющих в соответствии с клинико-рентгенологической классификацией Н.И. Рожковой (1993) диагноз «диффузная дисгормональная дисплазия молочных желез» (ДДДМЖ). Наличие дисгормональной патологии молочных желез верифицировалось с помощью УЗИ с использованием линейного датчика 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования в первую фазу менструального цикла (5-10-й день), у пациенток старше 35 лет – с дополнительным выполнением рентгенологической маммографии. Полученные эхографические показатели позволили разделить пациенток с ДДДМЖ на три клинических группы:

- I группа (n = 21) – с преобладанием железистого компонента;
- II группа (n = 19) – с преобладанием кистозного компонента;
- III группа (n = 18) – с преобладанием фиброзного компонента.

Всем пациенткам в ходе клинического исследования также было произведено МРТ-исследование молочных желез на 5-12-й день менструального цикла на аппарате Siemens Magnetom, 1 Тл, с использованием специальной поверхностной катушки (brest coil), которая позволяет проводить одномоментное исследование обеих молочных желез с применением билатеральной дозированной компрессии с целью исключения двигательных артефактов. Толщина срезов составляла от 1,5 до 4 мм. Для первичной оценки состояния молочных желез использовались T2 тонкие срезы (до 2 мм) в аксиальной проекции и T2 stir – в корональной проекции.

С применением разработанной нами диагностической математической модели проведена оценка эффективности терапии ДДДМЖ лекарственным препаратом Мастодион («Бионорика SE», Германия). Клиническое исследование (фаза IV) было проспективным (параллельные группы) рандомизированным (методом случай-контроль) и моноцентровым. Основным препаратом для лечения мастопатии у 33 пациенток из основной группы являлся препарат Мастодион (капли для приема внутрь) в суточной дозе 60 капель курсом 12 нед и дальнейшим сроком наблюдения до 24 нед (6 мес). Группа сравнения была сформирована из 25 пациенток основной группы, не получавших консервативное лечение. Контрольную группу составили 27 практически здоровых женщин, сопоставимых с основной группой по возрасту, без соматической, маммологической и гинекологической патологии. В течение исследования рандомизированные пациентки с ДДДМЖ наносили врачу 4 плановых визита – до начала исследования (визит 0), в начале лечения (визит 1), через 3 мес после начала лечения (визит 2) и через 6 мес после окончания терапии (визит 3). У всех женщин было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Заключение этического комитета НИИ фармакологии СО РАМН от 21.11.2011 г. № 0311 Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA).

Результаты исследования

На современном этапе назрела необходимость создания и использования в практической медицине алгоритмов с целью получения диагностических коэффициентов, согласно современным требованиям доказательной медицины [6, 7]. Из всех показателей лучевых методов исследования молочных желез нами была построена последовательность, в которой признаки располагались в порядке убывания информативности. Затем для каждой формы ДДДМЖ по диагностическим коэффициентам с учетом информативности признаков были получены решающие правила. Качество распознавания с использованием диагностических таблиц проверяли на тестовой группе



женщин. Полученные с помощью неоднородной последовательной процедуры распознавания диагноза для женщин тестовой группы сопоставляли с клиническими данными, затем определялось количество правильно и неправильно принятых решений. Анализ полученных результатов показал, что ошибка риска составляет 0,3–0,7 при 95% доверительном интервале, а построенные диагностические таблицы позволяют получить дополнительную информацию для повышения качества диагностики, контроля терапии и прогнозирования заболевания.

Практическая значимость разработанной нами математической модели не только позволяет просто и объективно диагностировать форму ДДМЖ в любом возрасте с применением методов лучевой диагностики, но и оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий с позиции доказательной медицины (патент № 2452389 «Способ дифференциальной диагностики форм фиброзно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией» зарегистрирован от 10.06.2012 г.).

Основным компонентом лекарственного препарата Мастодион («Бионорика СЕ», Германия) является экстракт плодов прутняка обыкновенного BN0 1095 (синоним – авраамово дерево; лат. *Vitex agnus castus*). Кроме того, в его состав входят активные компоненты растений: стеблелиста василистниковидного, фиалки альпийской, грудошника горького, касатика разноцветного, тигровой лилии и риса. Широкое применение *Vitex agnus castus* нашел в лечении многих гинекологических заболеваний – расстройств менструального цикла, аменореи, недостаточности лютеиновой фазы, ПМС. Основным механизмом действия препарата Мастодион, применяемого с 1975 г. в терапии фиброзно-кистозной болезни молочных желез, является стимулирующее воздействие содержащихся в нем биологически активных веществ – дитерпенов – на дофаминовые D2-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к снижению секреции пролактина и регрессу патологических процессов в молочных железах, купированию циклического болевого синдрома при мастопатии и ПМС. При этом эффективность фитотерапевтического лекарственного средства Мастодион сопоставима с терапией гестагенами [8, 9]. В ходе экспериментальных исследований, в т.ч. двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [11], было установлено, что бициклические дитерпены, выделенные из *Agnus castus* BNO 1095, могут вызвать уменьшение секреции пролактина лактотропными клетками за счет связывания с D2-рецепторами гипофиза и сокращения в результате этого продукции цАМФ и повышения выработки допамина. Пролактин играет доминантную роль в патогенезе ежемесячно возникающей предменструальной масталгии. Эффективность Мастодиона в уменьшении болевого



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодион®



-  знімає біль у молочній залозі¹
-  усуває напругу і набряк молочної залозі²
-  зменшує скарги, пов'язані з ПМС³

Розкриваючи силу рослин

Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодія (нагрудання і болючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Wuttke W. et al, Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569–574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The breast 1999, 8, 175–181.
2. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.
3. Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЭЖ №4, 2004.

Мастодион®. Краплі оральні. Р.с. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. Мастодион®. Таблетки, вкриті оболонкою. Р.с. № UA/6239/02/01 від 28.07.13.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

ТОВ "Біонорика", Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.





синдрома в молочной железе доказана в целом ряде клинических исследований, в т.ч. рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [12]. По данным W. Wuttke (1997), M. Halaska (1999), более чем у 70% пациенток масталгия купировалась в течение 3 мес лечения Мастодином [14]. Также есть исследование, доказывающее эффективность Мастодиона при лечении мастопатии. После 3 мес лечения Мастодином у 81,9% пациенток снизилась масталгия и уменьшился отек железистого компонента [13]. Таким образом, поскольку Мастодион способствует уменьшению боли при мастопатии и ПМС, а также уменьшает отек железистого компонента, он может рекомендоваться для лечения диффузной формы ДДМЖ.

Нашими многолетними исследованиями подтвердилось наличие у препарата дополнительных механизмов действия при дисгормональной патологии молочных желез, таких как: нормализация функционального состояния вегетативной нервной системы; устранение надпочечниковой дисфункции за счет снижения в сыворотке крови уровней АКТГ и кортизола; нормализация метаболизма эстрогенов за счет повышения продукции 2-гидроксиэстрогена и улучшения соотношения 2-ОНЕ1/16 α ОНЕ1; повышение лимфоцитами продукции IL-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижение продукции TNF- α , стимулирующего пролиферативные процессы. Наличие комплекса патогенетически обоснованных механизмов действия у препарата Мастодион позволяет использовать его с целью «прикрытия» молочной железы от нежелательных эффектов при назначении гормональных препаратов: комбинированных оральных контрацептивов, заместительной гор-

мональной терапии и препаратов для стимуляции овуляции или суперовуляции в рамках программы вспомогательных репродуктивных технологий.

При систематизации многообразных клинических проявлений доброкачественной дисплазии молочных желез у обследованных пациенток после эндопротезирования выявлено, что основной жалобой являлась умеренно выраженная масталгия, носящая циклический характер. При исследовании эффективности терапии Мастодином нами была оценена динамика клинических проявлений заболевания в группах обследуемых. После проведения эндопротезирования молочных желез со временем клиническая симптоматика имеющейся у пациентки мастопатии усиливается, что подтверждает прогрессирование заболевания в первый год после операции. При проведении терапии Мастодином к окончанию курса зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) улучшение клинической симптоматики заболевания (табл. 1, рис. 1).

Показатели лучевых методов исследования (УЗИ и МРТ) были в виде абсолютных значений признаков внесены в предлагаемый алгоритм с последующим пересчетом диагностических коэффициентов. После математической обработки полученных результатов выявилось, что основными значимыми объективными критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись показатели толщины премаммарной клетчатки, фиброглангулярного слоя и ретромаммарной клетчатки (табл. 2).

При сравнительном анализе данных, полученных в ходе исследования эффективности терапии пациенток с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез после эндопротезирования препаратом Мастодином («Бионорика СЕ», Германия), сумма всех диагностических коэффициентов

Таблица 1. Динамика изменения основных клинических симптомов в процессе терапии ДДМЖ после эндопротезирования ($X \pm m$)

Показатель	Группа Мастодиона (n = 33)		Группа сравнения (n = 25)	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
Циклическая масталгия, %	64,24 \pm 2,63 $p_1 > 0,05$	8,43 \pm 0,14 $p_2 < 0,001$	59,26 \pm 1,96	64,02 \pm 0,09 $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,01$
Ациклическая масталгия, %	26,43 \pm 2,31 $p_1 > 0,05$	4,20 \pm 0,92 $p_2 < 0,001$	32,01 \pm 2,44	49,02 \pm 0,51 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$
Уплотнения молочных желез, %	37,35 \pm 2,52 $p_1 > 0,05$	10,25 \pm 0,05 $p_2 < 0,001$	32,25 \pm 2,19	45,12 \pm 0,09 $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$
Самопроизвольные выделения из сосков, %	32,83 \pm 3,50 $p_1 > 0,05$	5,21 \pm 0,09 $p_2 < 0,001$	30,04 \pm 2,66	43,05 \pm 1,15 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Выделения из сосков при надавливании, %	21,44 \pm 1,50 $p_1 > 0,05$	7,25 \pm 0,85 $p_2 < 0,001$	23,80 \pm 2,40	36,05 \pm 1,35 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$

p_1 – достоверность различий показателей по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток группы сравнения;

p_2 – по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток данной группы на 2-м визите (через 3 мес);

p_3 – по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток на 2-м визите, принимавших Мастодион.

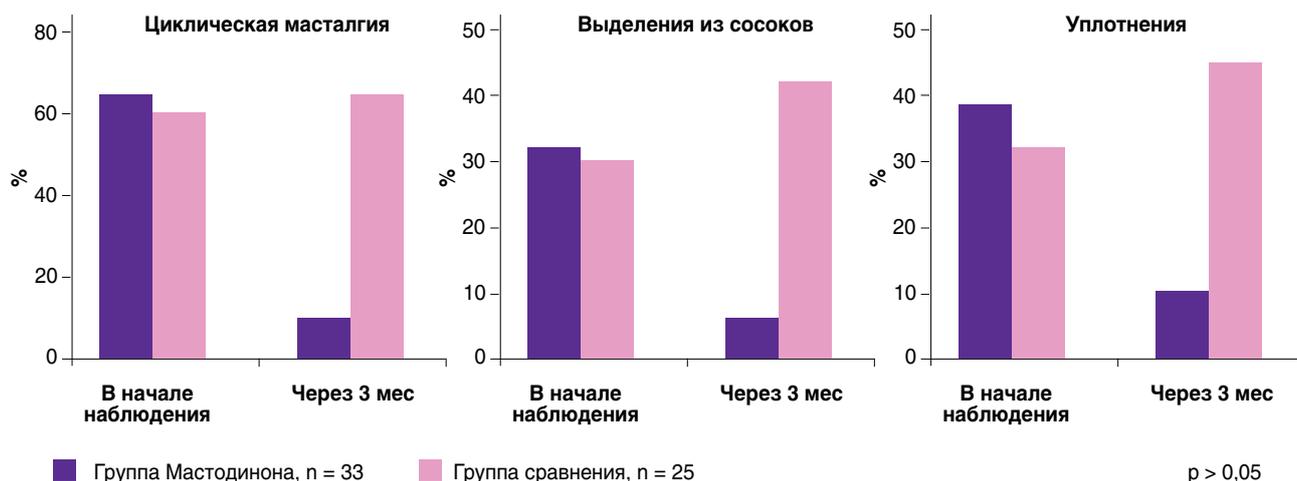


Рис. 1. Динамика основных клинических симптомов в процессе терапии ДДДПМЖ после их эндопротезирования

составила: $-3,0567321$, что меньше, чем пороговое значение, равное $-1,255272505$. Анализ полученных результатов показал, что ошибка риска составляет $0,3-0,7$ при 95% доверительном интервале. Следовательно, полученные показатели состояния молочных желез после лечения препаратом Мастодион входили в диапазон значений, соответствующих показателям здоровых женщин (контрольная группа) (табл. 3).

Необходимо отметить, что МРТ без контрастного усиления позволяет наиболее объективно

(отсутствие феномена операторозависимости) оценить состояние паренхимы молочных желез, визуализировать и уточнить состояние ретроимплантного пространства, не визуализируемого ни при маммографии, ни при УЗИ. Сегодня МРТ является определяющим методом диагностики загибов и разрывов имплантатов, что позволяет своевременно выявить как тип разрыва имплантата (внекапсульный или внутрикапсульный), так и состояние окружающей ткани молочной железы (рис. 2, 3).

Таблица 2. Оценка эффективности терапии ДДДПМЖ после эндопротезирования препаратом Мастодион (до лечения)

Признак	Диапазон признака	ДК	Диапазон признака	ДК	Диапазон признака
	Группа Мастодиона (n = 33)	Группа Мастодиона (n = 33)	Группа сравнения (n = 25)	Группа сравнения (n = 25)	Контроль (n = 27)
Премаммарная клетчатка, мм	[-2,02; 16,7]	-0,09198	[-1,98; 16,2]	-0,09218	[1,85; 11,0]
Фиброглангулярная ткань, мм	[4,58; 17,4]	0,096327	[4,51; 17,0]	0,0962324	[8,0; 14,0]
Ретромаммарная клетчатка, мм	[-0,68; 12,55]	0,024002	[-0,71; 12,32]	0,024013	[2,0; 8,5]

ДК – диагностический коэффициент.

Таблица 3. Оценка эффективности терапии ДДДПМЖ после эндопротезирования препаратом Мастодион (после лечения)

Признак	Диапазон признака	ДК	Диапазон признака	ДК	Диапазон признака
	Группа Мастодиона (n = 33)	Группа Мастодиона (n = 33)	Группа сравнения (n = 25)	Группа сравнения (n = 25)	Контроль (n = 27)
Премаммарная клетчатка, мм	[1,91; 11,4]	0,069556	[-2,85; 16,2]	-0,09368	[1,85; 11,0]
Фиброглангулярная ткань, мм	[8,08; 14,5]	-0,0155	[4,87; 17,7]	0,096271	[8,0; 14,0]
Ретромаммарная клетчатка, мм	[2,64; 8,95]	0,039444	[-0,5; 12,1]	0,026933	[2,0; 8,5]

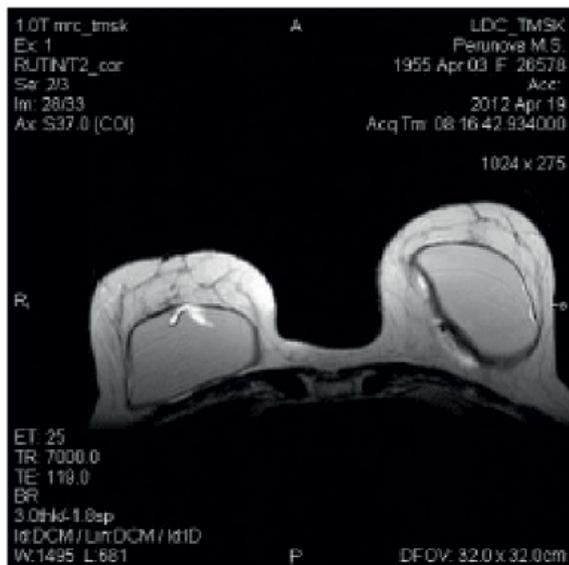


Рис. 2. МРТ-исследование: на аксиальном T2-ВИ определяется умеренно выраженный участок фиброза по задней поверхности имплантата левой молочной железы с формированием узелков. По передней поверхности имплантата правой молочной железы определяется его залом. Расположение протезов асимметричное, справа – признаки фиксации имплантата к передней грудной стенке (нет смещения вследствие дозированной компрессии)



Рис. 3. МРТ-исследование: на аксиальном T2-ВИ на границе верхних квадрантов левой молочной железы по передней поверхности имплантата на фоне дисгормональной дисплазии молочных желез с преобладанием фиброзного компонента определяется гиперинтенсивное округлой формы объемное образование с четкими ровными наружными контурами, размерами до 18 x 17 мм; по характеру динамического контрастного усиления – фиброаденома. Обнаружено уменьшение толщины премаммарной клетчатки, утолщение фиброгланулярного слоя обеих молочных желез. Ретромаммарная клетчатка не определяется. Имплантаты плотно прилежат к передней грудной стенке. В верхнем наружном секторе правого имплантата определяется участок изменения MR-сигнала от внутренней оболочки имплантата (залом)

Таким образом, используемые в настоящее время общепринятые статистические методы позволяют понять только общую тенденцию развития ситуации. Для оценки индивидуальных особенностей сегодня необходимо разработать принципы

врачебной технологии, когда на фоне общих закономерностей была бы возможность делать доказательные выводы о состоянии здоровья молочных желез каждой обследуемой женщины. На примере применения в программе исследования разработанной нами математической модели возможно действительно объективно проводить диагностику и оценку эффективности проводимой терапии дисгормональной патологии молочных желез.

Обсуждение результатов и выводы

Использование принципов доказательной медицины при проведении комплексной и сравнительной оценки данных лучевой диагностики у пациенток с ДДМЖ позволяет сформулировать ведущий диагностический алгоритм и определить диагностические коэффициенты для каждой конкретной формы заболевания. Полученные решающие правила в виде диагностических таблиц обеспечивают качество распознавания (87-94%), что позволяет на примере применения разработанной нами математической модели максимально объективно проводить диагностику и оценку эффективности проводимой терапии дисгормональной патологии молочных желез [10].

Лекарственный препарат Мастодион («Бионорика SE», Германия) действительно имеет доказанную высокую эффективность при терапии доброкачественной ДДМЖ, в т.ч. у пациенток после эндопротезирования. При этом значимыми критериями оценки эффективности являются не только клинические симптомы, но и определенные нами объективные эхографические показатели (толщина премаммарной клетчатки, фиброгланулярного слоя и ретромаммарной клетчатки).

Наше исследование также достоверно показало, что отсутствие терапии у пациенток с дисгормональной патологией молочных желез после эндопротезирования приводит со временем к неблагоприятному прогрессированию основных признаков клинической картины и данных эхографических характеристик заболевания.

Таким образом, сегодня мы имеем удобную для широкого применения в практическом здравоохранении математическую модель диагностики и объективной оценки эффективности терапии доброкачественной дисплазии молочных желез, что позволяет осуществляемую раннюю профилактику рака молочных желез вывести на качественно новый уровень. Учитывая, что препарат Мастодион является безрецептурным и негормональным лекарственным средством с доказанной высокой терапевтической эффективностью и благоприятным профилем переносимости и безопасности, открываются перспективы его использования не только гинекологами и онкологами, но и пластическими хирургами у пациенток с мастопатией до и после эндопротезирования молочных желез, а также с профилактической целью улучшения качества послеоперационного периода.

Список литературы находится в редакции



Тазовый варикоз: особенности патогенеза, диагностики и лечения

М.В. Майоров, С.И. Жученко, заведующий женской консультацией; Е.А. Жуперкова
КУОЗ «Харьковская городская поликлиника № 5»

Описаны актуальные особенности тазового варикоза у женщин как варианта хронической венозной недостаточности. Показано, что варикозная трансформация вен малого таза является одной из наиболее частых причин хронической тазовой боли, снижает качество жизни пациенток, является причиной развития тромбэмболических осложнений. Клинический полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений значительно затрудняют диагностику и выбор терапевтических подходов. Наряду с хирургическим, в настоящее время широко применяется консервативное лечение тазового варикоза флеботоническими средствами. Убедительную доказательную базу имеет препарат на основе диосмина Флебодиа 600 мг.

Ключевые слова: тазовый варикоз, хроническая венозная недостаточность, хроническая тазовая боль, Флебодиа 600 мг.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) – синдром, проявляющийся нарушением оттока крови в венозном отделе сосудистого русла. Его развитие может быть связано с варикозной и посттромбофлебитической болезнями, а также с врожденными аномалиями строения венозной системы. Значительно реже ХВН возникает на фоне системных заболеваний соединительной ткани, ожирения, дисгормональных состояний, длительного применения гормональных контрацептивов (гормониндуцированная флебопатия), опухолей малого таза.

Все чаще ХВН относят к болезням цивилизации, подчеркивая тем самым, что из-за эволюционных изменений и образа жизни различные ее формы становятся постоянным спутником современного человека. В большинстве экономически развитых стран мира данную патологию выявляют у 6-10% взрослого населения. С возрастом распространенность ХВН значительно повышается. Характерным является «омоложение» пациентов: пик заболеваемости ХВН устойчиво сместился на наиболее социально активную возрастную группу – 45-50 лет. Показательно, что на одного мужчину с ХВН приходится пять-семь женщин, т.е. женский пол является одним из важнейших факторов риска развития ХВН.

Одним из первых ученых, предположивших, что венозная система оказывает значительное влияние на формирование хронического болево-

го синдрома в нижних отделах живота у женщин, был В.Ф. Снегирев (1907). При обследовании таких пациенток он отмечал растянутые кровью тазовые венозные сплетения в виде плотных болезненных опухолей – «плетор»; поэтому боль при этом состоянии получила название плеторической. В 1954 г. J. Guilhem и H. Vaux, разрабатывая методику тазовой флебографии, описали извитые и расширенные гонадные вены; подобные изменения обнаружили шведские специалисты из Упсальского университета в 1965-1968 гг. Несмотря на очевидную варикозную трансформацию гонадных вен, никто из авторов не связал ее с симптомами нарушения оттока из вен малого таза. Первое клиническое описание варикозной болезни вен малого таза (ВБВМТ) осуществили лишь в 1975 г. Craig и Hobbs предложили алгоритм диагностики, включающий лапароскопию и рентгеноконтрастную флебографию, и первыми пытались решить данную проблему хирургическим путем – резекцией широкой связки матки и проведением овариоэктомии, но безуспешно.

Известно, что варикозная трансформация вен малого таза является одной из наиболее частых причин хронической тазовой боли у женщин, снижая качество жизни, а также нередко сопровождаясь формированием тромбозов и тромбэмболий. Клинический полиморфизм и неспецифичность проявлений ВБВМТ в некоторых случаях инициируют ошибочное назначение



противовоспалительных и гормональных лекарственных средств, а иногда — необоснованное оперативное лечение (Исламова А.О., 2012).

К вариантам течения ВБВМТ относят вульварный, промежностный варикоз и синдром венозного полнокровия малого таза. Развитие этого заболевания традиционно связывают с различными факторами риска, способствующими нарушению венозной гемодинамики и создающими благоприятный фон для развития варикозной деформации венозных сосудов. К таким факторам риска относят: неблагоприятные условия труда (вынужденное положение сидя или стоя в течение рабочего дня, тяжелый физический труд), воспалительные заболевания гениталий, сексуальную дисфункцию, избыточную массу тела, многократные беременности и роды, гормональную контрацепцию. Исследования последних лет показывают, что большое значение в развитии варикозной деформации вен имеет дисплазия соединительной ткани. Морфологическим субстратом этого процесса является снижение содержания некоторых видов коллагена или нарушение соотношения между ними, что приводит к уменьшению прочности соединительной ткани.

Определенную роль, очевидно, играют как генетические дефекты синтеза коллагена, так и изменения гормонального фона женщины. Также исследователи уделяют все больше внимания воспалительной теории повреждения венозной стенки. По данным Ю.Л. Шевченко (2005), венозный стаз сопровождается расслоением клеточных элементов в русле сосуда: центральным продвижением пула эритроцитов и пристеночным — лейкоцитов. Данный феномен создает условия для стойкой лейкоцитарной адгезии к сосудистой стенке, миграции лейкоцитов в субэндотелиальный слой и развития асептической воспалительной реакции. Все это в конечном итоге приводит к деструкции коллагеновых волокон. Отмечают особую значимость в этом процессе лейкоцитарной инфильтрации и повреждения венозных клапанов. Поражение соединительной ткани существенно влияет на работу клапанного аппарата в основных венозных коллекторах малого таза, так как в отличие от вен нижних конечностей венозные сосуды малого таза испытывают относительный недостаток клапанов. Таким образом, их компенсаторные возможности в условиях венозного полнокровия весьма ограничены.

В течение жизни постепенное накопление неблагоприятных факторов (гормональная контрацепция, беременности и роды, физические нагрузки) в дальнейшем приводит к развитию хронического венозного стаза, а затем — к деформации венозного русла и его морфологической перестройке. У женщин циркуляция крови по тазовым венам имеет ряд особенностей. Вены промежности, расположенные в нижнем тазовом сплетении, как и все вены, подвержены гемоди-

намическим, воспалительным и гормональным влияниям, но широкие связи, поддерживающие и в норме обеспечивающие их полное раскрытие, могут оказывать и обратное действие, вызывая варикозное расширение вен. Дренаж вен промежности обеспечивается преимущественно маточными венами, впадающими в подчревную вену, снабженную клапанами (точно так же, как и общая подвздошная вена), и дополнительно через овариальные вены (с частичным клапаным аппаратом), впадающие справа в нижнюю полую вену, а слева — в почечную вену. Маточные сплетения и их ответвления анастомозируют с подчревными и овариальными венами; через тазовые вены они соединяются также с венами половых губ, промежности, прямой кишки и ануса.

Венозная система гениталий представляет собой канал, идущий к нижней полой и к левой почечной венам. Венозный отток в тазу регулируется сосудосуживающим тонусом вен, изменением внутрибрюшного давления, артериальным давлением, торакоабдоминальной помпой и другими механизмами. В соответствии с анатомическими и физиологическими особенностями существуют следующие варианты расширения тазовых венозных сплетений:

- вследствие нарушения путей оттока венозной крови или из-за непроходимости какой-либо овариальной вены развивается варикоцеле, свидетельствующее о наличии тазового венозного стаза;
- в случае закупорки венозного ствола происходит его «замена» тазовыми венами, в которых поддерживается необходимая активная циркуляция в противовес нарушенному оттоку.

Любое повышение внутрисосудистого давления, неконтролируемое венозным тонусом на уровне таза, может быть причиной варикозного расширения вен.

Причинами варикоцеле или венозного стаза могут быть:

- снижение давления на вены промежности;
- помеха венозному оттоку либо другая причина, влекущая за собой повышение внутрисосудистого давления: компрессия коллекторных стволов, в частности изменение положения матки (ретрофлексия — загиб матки);
- развитие дополнительной циркуляции: obstructивный постфлебитический синдром или врожденное недоразвитие венозной системы;
- отток в отсутствующую или непроходимую овариальную систему;
- ранее не выявленный тазовый флебит;
- артерио-венозная ангиодисплазия.

Хроническая тазовая боль — наиболее частый синдром в клинической картине ВБВМТ. Под этим термином понимают хроническую боль нециклического характера в области малого таза



продолжительностью > 6 мес. По мнению ряда авторов, у 37-40% пациенток причиной хронической тазовой боли является тазовое венозное полнокровие. В то же время возникновение хронической боли реже связывают с другими заболеваниями (эндометриоз 20-25%, хронический сальпингоофорит 10-15%, лейомиома матки 10-12%, кистозные изменения яичников 5-6%). Наиболее часто пациентки (около 80%) описывают боль как тупую, ноющую, тянущую, жгучую, с иррадиацией в нижние конечности; большинство ощущает тяжесть внизу живота.

Причины ХТБ у женщин многочисленны и разнообразны, в результате чего такая больная – «частый, сложный и, как правило, конфликтный пациент, с которым сталкиваются врачи многих специальностей» (Мозес В.Г., 2005).

Отличительной особенностью боли при ВБВМТ является усиление симптомов во второй половине менструального цикла, после статических нагрузок (длительного сидения, стояния), во время и сразу после полового акта (в течение суток), при терапии гестагенами (Рымашевский Н.В. и соавт., 2000). Уменьшение боли отмечается после отдыха пациентки в горизонтальном положении с приподнятыми ногами, а также после приема флеботоников. Примерно у половины пациенток обнаруживают варикозное расширение поверхностных вен в промежности и ягодичной области.

У части женщин отмечаются дизурические расстройства, вызванные полнокровием венозного сплетения мочевого пузыря. Важно отметить, что выраженность субъективных болевых ощущений часто не коррелирует с выраженностью варикозных изменений. Нередко значительную боль испытывают лица с умеренно выраженным варикозом тазовых вен, в то время как у других пациенток более значительная варикозная деформация может протекать практически бессимптомно. Этот феномен, по-видимому, связан с индивидуальными особенностями архитектоники тазовой венозной системы и порогом болевой чувствительности. Другим объяснением может служить формирование дисфункции нервных окончаний, проводящих путей и центров боли на фоне постоянной болевой импульсации. Согласно современным представлениям о механизмах возникновения хронической боли, сенситизация нейронов, работающих в режиме непрерывной болевой импульсации, приводит к формированию аллодинии – к болевым ощущениям в ответ на неболевые стимулы, что объясняет несоответствие между выраженностью варикоза и интенсивностью боли.

Гинекологический осмотр позволяет выявить варикозно расширенные поверхностные вены промежности. Вагинальное исследование у таких пациенток болезненно, стенки влагалища нередко цианотичны; пальпаторно удается обнаружить узелки извитых, поверхностно расположенных

вен. Для подтверждения предположительного диагноза проводят УЗИ. Совершенствование ультразвуковых методик позволяет получить исчерпывающую информацию о состоянии венозных сосудов и паравазальных тканей, визуализировать как собственно варикозно расширенные венозные сосуды, так и характер кровотока в них. Важно выполнять УЗИ в положении лежа в двух модификациях: трансабдоминально (исследуют нижнюю полую, почечные и подвздошные вены, почечный сегмент левой гонадной вены) и трансвагинально (исследуют вены матки, параметрия, яичниковый сегмент гонадных вен) с проведением пробы Вальсальвы.

Диагноз ВБВМТ считают подтвержденным при расширении гонадных вен > 5 мм с наличием патологического рефлюкса крови по ним, варикозном расширении вен гроздьевидного и маточного сплетений > 3-4 мм с ретроградным кровотоком по ним. Данный метод вполне безопасен и может быть рекомендован в качестве скрининговой методики. Другие методы визуализации венозных сосудов (мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, овариография, тазовая флебография) выполняются по показаниям, в основном при подготовке пациентки к хирургическому лечению или в послеоперационном периоде при рецидиве тазовой боли. Единая классификация ВБВМТ на сегодняшний день не разработана, однако предложена стадийная классификация, основанная на результатах УЗИ. Так, первую стадию варикоза констатируют при диаметре овариальных вен 5-7 мм, вторую – 8-9, третью – 10-13 мм. Двустороннее расширение овариальных вен выявляется у 84,6% пациенток.

ВБВМТ является проблемой не только гинекологической, но и флебологической. По данным различных авторов, ее частота колеблется от 5,4 до 80%, что свидетельствует о неоднозначности диагностических и тактических подходов.

Для многих врачей, незнакомых с ВБВМТ, ее диагностика является в определенной мере клинической экзотикой. Сложность заключается в том, что заболевание часто протекает под маской воспалительного процесса внутренних половых органов, а проводимая рутинная противовоспалительная терапия практически не дает эффекта. Полиморфизм клинических проявлений также маскирует ВБВМТ под эндометриоз, опущение гениталий, травматические нейропатии после операций на органах малого таза, а также некоторые экстрагенитальные заболевания: цистит, колит, болезнь Крона, пояснично-крестцовый радикулит, невралгию копчикового сплетения и даже патологию тазобедренного сустава.

По мнению В.Г. Мозеса (2005), ВБВМТ нередко развивается уже в подростковом возрасте и отличается прогрессирующим течением. В юном возрасте чаще встречаются бессимптомные формы заболевания, при которых органические изменения в



венозной системе малого таза диагностируются лишь при использовании дополнительных методов исследования. Частым и порой единственным симптомом ВБВМТ у подростков могут быть обильные слизистые выделения из половых путей, что нередко приводит к необоснованному, длительному и, как правило, безуспешному лечению вульвовагинитов.

Учитывая все вышесказанное, следует отметить, что расширение тазовых вен может рассматриваться в рамках общей флебопатии, в совокупности влияющей на венозную систему, т.е. как ХВН. Совершенно справедливо J. Hobbs (1991) отмечал, что ВБВМТ является флебологической патологией, лечение которой только с гинекологических позиций, как правило, обречено на неудачу.

В настоящее время выделяют два варианта течения ВБВМТ:

I – варикозное расширение вен промежности и вульвы;

II – синдром венозного полнокровия малого таза (англ. – pelvic congestion syndrome).

Это разделение весьма условно, так как более чем в 50% случаев варикозное расширение вен промежности провоцирует нарушение оттока от органов малого таза и наоборот.

Клинические проявления ВБВМТ достаточно разнообразны: боль ноющего характера в нижних отделах живота с иррадиацией в нижние конечности, чувство тяжести в гипогастральной области; иногда боль в пояснично-крестцовой зоне, усиливающаяся при длительном пребывании в вертикальном положении. Отмечается также повышение интенсивности боли при физической нагрузке, во время полового акта (диспареуния), переохлаждении, при простудных заболеваниях. Усиление боли также наблюдается во вторую фазу менструального цикла (с 14-15-го дня) в отличие от эндометриоза, при котором боль появляется накануне менструации. У большинства женщин, страдающих ВБВМТ, отмечается выраженный предменструальный синдром, у 57% – сочетание с варикозной болезнью нижних конечностей и хроническим геморроем. Примерно у половины пациенток визуально обнаруживают варикозное расширение поверхностных вен промежности и в ягодичной области. В ряде случаев наблюдаются дизурические расстройства, связанные с полнокровием венозного сплетения мочевого пузыря.

Хотя, по данным Н.В. Рымашевского и соавт. (2000), появление хронической боли в области малого таза 97% обследованных женщин отметили после беременности, что позволяет считать ее пусковым механизмом развития ВБВМТ, все же предрасположенность к данной патологии можно выявить и до наступления таковой.

При вагинальном исследовании у женщин с верифицированным диагнозом ВБВМТ определяется выраженная пастозность и болезненность сводов влагалища на стороне патологии, чувстви-

тельность в области придатков матки и крестцово-маточных связок, болезненность при смещении тела матки. Однако все это не позволяет уточнить диагноз.

Для окончательного установления диагноза ВБВМТ используют как инвазивные, так и неинвазивные методы исследования: чрезматочную флебографию, селективную флебографию, ультразвуковую, а также компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Целесообразно также использование лапароскопии, которая из диагностической может быть трансформирована в лечебную.

По мнению некоторых специалистов, совершенствование ультразвуковых методов исследования сосудов уравнивало эхографию с золотым стандартом сосудистых исследований – ангиографией. Эхография является методом, предоставляющим исчерпывающую информацию о состоянии сосудов, что позволяет отказаться от инвазивных исследований. Значительно расширяет диагностические возможности использование современных ультразвуковых методик: цветного доплеровского картирования и дуплексного сканирования, объединяющих возможности визуализации сосудов и окружающих их тканей в В-режиме и оценку состояния гемодинамики с применением эффекта Доплера (Frede T.E., 1998; Hodson T.J. et al.). Трансвагинальное сканирование с использованием цветного доплеровского картирования, по мнению G. Charles (1995), является достаточно надежным методом выявления варикозного расширения вен малого таза и позволяет одновременно выявить или исключить другую патологию внутренних органов (постинфекционный или послеоперационный воспалительный процесс, разрыв широких связок матки, эндометриоз и т.д.).

Исходя из вышеизложенного, диагностика ВБВМТ представляет весьма сложную задачу. Не менее сложны и проблемы терапии этого заболевания. В прошлом вследствие неэффективности проводимого лечения и главным образом из-за отсутствия видимой причины боли иногда проводили гистерэктомию. Между тем такая калечащая операция вряд ли оправданна, поскольку описываемая патология в большинстве случаев встречается у женщин детородного возраста с сохраненными репродуктивными функциями.

Гораздо более щадящими и приемлемыми являются иные оперативные вмешательства, направленные на ликвидацию патологических вено-венозных сбросов, приводящих к развитию синдрома тазового венозного полнокровия, и удаление варикозно расширенных вен промежности. В каждом конкретном случае объем хирургического вмешательства определяется индивидуально. По мнению А.А. Соколова и Н.В. Цветковой (1999), основным методом хирургического лечения ВБВМТ является рентген-эндоваскулярная окклюзия яичниковых вен.



Наряду с оперативным лечением, пока в силу множества различных причин не получившем в нашей стране повсеместного развития, достаточно широко применяется консервативная терапия ВБВМТ. Такое лечение особенно эффективно на начальных стадиях заболевания, а в более тяжелых случаях значительно улучшает качество жизни.

Согласно рекомендациям А.Н. Ющенко (2005), В.Г. Мозеса (2005), Н.В. Рымашевского (2000) и др., консервативное симптоматическое лечение ВБВМТ включает мероприятия, направленные на нормализацию условий труда и отдыха. Таковые подразумевают исключение значительных физических нагрузок и длительного пребывания в вертикальном положении; коррекцию рациона питания за счет потребления большого количества овощей, фруктов и растительного масла; полный отказ от алкоголя и курения.

Ежедневно показан восходящий контрастный душ на область промежности, комплекс разгрузочных физических упражнений, ношение лечебных колготок II компрессионного класса.

По мнению Н.В. Рымашевского (2000), больным ВБВМТ показано медикаментозное лечение, включающее препараты различных фармакологических групп: венопротекторы, антиагреганты, ингибиторы кининов, антиоксиданты, мембранопротекторы, энтеросорбенты. В основном применяется сочетание одного из венотропных препаратов с антиагрегантом. Можно применять высокоэффективные современные флеботоники поливалентного действия (флебодиа, детралекс, цикло 3 форт, гинкор форт, эндотелон и др.). Препараты назначают в стандартных терапевтических дозах, а основной принцип – периодический курсовой их прием. При этом нет необходимости принимать сразу несколько флеботоников, поскольку поливалентный механизм действия большинства современных препаратов обеспечивает возможность проведения монотерапии. С целью улучшения микроциркуляции и нормализации гемореологических условий в органах малого таза целесообразно использовать пентоксифиллин (трентал, агапурин, пентилин).

В последнее время наше внимание привлек венотропный препарат на основе диосмина – Флебодиа 600 мг – ангиопротектор, обладающий разносторонним действием, что позволяет избежать полипрагмазии при лечении ВБВМТ. Флебодиа 600 мг оказывает флеботонизирующий эффект: уменьшает растяжимость вен, повышает их тонус, уменьшает венозный застой, улучшает лимфатический дренаж (повышает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров, увеличивает их функциональную плотность, снижает лимфатическое давление). Препарат улучшает микроциркуляцию: повышает резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость; усиливает сосудосуживающий эффект адреналина, блоки-

рует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбоксана, уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани, улучшает диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани, обладает противовоспалительным действием (Исламова А.О., 2012).

Пациенткам с ВБВМТ назначали препарат Флебодиа 600 мг по 1 таблетке утром до еды в течение 2 мес. В некоторых случаях в течение первого месяца назначали препарат 2 раза в день. Для повышения эффективности лечения и закрепления достигнутого результата необходим периодический курсовой прием Флебодии 600 мг, а также использование немедикаментозных средств: ежедневный восходящий контрастный душ на область промежности, комплекс разгрузочных упражнений, выполняемых в положении лежа: «березка», «велосипед», «ножницы» и др. Также немаловажным является выполнение специальных дыхательных упражнений (медленные глубокие вдох и выдох с включением мышц передней брюшной стенки), направленных на эвакуацию крови из венозных сплетений малого таза. Консервативная коррекция синдрома хронической тазовой боли на протяжении 2-3 мес привела к значительному уменьшению болевого синдрома, способствовала уменьшению выраженности варикозного расширения вен тазовых органов, что сопровождалось улучшением эхографической картины.

Критериями эффективности вышеописанных лечебно-профилактических мероприятий являются купирование клинических симптомов ВБВМТ, длительная ремиссия заболевания и улучшение качества жизни.

В данном случае, по словам Овидия, *exitus acta probat* («действие проверяется результатом», лат.).

Список использованной литературы

1. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Прокубовский В.И. Варикозная болезнь вен малого таза. Флебология / Под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001.
2. Лишнева В.Ю. Хроническая венозная недостаточность: практические аспекты // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 6-7 (24).
3. Майоров М.В. Применение препаратов растительного происхождения в амбулаторной гинекологии // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 2 (41). – С. 39-43.
4. Майоров М.В. Варикозная болезнь вен малого таза у женщин (актуальные особенности патогенеза, диагностики и лечения) // Провизор. – 2006. – № 16. – С. 36-38.
5. Майоров М.В. Синдром хронической тазовой боли в гинекологической практике // Провизор. – 2003. – № 23. – С. 17-19.
6. Мозес В.Г., Ушакова Г.А. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные



возрастно-биологические периоды жизни. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. — М.: ЭлисКом, 2006. — 104 с.

7. Мозес В.Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин // Новости медицины и фармации. — 2005. — № 18 (178). — С. 17.

8. Мозес В.Г., Ушакова Г. А. Обоснование консервативного лечения варикозного расширения вен малого таза у женщин и оценка его эффективности // www.painstudy.ru/matls/pabdo/mozes.htm.

9. Олійник М.В., Приходько В.Ю. Хронічна венозна недостатність // Ліки України. — 2010. — № 3 (12).

10. Рымашевский Н.В. Принципы лечения синдрома тазовых алгий у женщин // <http://guyna.medi.ru/ag/12103.htm>.

11. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и др. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. — Ростов-на-Дону, 2000. — 163 с.

12. Рымашевский Н.В., Волков А.Е., Михельсон А.Ф., Казарян М.С. Эхография в диагностике и контроле за консервативной терапией варикола малого таза // Эхография в перинатологии, гинекологии, педиатрии / III Ежегодный сб. научн. трудов Украинской ассоциации врачей УЗД в перинатологии и гинекологии. — Днепропетровск, 1995. — С. 202-203.

13. Соколов А.А., Цветкова Н.В. Варикозное расширение овариальных вен: диагностика и лечение // Sono Ace-International. — 1999. — № 4.

14. Хроническая венозная недостаточность: взгляд на проблему // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2011. — № 6 (46). — С. 66-69.

15. Ющенко А.Н. Варикозная болезнь малого таза: казуистика или распространенная болезнь? // Новости медицины и фармации. — 2005. — № 9 (169). — С. 14-16.

16. Morazzoni P. Aesculus hippocastanum L. // Fitoterapia. — 1996. — N 67. — P. 483-511.

17. Cebo B. Pharmacological properties of saponin fractions obtained from domestic crude drugs: Saponaria officinalis, Primula officinalis and Aesculus hippocastanum / B. Cebo, H. Krupinska, J. Mazur, R. Czarnecki // Herba Polonica. — 1976. — N 22. — P. 154-162.

18. Damas P., Volon G., Damas J., Lecomte J. Sur l'action antioedeme de l'escine. Bull Soc Roy Sci Liege. 1976; 45: 436-442.

19. Lorenz D., Marek M.L. The active therapeutic principle of horse chestnut (Aesculus hippocastanum). Part 1. Classification of the active substance. Arzneimittelforschung // D. Lorenz, M.L. Marek. — 1960. — N 10. — P. 263-272.

20. Kreysel H.W. A possible role of lysosomal enzymes in the pathogenesis of varicosis and the reduction in their serum activity by Venostasin / H.W. Kreysel,

H.P. Nissen, E. Enghofer. — VASA. — 1983. — N 4. — P. 377-382.

21. Klemm J. Stromungsgeschwindigkeit von Blut in varikosen Venen der unteren Extremitäten. Einfluss eines Venentherapeutikums (Venostasin) / J. Klemm. — Munchen Med Wechenschr. 1982; 124: 579-582.

22. Langeron P. Тазовий венозний стаз, тазовое расширение вен (варикоцеле): гемодинамические, патогенетические и клинические проблемы, пер. с франц. // Rhleologie, Annales Vasculaires, Avril-Juin. — N 2. — P. 155-159 (Fr).

23. Lorenz D., Marek M.L. The active therapeutic principle of horse chestnut (Aesculus hippocastanum). Part 1. Classification of the active substance. Arzneimittelforschung // D. Lorenz, M.L. Marek. — 1960. — N 10. — P. 263-272.

Тазовий варикоз: актуальні особливості патогенезу, діагностики та лікування

М.В. Майоров, С.І. Жученко, Є.О. Жуперкова

Описано актуальні особливості тазового варикозу у жінок як варіанту хронічної венозної недостатності. Показано, що варикозна трансформація вен малого таза є однією з частих причин хронічного тазового болю, знижує якість життя пацієнток та інколи призводить до розвитку тромбоемболічних ускладнень. Клінічний поліморфізм і неспецифічність клінічних проявів значно ускладнюють діагностику та вибір терапевтичних підходів. Поряд з хірургічним, в даний час широко застосовується консервативне лікування такого варикозу. Переконаливу доказову базу має препарат на основі діосміна Флебодія 600 мг.

Ключові слова: тазовий варикоз, хронічна венозна недостатність, хронічний тазовий біль, Флебодія 600 мг.

Pelvic varicosis: actual peculiarities of pathogenesis, diagnosis and treatment

M.V. Mayorov, S.I. Zhuchenko, E.A. Zhuperkova

Actual peculiarities of pelvic varicosis in women, a chronic venous insufficiency embodiment, has been described. Varicosis transformation of the pelvic veins is one of the most common causes of chronic pelvic pain, reducing the quality of patients' lives, leading to the development of thromboembolic complications. Clinical polymorphism and nonspecific clinical symptoms significantly complicate diagnosis and choice of therapeutic approaches. Aside from the surgical treatment, conservative therapy is currently widely implemented, include the use of phlebotonic drugs. Convincing evidence base has a drug on the basis of diosmin Phlebodia 600 mg.

Keywords: varicosis pelvic veins, pelvic varicosis, chronic venous insufficiency, chronic pelvic pain, Phlebodia 600 mg.

□



Возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных преинвазивных цервикальных неоплазий у женщин репродуктивного возраста в современных условиях*

Т.С. Качалина, Н.М. Шахова, О.В. Качалина, Е.В. Гребенкина,
С.В. Гамаюнов, Д.Д. Елисеева, Г.А. Микаилова, С.В. Засыпкина

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Нижний Новгород

Рак шейки матки (РШМ) до сегодняшнего дня остается одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии. Он занимает третье место среди злокачественных новообразований у женщин в мире, первое по частоте среди женщин 15-39 лет и является самой частой причиной смерти от онкологических заболеваний в развивающихся странах [1].

Факт увеличения числа заболевших женщин с тенденцией к омоложению болезни является весьма тревожным, так как этот контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть населения, но и группу, активную в социальном отношении [2].

Так, за последние годы зарегистрировано увеличение почти вдвое числа заболевших женщин в возрасте от 20 до 40 лет (41,21%). Особенно заметный рост наблюдается в группе моложе 29 лет, где прирост этого показателя за прошедшее десятилетие составил 150% [3].

Важная роль в канцерогенезе РШМ отводится вирусу папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) [4]. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем, инфицированность ею сексуально активного населения планеты составляет 20-60% [5]. Принято считать, что ВПЧ-инфекция является ранним показателем предракового состояния [6], а у 15-20% инфицированных ПВИ вызывает ВПЧ-индуцированный рак генитальной сферы [7-9].

Развитию инвазивного РШМ предшествуют внутриэпителиальные клеточные атипические из-

менения, обозначаемые как цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН) разной степени выраженности, и карцинома *in situ* – состояния, при которых в части клеток обнаруживаются признаки клеточного и ядерного атипизма и нарушения анизотропности эпителиального пласта без разрушения базальной мембраны и проникновения атипических клеток в подлежащие ткани. Считается, что ЦИН представляют собой предынвазивный аналог инвазивного плоскоклеточного рака [10].

Известно, что больные с дисплазией многослойного плоского эпителия (МПЭ) относятся к группе высокого риска развития инвазивной карциномы, тем не менее процесс злокачественной трансформации происходит в течение достаточно длительного времени, что дает возможность проведения соответствующих лечебных мероприятий, препятствующих развитию рака [11].

В настоящее время не существует ни одного метода прогнозирования течения ЦИН у конкретной больной, определяющего возможность стойкой персистенции или прогрессии в более высокую степень либо в инвазивный РШМ, с указанием точного времени длительности этого процесса [12].

Очевидно, что недостаточность скринингового контроля, ограниченные возможности традиционных методов обследования значительно затрудняют своевременное выявление преинвазивных патологических цервикальных состояний. Особую трудность представляет диагностика латентной и субклинической форм

*РМЖ, 2014, № 14



ВПЧ-инфекции, которые часто сосуществуют с клинически манифестированными состояниями цервикального эпителия, предрасполагая к рецидивам после удаления видимого очага опухоли, связанным с персистенцией вируса в сопредельных тканях.

Известно, что даже конизация шейки матки не всегда дает полный лечебный эффект, так как в оставшемся МПЭ могут сохраняться нерезицированные очаги неоплазии, составляя от 5 до 28% [13-17].

Вышеизложенное диктует необходимость поиска новых методов диагностики и терапии цервикальной патологии, нацеленных на снижение уровня хронических (персистентных) папилломатозных инфекций, которые служат предшественниками инвазивных раковых опухолей [18].

Решение этих задач стало возможным благодаря применению в клинической онкогинекологии новейших методов визуализации биотканей и усовершенствованию лечения цервикальной патологии, основанных на достижениях химии, биологии и квантовой физики.

В собственном исследовании особенностью диагностического процесса явилось включение в него оптической когерентной томографии (ОКТ) в новой, скоростной модификации. Комплекс лечебных мероприятий дополнился использованием комбинированного препарата Депантол в качестве реабилитационного мероприятия после деструкции шейки матки и фотодинамической терапии (ФДТ) в случае наличия по данным морфологии в крае резекции признаков ВПЧ-инфекции.

Цель исследования: повысить эффективность органосохраняющего лечения ЦИН у женщин репродуктивного возраста путем включения в диагностический процесс ОКТ в скоростной модификации и использования в комплексе лечебных мероприятий комбинированного препарата Депантол и ФДТ.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 42 пациентки с Н-SIL (ЦИН II-III), cancer *in situ* шейки матки в возрасте от 19 до 38 лет. Всем больным было проведено комплексное обследование: оценка биоты нижнего отдела гениталий (качественный ПЦР-анализ на абсолютные патогены, фемофлор, мазок на флору влагалища), ВПЧ-тестирование, типирование, определение вирусной нагрузки – ПЦР в реальном времени. Дальнейшие диагностические мероприятия, проводившиеся после восстановления биоценоза влагалища с назначением по показаниям этиотропной терапии, включали жидкостное цитологическое исследование, иммуноцитохимическое обследование на наличие белка p16ink4a и/или биопсию шейки матки, ОКТ-кольпоскопию (кольпоскопия с проведением традиционных тестов + ОКТ в скоростной модификации).

ОКТ в скоростной модификации – метод прижизненной визуализации биотканей в результате зондирования их низкоинтенсивным светом ближнего инфракрасного диапазона, позволяющий в отличие от классической ОКТ охарактеризовать не только структурные, но и функциональные особенности ткани.

Основной диагностической задачей являлось определение истинных размеров патологического очага, который характеризовался совокупностью аномальных кольпоскопических и ОКТ-признаков.

После расширенного кольпоскопического исследования с применением стандартной пробы с уксусной кислотой проводилось скоростное ОКТ-сканирование зон максимальных кольпоскопических изменений. Для этого зонд от оптического томографа прижимали к зонам интереса на 12 с с целью обнаружения внутри них участков, имеющих высокие степени негативных оптических характеристик. Далее осуществлялось пошаговое скоростное ОКТ-сканирование этих участков по лучу, следующему от цервикального канала до сводов влагалища. Отдаленность поражений от цервикального канала фиксировалась в миллиметрах с помощью специальной цервикальной линейки, разработанной на базе кафедры акушерства и гинекологии НижГМА (рис.). Граница перехода сомнительных и злокачественных ОКТ-изображений в доброкачественные, выявленная с помощью линейки, обозначалась как планируемый эктоцервикальный край резекции. В кольпоскопическом протоколе, помимо общепринятых данных, отмечались луч ОКТ-зондирования соответственно часам мнимого циферблата, планируемый эктоцервикальный край резекции по этому лучу в миллиметрах и наличие признаков ПВИ за пределами планируемого края резекции. К признакам ПВИ по данным ОКТ относятся: снижение скорости угасания оптического сигнала, субэпителиальный отек и полнокровие, наличие многокамерных, сообщающихся «окон» – полостей в базальных слоях многослойного плоского неороговевающего цервикального эпителия. Данные ОКТ-проявления на фоне доброкачественного изображения расценивались как резервуар ПВИ.

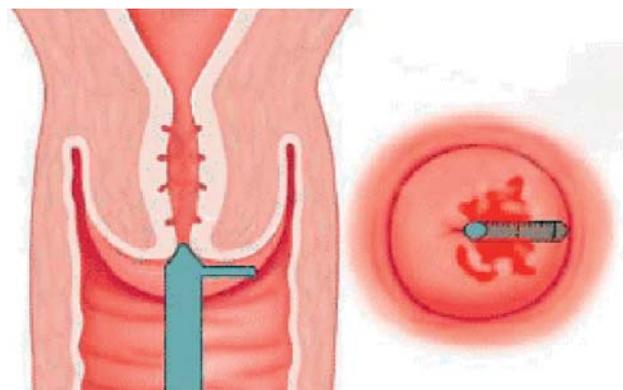


Рисунок. Цервикальная линейка

супозиторії вагінальні
Депантол®

Декспантенол 100 мг
Хлоргексидин 16 мг

*Регенерація
та санація*



Депантол® – іноваційний препарат з комбінованим складом, що чинить регенераторну та антисептичну дію.

Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.
Депантол, супозиторії вагінальні, розчин для зовнішнього застосування. Протимікробний та антисептичний засіб, що застосовується в гінекології.
Код АТС G01AX. Можливі алергічні реакції, свербіж.
Р.П. №UA/12910/01/01 від 13.05.2013, видане МОЗ України. Виробник: «Нижфарм», Росія.
Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.





Первым этапом лечения всех пациенток явилось выполнение им электрокоагуляции шейки матки с последующим выскабливанием цервикального канала и гистологической оценкой эндоцервикального края резекции. Эктоцервикальный край тщательно исследовали путем микроскопического обследования серийных или ступенчатых срезов с изучением маркированного нитью луча, наиболее подозрительного по данным ОКТ-кольпоскопии на наличие ВПЧ-ассоциированных эпителиальных поражений. В послеоперационном периоде 22 женщинам с целью профилактики воспалительных осложнений и стимуляции регенеративных свойств с 3-го дня деструкции во влагалище вводили комбинированный препарат Депантол по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней. Они составили опытную группу. В контрольной группе (20 пациенток) реабилитационные мероприятия после электрокоагуляции шейки матки не проводились.

Депантол – комбинированный препарат, оказывающий регенерирующее, противомикробное, метаболическое действие. Форма выпуска: вагинальные суппозитории. В состав 1 вагинального суппозитория входит декспантенол 100 мг и хлоргексидина биглюконат 16 мг.

Хлоргексидина биглюконат активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Treponema pallidum*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*; дрожжей, дерматофитов, простейших (*Trichomonas vaginalis*). К хлоргексидину слабочувствительны некоторые штаммы *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, а также устойчивы кислотоустойчивые формы бактерий, споры бактерий.

Декспантенол стимулирует регенерацию слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон.

Депантол не нарушает функциональную активность лактобацилл. Сохраняет активность (хотя и несколько сниженную) в присутствии крови, гноя.

Клинический мониторинг за репарацией поврежденной ткани осуществляли на 7-10-й день после деструкции и через 30 дней после вмешательства с помощью ОКТ-кольпоскопии. Микробиологическое исследование проводили через 30 дней после операции.

После получения результатов гистологического исследования операционного материала пациенткам с наличием в крае резекции признаков ВПЧ-инфекции проводили ФДТ.

ФДТ – двухкомпонентный метод лечения опухолевых заболеваний, основанный на эффектах взаимодействия фотосенсибилизатора и света строго определенной длины волны. В результате

реализации фотодинамической реакции происходят геморрагический некроз опухолевой ткани и ее замещение соединительнотканными структурами. Фотохимическая реакция включает прямую гибель клеток за счет синглетного кислорода, повреждение сосудистого русла опухолевой ткани, иммунный ответ [19-21].

Лазерное воздействие на шейку матки осуществлялось в первую фазу менструального цикла (при исключенной беременности) через 1,5-2 ч после введения фотосенсибилизатора хлоринового ряда в дозе 1 мг/кг. Препарат вводили внутривенно в 200 мл физиологического раствора в течение 30 мин. Использовалась полипозиционная методика лазерного воздействия (ФДТ выполняли как на всем протяжении цервикального канала, так и на всей площади влагалищной порции шейки матки).

Плотность энергии лазерного излучения составляла 100-200 Дж/см², плотность мощности – 250-400 мВт/см².

Результаты исследования и обсуждение

Все пациентки имели нарушение нормальной микрофлоры влагалища, 30 из них были инфицированы ВПЧ ВКР.

Первым этапом лечения всех женщин явилось выполнение им электрокоагуляции шейки матки с последующим выскабливанием цервикального канала.

В послеоперационном периоде 22 пациенткам в качестве реабилитационного мероприятия с 3-го дня деструкции во влагалище вводили комбинированный препарат Депантол по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней. Они составили опытную группу. В контрольной группе (20 пациенток) реабилитационные мероприятия после электрокоагуляции шейки матки не проводились.

Клинический мониторинг за репарацией поврежденной ткани осуществляли на 7-10-й день после деструкции и через 30 дней после вмешательства с помощью ОКТ-кольпоскопии. Микробиологическое исследование проводили через 30 дней после операции.

Динамическое наблюдение посредством ОКТ-кольпоскопии позволило определить, что эпителизация слизистой в послеоперационном периоде происходила под тонким струпом, который отторгался на 6-7-е сутки в опытной группе и на 9-10-е сутки – в контрольной группе. Отторжение струпа сопровождалось сукровичными либо незначительными кровянистыми выделениями, кровотечений не выявлено ни в одной из групп наблюдения. Полное замещение раневой поверхности МПЭ было выявлено на 3-4-й неделе после деструкции в опытной группе и на 5-6-й неделе – в контрольной группе пациенток.

Через 30 дней после операции всем пациенткам проводили контрольное исследование



микрофлоры влагалища. Нормальные показатели отмечены у всех женщин опытной группы. В контрольной группе у 5 (25%) пациенток имелись различные нарушения биоценоза влагалища, в связи с чем требовалось назначение лечения.

Следует отметить, что всеми пациентками отмечена хорошая переносимость препарата Депантол.

Так, при назначении комбинированного препарата Депантол в послеоперационном периоде после электрокоагуляции шейки матки отмечается выраженный профилактический противовоспалительный эффект и, как следствие, сокращение сроков регенерации поврежденной ткани на 2 нед в опытной группе лиц.

После получения результатов гистологического исследования операционного материала пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 27 женщин с отсутствием в краях резекции каких-либо эпителиальных изменений, характерных для ВПЧ-инфицирования, из них с диагнозом ЦИН II – 3 больные, ЦИН III – 20, *cancer in situ* – 4 пациентки. Лечение этих пациенток не включало проведения ФДТ. При их осмотре через 6 и 12 мес после электрокоагуляции цитологических и ОКТ-кольпоскопических данных, свидетельствующих о рецидиве, выявлено не было. Вторую группу составили 15 пациенток с положительным по наличию ВПЧ-ассоциированных эпителиальных изменений краем резекции. Из них у 7 определялись гистологические признаки ВПЧ-ассоциированных изменений МПЭ в виде папилломатозной гиперплазии, акантоза, дискератоза, нарушения стратификации МПЭ, наличия койлоцитов; у 5 выявлены ЦИН I, у 2 – ЦИН II. Важно заметить, что морфологические заключения в 80% случаев во 2-й группе (12 пациенток) были прогнозируемы по скоростной ОКТ. В 100% случаев обнаружения в крае резекции «ЦИН III минус» сомнительные и доброкачественные ОКТ-характеристики позволяли исключить инвазивный процесс, что являлось определяющим в одном клиническом случае, когда лечебная тактика была выбрана на основании ОКТ.

Этой пациентке на первом этапе была выполнена технически максимальная эксцизия, несмотря на невозможность определения планируемого эктоцервикального края резекции из-за обширности поражения, но отсутствовали данные об инвазии по скоростной ОКТ. В крае резекции была гистологически верифицирована ЦИН III, что было прогнозируемо.

Всем пациенткам 2-й группы с целью воздействия на клинические и субклинические формы ПВИ, а в последнем клиническом случае – с целью воздействия на нерезецированные очаги ЦИН, вторым этапом после деструкции выполнялась ФДТ. Выбор этого метода лечения у контингента больных фертильного возраста обусловлен максимальной возможностью сохранения архи-

тектоники шейки матки, что является несомненным преимуществом перед проведением повторных эксцизионных процедур.

Реакцию патологических очагов цервикального эпителия на ФДТ регистрировали уже к концу сеанса лечения в виде отека и субэпителиальных кровоизлияний. На протяжении 1-й недели происходило нарастание некротических изменений в зоне светового воздействия. Максимальная глубина и выраженность некроза, а также образование плотных фибриновых пленок, частично закрывающих просвет шеечного канала, обычно наблюдались к концу 2-й недели после ФДТ. Постепенное очищение слизистой оболочки шейки матки от некротических тканей с четко визуализируемой границей между зоной эпителизации после ФДТ и плоскоэпителиальным покровом вне зоны светового воздействия завершилось к 3-4-й неделе после лечения. С учетом вышеизложенной оптимизации эпителизации при использовании Депантола после электрокоагуляции препарат назначали всем пациенткам с 28-го дня после проведенного сеанса ФДТ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Мониторинг эффективности ФДТ осуществляли путем проведения ОКТ-кольпоскопического, цитологического, вирусологического исследований после полного заживления шейки матки, затем каждые 4 мес. Сроки наблюдения составили 18 мес.

Полная или частичная регрессия ВПЧ-ассоциированных эпителиальных изменений достигнута у всех больных, причем с течением времени установлена тенденция их изменений на менее выраженную степень. Так, у пациентки с наличием в крае резекции ЦИН III в динамике наблюдения к 12 мес после 2-этапного лечения, по результатам гистологического обследования биоптата, не было данных, свидетельствующих о ЦИН.

Следует обратить внимание на высокие показатели противовирусного эффекта ФДТ (по данным неоднократных исследований методом ПЦР), полная эрадикация ВПЧ достигнута у 12 женщин из 2-й группы.

Механизм противовирусного действия, вероятно, объясняется селективным накоплением фотосенсибилизатора в клетках, инфицированных ВПЧ, с последующим их разрушением до базальных и парабазальных клеточных слоев вследствие прямого фототоксического и деструктивного лазерного воздействия.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показывают, что ОКТ в новой скоростной модификации делает возможным уточнение кольпоскопических картин, а использование цервикальной линейки оптимизирует планирование зоны резекции. Это позволяет при наличии обширных аномальных кольпоскопических картин, но



отсутствии злокачественных ОКТ-данных в значительно отдаленных от наружного зева зонах эктоцервикса, для сохранения архитектоники шейки матки выполнить максимально щадящее эксцизионное вмешательство.

Нами установлено, что включение комбинированного препарата Депантол в виде вагинальных суппозиторий в комплекс лечебных мероприятий после деструктивных вмешательств на шейке матки позволяет оптимизировать сроки реабилитации пациенток за счет выраженного профилактического противовоспалительного эффекта и, как следствие, путем ускорения регенерации поврежденных тканей.

В наших исследованиях также показана эффективность использования ФДТ у пациенток при наличии положительных ВПЧ-ассоциированных эпителиальных изменений в крае резекции после органосохраняющих операций, что можно объяснить ее выраженным противовирусным эффектом, который связан с точечным воздействием на мультифокальные очаги вирусного поражения при клинической, субклинической и латентной формах ПВИ.

Данный метод обладает несомненным преимуществом перед проведением повторных эксцизионных процедур и является практически единственной возможностью предупреждения рецидивов цервикальной эпителиальной патологии при технически невозможной повторной конизации шейки матки.

Очевидно, что ФДТ у женщин репродуктивного возраста после эксцизии шейки матки снижает (а возможно, и исключает) вероятность рецидивов интраэпителиальных неоплазий, а в итоге — предупреждает развитие РШМ.

Список использованной литературы

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics, 2008 // *CA Cancer. J. Clin.* 2008. Vol. 58. P. 71-96.
2. Кулаков В.И., Паавонен Й., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — С. 6-15.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). — М., 2012. — 260 с.
4. Bosch F.X., Burchell A.N., Shiffann M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and timespecific implications in cervical neoplasia // *Vaccine.* — 2008. Vol. 25: 10. — P. 1-16.
5. Краснопольский В.И. и др. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек-подростков в Московской области // *Рос. вестник акушера-гинеколога.* — 2010. — № 5. — С. 46-49.
6. Spartz H., Lehr E., Zhang B. et al. Progression from productive infection to integration and oncogenic transformation in human papillomavirus type 59-immortalized foreskin keratinocytes // *Virol.* — 2005, Vol. 336(1). — P. 11-25.
7. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга, 2006. — 80 с.
8. Ершов В.А., Нарвская О.В. Фоновые процессы и неоплазия эпителия шейки матки. — СПб.: Человек, 2007. — 79 с.
9. Fisher M., Rosenfeld W.D., Burk R.D. Cervicovaginal human papillomavirus infection in buburman adolescents and young adults // *J. Pediatr.* — 2001. Vol. 119. — P. 821-825.
10. Нейштадт Э.Л., Крулевский В.А. Дифференциальная диагностика опухолей шейки матки. Руководство. — СПб: «КультИнформПресс», 2012. — С. 85-88.
11. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки // *Практическая онкология.* — 2010. — Т.11, № 2. — С. 66-73.
12. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011.
13. Короленкова Л.И. Клинические и технические особенности электрохирургической конизации шейки матки у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией III // *Акуш. и гин.* — 2012. — № 3. — С. 54-59.
14. Hamontri S., Israngura N., Rochanawutanon M. et al. Predictive factors for residual disease in the uterine cervix after large loop excision of the transformation zone in patients with cervical intraepithelial neoplasia III // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2010. — № 93 (Suppl. 2). — P. 74-80.
15. Meng Q.W., Qin Z.H., Mao Y., Zhao X.D. Prognostic factors of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions treated by knife conization with negative margin // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2007. — Vol. 42, № 7. — P. 457-459.
16. Sun X.G., Ma S.Q., Zhang J.X., Wu M. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients // *Chin. Med. J.* — 2009. — Vol. 122, № 4. — P. 367-372.
17. Tillmanns T.D., Falkner C.A., Engle D.B. et al. Preoperative predictors of positive margins after loop electrosurgical excisional procedure-Cone // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 100, № 2. — P. 379-384.
18. Маянский А.Н. Папилломавирусы человека: возбудители доброкачественных и злокачественных неоплазий // *Вопросы диагностики в педиатрии.* — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 5-11.
19. Monk A., Brewer C., Van Nostrand K., Bems M.W. et al. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia // *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 64: 1. — P. 70-75.
20. Yamaguchi S., Tsuda H., Takemori M. et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia // *Oncology.* — 2005. — Vol. 69. — P. 110-116.
21. Soergel P., Wang X., Stepp H. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinate // *Lasers Surg. Med.* — 2008. — Vol. 40, № 9. — P. 611-615.

Тематические спецвыпуски журнала и календарь специалиста в подарок для наших подписчиков

Продолжается подписка на журнал
«**Медицинские аспекты здоровья женщины**» на 2015 г.



Те читатели, которые оформят подписку на первое полугодие 2015 г. (5 номеров), получат дополнительно специальный выпуск журнала «**Гормональная терапия и контрацепция**» – 2015 г.

В нем будут представлены материалы по особенностям назначения заместительной гормональной терапии; лечению гормонально-зависимых патологических состояний, бесплодия и невынашивания беременности; показаниям и выбору различных методов контрацепции.



Те читатели, которые оформят подписку, начиная со второго полугодия 2015 г. (5 номеров), получат дополнительно специальный выпуск журнала «**Инфекции в акушерстве и гинекологии**» – 2015 г.

В него будут включены материалы следующего характера: специфические и неспецифические инфекционные заболевания в практике акушера-гинеколога; диагностика и лечение заболеваний, передающихся половым путем; профилактика и лечение акушерско-гинекологического сепсиса и его осложнений.



При подписке на год (10 номеров) читатель дополнительно получит 2 специальных выпуска журнала: «Гормональная терапия и контрацепция», «Инфекции в акушерстве и гинекологии», а также Сборник клинических рекомендаций журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины».

Сборник клинических рекомендаций журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» содержит современные европейские и американские руководства с комментариями и рекомендациями ведущих отечественных специалистов по следующим направлениям: гинекология, акушерство, терапия, кардиология, эндокринология и др.

Календарь специалиста на 2015 г. в подарок читателям, оформившим годовую подписку*

В 2015 г. предусмотрено 10 выходов журнала. Стоимость годовой подписки – 400 грн, на полугодие – 200 грн. Оформить подписку на наше издание вы можете в любом отделении связи по каталогу «Укрпочты» в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина». **Подписной индекс – 95404**

Заполненную печатными буквами анкету и копию квитанции о подписке на первое полугодие присылайте до **1 декабря 2014 г.** по адресу: редакция журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины», ул. Светлицкого, 35а, г. Киев, 04123 или по факсу: (044) 391-31-40, или по электронному адресу: Arefieva@id-zu.com с пометкой «Получение спецвыпуска. Подписка».

Реквизиты:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини», код ЄДРПОУ 38391849

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

Анкета

Ф.И.О. _____

Специальность _____

Адрес на который вы желаете получить спецвыпуски и рекомендации:

ул. _____ дом _____ кв. _____

город (район, область) _____

индекс _____

контактный телефон (мобильный/домашний/рабочий с указанием кода города)

e-mail: _____

*Количество ограничено



Монохориальная двойня: состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы

Ю.Я. Круть¹, д.мед.н, профессор, заведующий кафедрой; Е.В. Бабинчук^{1,2}; Е.С. Любомирская¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета

²Областной перинатальный центр Запорожского областного совета

Проведен ретроспективный анализ 38 историй родов двойней у женщин, госпитализированных и впоследствии родивших на базе Запорожского областного перинатального центра за период с декабря 2013 по май 2014 г. Дана оценка функциональному состоянию фетоплацентарного комплекса, изучены осложнения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с многоплодным типом гестации.

Ключевые слова: многоплодная беременность, фетоплацентарный комплекс, хориальность, доплерометрия, перинатальные исходы.

В последние годы проблема многоплодия приобрела особую значимость, что связано с неуклонным ростом частоты многоплодной беременности во всем мире, обусловленным широким внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий. Подобная тенденция также прослеживается и в Украине. Так, согласно данным литературы, начиная с 2000 г., количество случаев многоплодной беременности в нашей стране увеличилось на 30% и достигло частоты 8,7 случая на 1000 родов [1, 2].

Одним из важнейших факторов, определяющих перинатальные исходы при многоплодии, является не зиготность, а хориальность [7]. Монохориальный тип плацентации при многоплодии наиболее неблагоприятен в отношении перинатальных исходов, поскольку перинатальная смертность при монохориальной двойне (МХД) в 3-4 раза превышает таковую при дихориальной двойне (ДХД) [11, 12]. МХД сопровождается более высоким риском внутриутробной гибели плода после 32 нед беременности (в 8 раз), выраженного дискордантного развития плодов, некротизирующего энтероколита (в 4 раза), врожденных пороков развития [1].

Фетоплацентарный комплекс представляет собой совокупность функциональных систем матери и плода, объединенных в биологическое содружество [5]. Его функционирование осуществляется благодаря взаимодействию материнских,

плодовых и плацентарных факторов [5]. Наиболее важным звеном при этом является плацента, выполняющая в отношении плода одновременно функцию легких, пищеварительного тракта и его желез (особенно печени), выделительную и ряд других [5]. Только при достаточной интенсивности маточно-плацентарного кровообращения трансплацентарный обмен веществ может в полной мере соответствовать потребностям плода [4].

Многоплодную беременность можно считать моделью фетоплацентарной недостаточности (ФПН) [3]. Следует отметить, что несмотря на значительное количество разноплановых научных исследований, вопросы диагностики и лечения ФПН нуждаются в более углубленном изучении [4].

Клинические методы диагностики при их простоте выполнения характеризуются весьма большим числом ошибок. В связи с этим наибольшее распространение приобретают методы лабораторно-инструментальной диагностики ФПН, наблюдающейся при многоплодии [4]. Единственными высокоинформативными неинвазивными методами диагностики многоплодной беременности и осуществления контроля за ее течением в настоящее время являются эхография и импульсная доплерометрия [6]. На сегодняшний день точность ультразвукового диагностирования многоплодия, начиная с ранних сроков гестации, достигает 99,2% [8].



Цель настоящего исследования состояла в изучении клинических особенностей течения и перинатальных исходов МХД в сравнении с ДХД, оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса на основании доплерометрического, кардиотокографического (КТГ) мониторингов.

Материалы и методы исследования

По данным медицинской документации (протоколов УЗИ, доплерометрии, КТГ, обменных карт [ф. № 113/о], историй родов [ф. № 096/о], карт развития новорожденного [ф. № 097/о]) нами был проведен ретроспективный анализ течения многоплодной беременности и родов двойней у 38 женщин, госпитализированных и впоследствии родивших на базе Запорожского областного перинатального центра за период с декабря 2013 по май 2014 г.

Все участницы были разделены на 2 группы в зависимости от хориальности. В I группу вошли 18 (47,4%) беременных диамиотической МХД, во II – 20 (52,6%) женщин с диамиотической ДХД.

По программе пренатального скрининга УЗИ было выполнено у 98% беременных на сроках 11-14, 18-22 и 32-34 нед. При этом им проводили оценку фетометрических параметров, определяли степень зрелости плаценты по классификации Р.А. Grannum (1979). КТГ была проведена у 100% беременных и рожениц на аппарате Sonicaid непрямым способом. Полученные при КТГ результаты оценивали по шкале W. Fischer (1976), а также автоматизированным путем с использованием высокоспецифичных STV-критериев Доуза – Редмана. Допплерометрическое исследование путем измерения кривых скоростей кровотока было выполнено у 32 (84,2%) беременных. При исследовании артериальных сосудов определяли общепринятые уголнезависимые показатели сосудистой резистентности: систоло-диастолическое отношение, индекс резистентности, пульсационный индекс. Измерение показателей

проводили в артерии пуповины, правой и левой маточных артериях, средней мозговой артерии плода, в венозном протоке.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ анамнестических данных показал, что средний возраст обследованных пациенток обеих групп составил 28,24 года. При этом беременные II группы были моложе (27,95 года), чем женщины I группы (28,53 года).

Различные экстрагенитальные заболевания были выявлены у 15 (39,5%) пациенток: в I группе – у 10 (55,6%), во II – у 5 (25%). При этом беременные I группы чаще страдали заболеваниями мочевыделительной системы – хроническим пиелонефритом, циститом (33,3%); желудочно-кишечного тракта (11,1%); имели в анамнезе перенесенный гепатит А (11,1%). У лиц II группы чаще встречались гипотиреоз (10%), панкреатит, перенесенный гепатит А, варикозное расширение вен нижних конечностей (5%).

Гинекологические заболевания выявлены у 25 (65,8%) пациенток обеих групп. У женщин как I, так и II групп чаще встречались хронические воспалительные заболевания придатков матки (16,7 и 20% соответственно), патология шейки матки (33,3 и 40%), лейомиома матки (11,1 и 5%).

Среди обследованных I группы частота первородящих была выше по сравнению со II группой (61 и 45% соответственно). Таким образом, у всех беременных частота самопроизвольных выкидышей в анамнезе составила 7,9%, замерших на ранних сроках беременностей – 2,6%, а частота кесарева сечения – 2,6%. Артифициальными абортми предыдущие беременности завершились у 31 (26,3%) пациентки, при этом в I группе частота абортов была выше, чем во II.

Течение беременности было осложнено у 24 (63,2%) женщин, из них у 12 (66,7%) – в I группе. Структура осложнений гестационного процесса представлена в таблице 1.

Таблица 1. Структура осложнений гестационного процесса в I и II исследуемых группах

Осложнения гестационного процесса	Группы беременных			
	I группа (n = 18)		II группа (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%
Преждевременный разрыв плодных оболочек	3	16,7	2	10
Угроза прерывания беременности	6	33,3	7	35
Угроза преждевременных родов	3	16,7	2	10
Истмико-цервикальная недостаточность	4	22,2	4	20
Анемия беременных	3	16,7	5	25
Преэклампсия легкой и средней степени тяжести	7	38,9	4	20
Дискордантный рост плодов	5	27,8	1	5
Задержка роста плода	4	22,2	1	5



Таблица 2. Гемодинамические нарушения, выявленные при доплерометрии

Степень гемодинамических нарушений	I группа (n = 18)		II группа (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%
I A	1	5,5	1	5
I B	4	22,2	3	15
II	8	44,4	2	10
III	-	-	1	5

Частота самопроизвольных родов в обеих группах не отличалась (38-40%). Оперативные вагинальные роды (вакуум-экстракция плода) составили 5% случаев в обеих группах. Кесарево сечение было выполнено у 61,1 и 60% беременных I и II групп соответственно. В I группе у 22,2% женщин кесарево сечение было проведено в связи с тазовым предлежанием одного плода, столько же – по причине задержки роста плода, нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока, у 5,6% пациенток – в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, тяжестью гестоза, рубцом на матке. Во II группе основным показанием к абдоминальному родоразрешению также явилось тазовое предлежание одного плода (25%), нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока (10%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (15%), первичная слабость родовой деятельности (5%) и рубец на матке (5%).

Преждевременные роды произошли у 31 (81,6%) пациентки, при этом в I группе – у 17 (94,4%), а во II – у 14 (70%).

Специфические осложнения многоплодной беременности (дискордантный рост плодов, задержка роста плода, антенатальная гибель одного из плодов) наблюдались у 11 (28,9%) беременных: у девяти (50%) – I группы и у двух (10%) – II группы. Синдромы фето-фетальной трансфузии, обратной артериальной перфузии не обнаружены ни в одной из групп.

Дискордантный рост плодов с разницей между их предполагаемыми массами > 20% был отмечен у шести (33,3%) пациенток: у пяти (27,8%) в I группе и у одной (5%) – во II. Задержка роста плода выявлена у четырех (22,2%) женщин I группы.

При проведении КТГ всем беременным и роженицам средняя оценка по шкале W. Fischer в I группе была ниже, чем во II и составила соответственно 7,21 и 8,34 балла.

Допплерометрическое исследование было выполнено у 32 (84,2%) пациенток. Нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока отмечены у 72,2% лиц I и у 35% – II группы. Допплерометрическая характеристика течения многоплодной беременности представлена в таблице 2.

В I группе беременных родилось 20 мальчиков и 16 девочек, во II – 28 мальчиков и 12 девочек. Оценка новорожденных по шкале Апгар в I группе на 1-й минуте составила 6,17 балла,

на 5-й – 7,34 балла; во II группе соответственно – 6,85 и 7,92 балла. Масса новорожденных в I и II группах в пределах 500-1499 г была у 12 и 6 младенцев соответственно; 1500-2999 г – у 24 и у 32 детей; 3000-4000 г – ни у одного в I группе и у двух во II. Течение раннего неонатального периода было осложненным у 46 (60,5%) детей: у 72,2% – в I и у 50% – во II группах. Дыхательные нарушения, обусловленные незрелостью легочной ткани вследствие преждевременных родов (81,6%), наблюдались у 40 (52,6%) новорожденных (61,1 и 45% случаев в I и II группах соответственно); гипоксически-ишемическое поражение ЦНС с синдромом угнетения – у 15 (19,7%) новорожденных (22,2 и 17,5% соответственно). Среди МХД было два случая ранней неонатальной смерти, обусловленной низкой массой тела (650 г) при рождении, глубокой недоношенностью.

Выводы

Сравнение особенностей течения беременности и родов у женщин I и II групп показало, что монохориальный тип плацентации сопровождается более высокой частотой таких специфических осложнений многоплодия, как дискордантный рост плодов (27,8%), задержка роста плода (22,2%), антенатальная гибель одного из плодов (11,1%), а также нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока (66,7%).

Монохориальный тип плацентации при многоплодии является наиболее неблагоприятным в отношении перинатальных исходов, поскольку у 72,2% новорожденных из МХД ранний неонатальный период осложняется гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, дыхательными нарушениями, а также ранней неонатальной смертностью (5,6%).

Список использованной литературы

1. Вдовиченко Ю.П. Багатоплідна вагітність. Ч.1 (для слухача) / Ю.П. Вдовиченко, Н.Г. Гойда, О.М. Юзько. – К.: б. в., 2011. – 288 с.
2. Грищенко О.В. Многоплодная беременность в современном акушерстве: проблемы ведения и родоразрешения / О.В. Грищенко, Н.Г. Грищенко // Здоров'я України. – 2012. – № 3. – С. 36-37.
3. Фукс М.А. Многоплодная беременность / М.А. Фукс, Л.Б. Маркин. – К.: Здоровье, 1990. – 128 с.



4. Тришкин А.Г. Комплексная функциональная диагностика плацентарной недостаточности во время беременности и в родах / А.Г. Тришкин, Л.Б. Николаева, Н.В. Артымук и др. // Медицина в Кузбассе. – 2005. – № 7. – С. 161-162.

5. Краснопольский В.И. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 87-95.

6. Новикова С.В. Особенности течения и перинатальные исходы у беременных с двойней / С.В. Новикова, А.А. Жарова, И.В. Климова и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2010. – Спецвыпуск № 1. – С. 124-127.

7. Поварова А.А. Особенности роста плодов при монохориальной двойне / А.А. Поварова, Л.Г. Сичинава, А.Е. Бугеренко и др. // Вестник РГМУ. Спецвыпуск. – 2011. – № 2 (200). – С. 39-41.

8. Голота В.Я. Ультразвуковая диагностика в прогнозуванні перебігу вагітності та пологів при багатоплідді / В.Я. Голота, В.О. Бенюк, С.В. Тагайчинова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 1. – С. 83-85.

9. Фролова О.Г. Многоплодная беременность: вопросы методологии и эпидемиологии / О.Г. Фролова, С.И. Глиняная, И.А. Ильичева // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 2. – С. 3-5.

10. Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins? / J Dube, L. Dodds, V.A. Armson // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 186. – P. 579-583.

11. Some perinatal characteristics of monozygotic twins who are dichorionic / G. Machin, F. Vam-

forth, M. Innes and K. McNichol // Med. Genet. – 1995. – Vol. 55. – P. 71-76.

12. Adverse perinatal outcome of twin pregnancies according to chorionicity: review of literature / D.M. Sherer // Perinat. – 2001. – Vol. 18(1). – P. 23-37.

Монохоріальна двійня: стан фетоплацентарного комплексу та перинатальні наслідки

Ю.Я. Круть, О.В. Бабинчук, К.С. Любомирська

Здійснено ретроспективний аналіз 38 історій пологів двійнятами у жінок, які були госпіталізовані та народжували на базі Запорізького обласного перинатального центру за період з грудня 2013 по травень 2014 р. Дана оцінка функціональному стану фетоплацентарного комплексу, проаналізовано ускладнення вагітності, пологів та перинатальні наслідки у жінок з багатоплідним типом гестації.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, фетоплацентарний комплекс, хоріальність, доплерометрія, перинатальні наслідки.

Monochorionic double: fetoplacental complex and perinatal outcomes

Y.Y. Krut, E.V. Babinchuk, E.S. Lubomirskaya

The article presents retrospective analysis of 38 birth case reports twinning of women, which were hospitalized and delivered in Zaporozhyan perinatal centre during 2013-2014 years. The fetoplacental unit functional state of women with multiple gestation, view pregnancy, delivery complications and perinatal outcomes was evaluated.

Keywords: multiple pregnancy, fetoplacental unit, chorionicity, Doppler ultrasonography, perinatal outcomes.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
кафедра акушерства та гінекології № 2

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас до участі в роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивного здоров'я молоді», яка буде проходити **24 жовтня 2014 р.** у м. Києві за адресою: вул. Володимирська, 55, Великий конференц-зал академії наук України.

Запрошуються: лікарі гінекологи, акушери, імунологи, терапевти, мікробіологи, лікарі лабораторної діагностики, керівники структурних підрозділів та закладів охорони здоров'я з регіонів, науковці з провідних науково-дослідних установ МОЗ та НАМН України.

Наукова тематика конференції:

1. Організаційні питання надання акушерсько-гінекологічної допомоги дівчаткам та підліткам

2. Діагностика та лікування порушень менструальної функції в пубертаті

3. Хірургічна тактика за умов доброякісних новоутворень в підлітковому та ранньому репродуктивному віці

4. Запальні захворювання в підлітковому та ранньому репродуктивному віці

5. Ювенільне акушерство – психосоціальні аспекти

6. Медичні проблеми ювенільного акушерства. Захід внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, що проводяться в 2014 р.

Відвідування конференції **БЕЗКОШТОВНЕ**, за попередньою реєстрацією на сайті: http://mediamed.com.ua/gin_repr_2014.

Оргкомітет



Кардиальный уровень интеграции организма: между знанием и мифом*

А.Б. Бизунков, к.мед.н., кафедра отоларингологии
Витебского государственного медицинского университета, Беларусь



*О, человече! Почто дивишися высотам звездным
и морским глубинам. Вниди в бездну сердца твоего!
Тут-то дивися, аще имаши очи.*

Г. Скворода (Благодарный Еродий)

Первым из основоположников научной медицины озаботился указанным в заголовке вопросом (если судить по дошедшим до нас письменным источникам) основатель Александрийской медицинской школы, известный в древности врач, анатом и философ Герофил. К несчастью, все его труды безвозвратно уничтожил пожар, случившийся однажды в Александрийской библиотеке, но по мнению таких общепризнанных авторитетов, как например Гален, трудов было немало, и имели они достаточно высокий научный уровень. Как полагают отдельные эксперты, Герофил мог бы вполне оспорить лавры самого Гиппократу, признанного отцом западной медицины. Однако особую одиозность фигуре Герофила придает сохранившаяся информация о том, что в своих анатомических исследованиях он и его коллеги по Александрийской медицинской школе широко использовали вскрытия живых людей. Конечно, это были люди, приговоренные Александрийским судом к смертной казни, т.е. по местным понятиям преступники, но тем не менее историческая память человечества до сих пор цепенеет от подобных научных методов. Не исключено, что отчасти и поэтому почетное «отцовство» досталось Гиппократу, который свои изыскания строил на более гуманных принципах.

Как бы там ни было, именно Герофилу принадлежит мысль о том, что пульсация сердца и сосудов играет основную роль в развитии всех человеческих болезней. Он занялся подробным изучением пульса в норме и при многочисленных его на-

рушениях первым научился измерять его частоту и доказал его диагностическое значение. До сих пор этот показатель врачи указывают при каждом осмотре пациента. Он же ввел в клиническую практику такие характеристики, как наполнение, ритмичность и стабильность, сравнивал изменения пульса с различными музыкальными ритмами. До наших дней сохранилось название «скачущий пульс», предложенное им где-то на рубеже VI-V вв. до н.э., который, как известно, наблюдается при артериовенозных аневризмах, открытом боталловом протоке, недостаточности аортальных клапанов. Теперь мы знаем, что мудрый грек был бы немало удивлен, если бы ему предоставилась возможность познакомиться с опытом китайских коллег, у которых пульсовая диагностика уже тогда была вполне разработанной технологией, а сегодня представляет один из краеугольных камней восточной медицины. Однако такой возможности у него не было. До рождения Ван Шухэ — автора первой серьезной книги по пульсовой диагностике — было еще несколько столетий. А Европа с его «Каноном пульса» познакомится только в XVIII в.

Примерно через 500 лет после Герофила этот же вопрос не давал покоя и Галену, одному из наиболее талантливых древнеримских врачей. Гален начал свою врачебную практику (преимущественно хирургическую) в «фирме», которая занималась организацией гладиаторских боев. За 4 года его работы в дружном коллективе гладиаторов от полученных травм умерло всего 5 человек, при том что за предшествующие 4 года ушли из жизни 60 бойцов. Такое радикальное снижение

*Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 2014, № 4.



смертности современники посчитали заслугой Галена, что обеспечило ему почет и уважение среди сограждан, но никогда бы не увековечило его имя в медицине.

Гален вошел в ее историю как автор первой теории кровообращения, хотя эта теория, представлявшаяся поначалу вполне обоснованной, оказалась в корне неверной. Как это нередко бывало и бывает в истории медицины, неверная теория лежала в основе медицинской практики целых 1300 лет. Все это время, опираясь на абсолютно неправильную теорию, огромная армия врачей делала свое дело. Как это ни странно, при этом врачи добивались определенных успехов, получали за свою работу деньги и пользовались уважением в обществе. Только в 1628 г. У. Гарвей во Франкфурте опубликовал свой знаменитый труд «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных», где все или почти все, что касается принципов кровообращения, было представлено по своим местам. Коллегам Гарвея, который к тому времени был далеко не последним человеком в английском медицинском сообществе, новый взгляд на кровообращение, а именно циклическое движение крови по сосудам, представлялся полной околесицей, потому автор так и не решился опубликовать его в Лондоне.

Кстати, теории кровообращения Гарвея еще нет и 400 лет. Как бы нет оснований ее пересматривать, кровь действительно течет туда, куда ей и положено, однако парадоксов в гемодинамике, которые на сегодняшний день не имеют внятного объяснения, известно немало. Это создает почву для периодического появления мало что решающих книг с революционными названиями («Новая теория кровообращения»). Доживет ли теория Гарвея до почтенного возраста своей предшественницы – вопрос, который решится еще нескоро. С насосной функцией сердца вроде все ясно, и вряд ли она будет радикально пересмотрена (хотя можно ли в науке что-либо гарантировать?). Вопрос в другом: является ли прогон крови по сосудам единственной задачей, которую решает человеческое сердце, или это только часть его работы?

У биологов и врачей, как правило, пренебрежительное отношение к механическим явлениям, поскольку жизнедеятельность организма, по их мнению, обусловлена в первую очередь биохимическими процессами, которые качественно отличаются от категорий механики. Подобный взгляд преимущественно распространен на постсоветском пространстве. Его корни лежат в эпохе 40-50-х годов прошлого столетия, когда коммунистические идеологи пристально следили за мировоззрением ученых и активно вмешивались в научные исследования.

Так, летом 1951 г. в Москве состоялась специализированная научная конференция, которая постановила запретить «буржуазно-идеалистические»

попытки использования физических эффектов для объяснения химических и биологических явлений. С легкой руки «красных» академиков в общем контексте борьбы с «вейсманизмом-морганизмом» подверглась публичному осмеянию и всемирно признанная резонансная теория строения вещества, разработанная американским биохимиком Лайнусом Полингом, дважды лауреатом Нобелевской премии (по химии 1954 г. и премии мира 1962 г.). Теория, по сути, была совершенно безобидной: Полинг утверждал, что свойства вещества зависят от геометрии молекулы: изменилась геометрия – значит, изменились и свойства. В своей Нобелевской лекции, касаясь этой темы, он пророчески подчеркнул, что будущие успехи химии и медицины следует ожидать на путях изучения геометрии и механики сложных биологических молекул. Только к середине 60-х годов идеологическая порка научной ответственности по этому вопросу прекратилась.

Механическое движение является наиболее примитивным свойством материи, как полагают материалисты, или же, как полагают люди верующие, наиболее простой формой проявления Духа. Как бы там ни было, все живое, начиная от простейшей бактерии и заканчивая человеком, механочувствительно, т.е. способно превращать механическое усилие в биохимический сигнал. В этом состоит суть процесса, называемого механотрансдукцией. Движение ионов в мембранных каналах, ток крови по сосудам, положительные эмоции от нежного прикосновения, изменение пространственной структуры рецептора или другой биологически активной молекулы – все это явления одного порядка, которые так или иначе связаны с механикой.

Только относительно недавно стало понятно, что механические силы регулируют широкий спектр физиологических процессов, а нарушения механочувствительности приводят к ряду заболеваний, в т.ч. таких как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и рак. Одним из самых новых научных направлений, связанных с механикой биологических объектов, является механофармакология – создание лекарств, воздействующих на процессы механотрансдукции и на механические свойства белковых молекул.

Пионером в этом направлении является международная исследовательская группа nanoGUNE (www.nanogune.eu), штаб-квартира которой находится в испанском городе Сан-Себастьян, расположенном на берегу Бискайского залива.

В настоящее время постоянное воздействие на организм различных механических сил считается одним из важнейших, а может быть, и основным условием поддержания его структурной стабильности. Особая роль в генерации механических



полей принадлежит сокращающемуся сердцу и пульсирующим сосудам, поддерживающим пульсацию интерстициальной жидкости по всему организму.

Механотрансдукция в сердечно-сосудистой системе

В настоящее время вполне обоснованно считают, что нарушение баланса механических сил, действующих на сосудистую стенку, и производимыми биохимическими эффектами играет важнейшую роль в развитии наиболее значимых болезней современности: артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета. Доказано, что при нарушениях физиологического ритма колебаний давления в кровеносном сосуде, который, кстати говоря, индивидуален для каждого человека, невозможна адекватная сократительная функция гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в результате чего страдает сосудистый тонус. Кроме того, динамика внутрисосудистого давления контролирует продукцию компонентов внеклеточного матрикса сосудистой стенки, что нарушает физические свойства сосудистой стенки. В итоге получается, что, не имея адекватной механической стимуляции, стенка сосуда неизбежно портится. Совсем недавно M. Markl et al. (2010, 2011) из Фрайбургского университета (Германия) с помощью современных методик МРТ получили изображения того, что кровь не вытекает из сердца, как из насоса, а «ввинчивается» в аорту. Ясно, что такие сложные движения не могут быть побочными эффектами сердечных сокращений, а имеют глубокий физиологический смысл, пока еще до конца не понятый.

Как сейчас установлено, на любой участок артериальной стенки действуют две основные силы. Первая связана с движением крови, которая стремится сорвать эндотелий со своего места. Это стресс сдвига или как иногда переводят его английское название (shear stress) — стресс сдвигания. Второй стимул — циклическое растяжение сосуда, производимое пульсовой волной.

Несмотря на то что эффект пульсовой волны примерно в 10 000 раз выше, чем стресс сдвига, именно последний представляет наибольшую ценность для эндотелиальных клеток, конвертируясь в различные биохимические реакции. Целый ряд убедительных доказательств этого получен в изящных экспериментах, проведенных как в культуре эндотелиальных клеток, так и в живом организме. Изменения механических параметров потока крови способны поменять морфологию, физиологию и даже генетику эндотелия.

Как минимум 5 жизненно важных процессов, протекающих в эндотелии, зависят от механических свойств потока крови, которые ему придают сокращающимся сердцем.

Первый процесс — регуляция сосудистого тонуса. Известно, что при резком увеличении кровотока

сосуд почти мгновенно расширяется. Это необходимо, чтобы компенсировать перепады давления в капиллярах, и достигается благодаря действию оксида азота. В 1992 г. оксид азота назвали молекулой года, а в 1998 г. исследователям его биологической роли была вручена Нобелевская премия. Одно из самых популярных лекарств — нитроглицерин, который действует через этот же механизм, используется в медицинской практике еще с 1876 г., однако понадобилось больше ста лет, чтобы понять, как он работает. Альфред Нобель, как известно, был большим знатоком нитроглицерина. Умение толково обращаться с этим веществом принесло ему огромное богатство и мировую славу. При этом Нобель категорически не верил в то, что нитроглицерином можно лечить сердечную боль, хотя сам страдал от стенокардии. Сейчас существует отдельная фармакологическая группа «нитраты и нитратоподобные средства». Используя 6 основных действующих веществ, 31 фармацевтическая фирма производит 663 лекарственных средства, относящихся к этой группе. Помимо огромной «армии» нитратов, оксид азота в качестве мишени выступает еще у одного лекарства — импазы, производимого российской компанией «Материя Медика» для лечения импотенции. По принципу действия — это тот же самый анаферон, только место приложения несколько иное. Ничего не имею против борьбы с эректильной дисфункцией, но должен заметить, что в мировой базе медицинских данных PubMed на осень 2013 г. существовало всего 17 публикаций, посвященных изучению эффективности этого препарата. При этом почти все они написаны сотрудниками фирмы-производителя. Дальнейшая детализация этого вопроса обсуждаемой темы не касается. Для нас важно, что пусковым фактором, индуцирующим синтез оксида азота в эндотелии, является именно стресс сдвига, выраженность которого зависит от характера пульсации крови в сосуде.

Второй процесс — контроль гемостаза. От выраженности стресса сдвига зависит синтез тромбомодулина эндотелиальными клетками. Тромбомодулин поддерживает проплывающий мимо тромбин в нерабочем состоянии, чем снимает риск образования тромба в этом сосуде в данный момент. Долгое время тромбомодулин не попадал в поле зрения создателей лекарств, но его мощные антикоагулянтные свойства никогда не давали им спать спокойно. В результате японская компания Artisan в начале текущего века предложила рекомбинантный тромбомодулин для лечения ДВС-синдрома. В 2003 г. была успешно завершена первая фаза клинических испытаний препарата, и если верить сайту компании Asahi Kasei Pharma America, которой перешли права на тромбомодулин, то в настоящее время планируется третья стадия клинических испытаний препарата.

Третий процесс — контроль воспаления. Механические свойства движущейся крови



преимущественно через стресс сдвига влияют на синтез интерлейкинов 1 (ИЛ-1) и ИЛ-6, а также ряда ростовых факторов, таких как TGF- β и b-FGF. Сюда же относится и взаимодействие лейкоцитов с эндотелием, которое представляет собой отдельную интересную тему, объединяющую воедино стресс, сердце и иммунитет. Здесь кроется ответ на вопрос, почему после нравуучительной беседы в кабинете директора так легко простудиться или получить внезапное обострение любого хронического заболевания. Величина стресса сдвига эндотелия определяет экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, которая обеспечивает выход лейкоцитов из сосудистого русла для их последующей работы в тканях. В свою очередь, стресс сдвига определяется реакцией сердца на воздействие директора.

Четвертый процесс – стресс сдвига влияет на баланс между продукцией и элиминацией свободных кислородных радикалов в сосудистой стенке. При этом основное значение имеет не величина стресса сдвига, а ее постоянство. Как только она начинает хаотично меняться, в стенке сосуда растет продукция радикалов и перекиси водорода, той самой, которую скандально известный российский профессор И.П. Неумывакин использовал для лечения всех человеческих болезней, пока его медицинский центр не был закрыт. Как только кровоток становится стабильным, в стенке сосуда усиливается синтез антиоксидантов, в частности супероксид дисмутазы, обезвреживающих радикалы. Вот ответ на вопрос о полезности или бесполезности антиоксидантных диет. Диета имеет значение только тогда, когда стабильный кровоток порождает стабильный уровень стресса сдвига в эндотелии. Как только изменения величины стресса сдвига, вызываемого движущейся кровью, выходят за рамки физиологического диапазона, польза антиоксидантной диеты резко падает.

Пятый, наиболее интересный процесс, контролируемый через движущуюся кровь сердечной механикой, – *экспрессия генов в эндотелиальных клетках*. Из 20 000 генов, определенных на сегодняшний день в эндотелиоцитах, как минимум 600 – экспрессируются по-разному в зависимости от механических свойств кровотока.

Оказалось, что даже развитие стволовых клеток в значительной степени определяется механическими свойствами среды, в которую они помещаются. Это явление используется в технологиях выращивания искусственных тканей. Например, W. Leong et al. (2012) из Технологического университета в Сингапуре показали, что воздействие циклическим давлением с частотой, примерно равной сокращениям сердца, на культуру мезенхимальных клеток превращает их в нейроноподобные клетки даже без использования специальных ростовых факторов.

Если механическая стимуляция эндотелия проявляется такими разноплановыми физиологическими эффектами, то какие рецепторы воспринимают все эти стимулы? Большинство исследователей сходятся на мысли, что видов механосенсоров должно быть много, поскольку информация, генерируемая сердечной мышцей и передающаяся на периферию через движущуюся кровь, для организма чрезвычайно важна. На эту роль претендует большое количество различных клеточных структур. Специалисты считают, что механические колебания воспринимаются по нескольким разным каналам одновременно. Полной ясности в этом вопросе пока, конечно же, нет, однако уже установлено, что стресс сдвига и пульсовое напряжение воспринимаются в разных местах. Стресс сдвига воспринимается преимущественно мембранными рецепторами, а циклическое растяжение – преимущественно структурами цитоскелета. Изменение механических свойств потока крови необъяснимым образом влечет за собой изменение текучести клеточной мембраны, которая соприкасается с этим потоком. Доподлинно известно только то, что если из этой мембраны, используя соответствующие технологии, удалить холестерин, тогда клетка перестает чувствовать движение крови. Дальше – больше. В условиях «разжиженной» клеточной мембраны мембранные белки легко меняют свою форму. И в первую очередь это касается ионных каналов, преимущественно кальциевых. Особенно чувствительны к повышению текучести мембраны, вызываемой изменением гидромеханических свойств движущейся крови, АТФ-зависимые P2X-каналы и trp-каналы.

Если, например, выключить P2X-каналы (такие технологии сегодня существуют, правда, пока только в эксперименте) или ограничить синтез АТФ, крайне необходимой для их функционирования, при помощи, скажем, такого вещества, как ангиостатин, то эндотелий теряет способность воспринимать гидромеханику потока крови и превращать ее в те морфологические, физиологические и генетические эффекты, о которых сказано выше. В настоящее время нет лекарств, мишенями которых являются P2X-каналы, но вполне возможно – это дело недалекого будущего. В первую очередь речь идет о создании препаратов против боли, причем как неврологической, так и воспалительной природы. Уже установлено, что существует 7 типов P2X-рецепторов, и для каждого определены кодирующие гены. Оказалось, что по случайному совпадению на эти рецепторы действует сурамин – лекарственный препарат, синтезированный еще в 1916 г. для лечения трипаномоза (сонная болезнь) и онхоцеркоза. Разумеется, вряд ли кто осмелится использовать это лекарство для воздействия на процессы механотрансдукции. Выраженная болезненность подкожных инъекций АТФ тоже, кстати, связана с активацией этих



каналов. Стал широко применяться в практике антиагрегант клопидогрель, который действует на родственные P2X-рецепторам P2Y-рецепторы, находящиеся на тромбоцитах.

TRP-каналы – одно из наиболее непонятных мест в медицине. Каналов этого типа найдено немало, и можно ли извлечь из этого какую-то пользу, пока не ясно. Хотя стало известно, что чувство холода от действия ментола или чувство горечи, вызываемое веществами из стручкового перца, – «дело рук» trp-каналов. Тонзипрет от «Бионорики» тоже как бы претендует в своем действии на эти каналы за счет экстракта перца, в котором содержится капсаицин. В то же время исследователи честно признаются, что средств эффективного влияния на trp-каналы в клинике пока нет. Возлагаются определенные надежды на производные мифенамовой кислоты, которая применяется сейчас в качестве обезболивающего средства (нестероидный противовоспалительный препарат). В экспериментальной фармакологии блокаторы trp-каналов применяются достаточно интенсивно, что является верным признаком их скорого прихода во врачебную практику.

Поскольку мы вспомнили про ангиостатин, нельзя не сказать о нем несколько слов. Было замечено, что удаление первичной опухоли часто интенсифицирует рост ее метастазов. Размышляя над этим, американский хирург Дж. Фолкман еще в 1971 г. предположил, что причиной служит резкая активация кровоснабжения в дочерних структурах опухоли. В дальнейшем предположения полностью подтвердились, и в 1994 г. был выделен ангиостатин – то самое вещество, которое этот процесс, как тогда показалось авторам, контролирует. Поначалу это было расценено как сенсация, обещающая невиданный прорыв в онкологии, тем более что в экспериментах введение ангиостатина лабораторным животным сопровождалось полной ликвидацией метастазов и значительным уменьшением первичных очагов. Однако надежды не оправдались. Оказалось, что в организме существует большое количество разных веществ, угнетающих ангиогенез (в 2007 г. их насчитывалось уже 25), которые непредсказуемым образом взаимодействуют между собой, и введение какого-то одного из них не дает ожидаемого клинического результата.

Помимо ангиостатина из числа наиболее влиятельных ингибиторов ангиогенеза известны как минимум еще два: тромбоспондин 1 и эндостатин. Все они являются мишенями для создания соответствующих лекарств, однако пока существенных результатов нет. Был создан рекомбинантный тромбоспондин с рабочим названием АВТ510, дошедший до 2-й фазы клинических испытаний, которая закончилась в 2007 г. Дальнейшей информации о развитии препарата в доступных источниках нет. Примерно такая же ситуация и по аналогам эндостатина. При внимательном

рассмотрении эффект, похожий на действие эндостатина, случайным образом обнаружился у фумагиллина. Этот препарат известен всем пчеловодам страны и используется для борьбы с нозематозом пчел. Но синтезирован был он более 60 лет назад как средство лечения амёбной дизентерии у человека. Его применение в расчете на ангиостатический эффект, как и следовало ожидать, сопровождалось запредельными побочными эффектами. Чтобы от них избавиться хотя бы частично, был создан аналог фу магиллина – препарат с рабочим названием TNP470, который вошел в клинические испытания где-то в начале 90-х годов, но вскоре испытания были прекращены из-за высокой нейротоксичности. В 2005 г. появились сообщения о том, что к молекуле TNP470 удалось наконец-таки пришить полимерный фрагмент, который способен предотвратить ее проникновение через гематоэнцефалический барьер, что значительно снижает нейротоксичность. В результате появился каплостатин, о клинической результативности которого данных нет. В 2008 г. в журнале Nature Biotechnology появилась статья о еще одной, по мнению авторов, наиболее эффективной модификации TNP, которая может применяться не только в онкологии, но и при лечении тяжелых форм артритов и макулярной дегенерации сетчатки глаза (лодамин).

Одним словом, интерес к TNP470, созданному в начале 90-х годов японской фирмой Takeda Chemical Industries, опять возрастает. В университете штата Индианы (США) препарат начали использовать для борьбы с самой актуальной для США проблемой – ожирением. Каковы результаты – сообщений пока нет. В итоге оказалось, что из всех ангиостатиков до клинической практики дошел только авастин – препарат, блокирующий сосудистый эндотелиальный фактор роста. Пока высокая наука ведет дискуссии о возможности или невозможности использования ангиостатиков для лечения широкого спектра болезней от артритов до рака, различные фирмы (например американская NutriCare и многие другие) зарабатывают деньги на продаже акульего хряща примерно по доллару за грамм в расчете на его ангиостатический эффект. Сам Фолкман начал искать ангиостатики в начале 70-х годов именно в акульем хряще. Почему он стал их там искать, научно обоснованного объяснения нет. Вскоре он эту идею оставил, но бизнес стал ее широко использовать и, похоже, от этого только выиграл.

Кальциевые каналы, реагирующие на движение крови вдоль поверхности эндотелиальной клетки, в первую очередь открываются в области кавеол. Каждый эндотелиоцит имеет несколько таких колбообразных углублений мембраны. Эти места отличаются особой чувствительностью, потому что там собрано большое количество разных рецепторов и сигнальных молекул. Из множества белков, расположенных в кавеолах, наиболее



изучен кавеолин. Трансгенные мыши, лишённые кавеолина, не способны реагировать на стресс сдвига, вызываемый потоком крови. Кроме того, кавеолы легко превращаются в эндоцитозные пузырьки, поглощая различные частицы, оказавшиеся в непосредственной близости к клетке, в т.ч. бактерии и вирусы. Поскольку кавеолы являются инициаторами таких серьезных изменений в работе клетки, естественно, у исследователей возникло желание научиться как-то «отключать» эти клеточные структуры, хотя бы на время. Работы по созданию ингибиторов кавеол ведутся, но практических результатов пока нет. В настоящее время ингибирующий кавеолы эффект обнаружен всего у трех веществ: филипина, фитоэстрогенов сои, в частности генистеина, а также у известного противогрибкового препарата нистатина.

Филипин когда-то в начале 50-х годов XX ст. фирма Upjohn разработала как антигрибковый препарат. Его название происходит от названия соответствующих островов, где он был совершенно случайно обнаружен в образцах почвы. Однако его выраженные токсические эффекты, обусловленные способностью буквально рвать на куски клеточные мембраны, содержащие холестерин, так и не позволили применить его в клинике. В настоящее время он используется как реактив в лабораторной диагностике болезни Ниманна – Пика типа С. Нистатин в представлении не нуждается, разве что история его открытия представляет интерес.

У молодой сотрудницы научного центра Нью-Йоркского отдела здравоохранения Элизабет Хазен в далеком 1950 г. появился друг – скромный американский фермер Вильям Нурз. Однажды, пробираясь к любимому в темное время суток, Элизабет (дело было на ферме) угодила в кучу прошлогоднего навоза, где изрядно испачкала свои туфли. Похоже, обувь была серьезно испорчена, но мисс Хазен была настоящим исследователем и не стала сокрушаться о произошедшем, а подвергла то, что от них осталось, детальному микробиологическому исследованию. В результате ей удалось обнаружить совершенно новую бактерию из семейства стрептомицетов. Это было небольшим удовольствием, немного скрасившим потерю туфель. Но 4 года спустя, когда оказалось, что именно этот микроорганизм способен продуцировать нистатин, Элизабет увековечила своего друга в истории науки, дав его фамилию чудесному стрептомицету. В настоящее время в медицине и ветеринарии применяется более двух десятков препаратов на основе нистатина. Вот уж поистине, чтобы сделать прорыв в науке, надо оказаться в нужное время в нужном месте.

В физиологических условиях у здорового человека растяжение сосудистой стенки не превышает 10-12% от первоначального диаметра сосуда, хотя при развитии выраженных вазомоторных

реакций в резистивных артериях небольшого калибра оно доходит до 60% и длится от нескольких минут до нескольких часов. Растяжение сосуда формируется тремя физиологическими явлениями: тонусом гладкой мускулатуры, эластичностью сосудистой стенки и пульсовой волной. Не утомляя читателя ссылками на многочисленные исследования, отметим только, что динамика растяжения стенки играет если не основную, то весьма важную роль в поддержании целого ряда полезных функций, а именно сократительной способности ее мышечных клеток, препятствует их избыточному размножению, а также контролирует апоптоз в эндотелии и продукцию компонентов внеклеточного матрикса. При наличии нарушенной динамики растяжения стенки все происходит наоборот: гладкомышечные клетки начинают бесконтрольно размножаться, в результате чего сосудистая стенка утолщается, а просвет сосуда уменьшается. Эндотелий подвергается усиленному апоптозу, что приводит к значительному ослаблению его регуляторной роли в организме. В целом действие циклической нагрузки на эндотелий изучено слабо. В частности, известно несколько доказанных фактов:

- качество и скорость восстановления цитоскелета эндотелиальной клетки, который постоянно изнашивается;
- проницаемость сосудистой стенки для различных веществ;
- баланс про- и антиоксидантов, синтезируемых в стенке сосуда.

Все эти процессы жестко контролируются механикой пульсовой волны.

Датчиками растяжения сосудистой стенки являются преимущественно структуры цитоскелета составляющих ее клеток, а также места контактов клетки с соседними клетками и внеклеточным матриксом. Известны ионные каналы, которые открываются только в ответ на растяжение клеточной мембраны. Они блокируются гадолинием – металлом из группы лантаноидов. Он применяется в медицине пока в качестве основы синтетических контрастных веществ при магнитно-резонансной томографии, например для диагностики синдрома незавершенного остеогенеза височной кости у пациентов с жалобами на тугоухость. В качестве блокатора механочувствительных ионных каналов гадолиний используется только в экспериментальной фармакологии. Аналогичное свойство обнаружено у доксорубина – цитостатика, известного еще с конца 60-х годов. Есть попытки использовать его каналоблокирующее действие для лечения контрактуры Дюшенна, поскольку ее основу составляют как раз аномалии в работе каналов, реагирующих на растяжение. Пока эти работы ограничены рамками эксперимента.

Известно, что отдельные клетки соединяются в ткань при помощи межклеточных контактов,



а также контактов между клетками и межклеточным матриксом. Эти контакты в последние годы представляют все больший интерес для исследователей, в первую очередь как мишень для новых лекарств, поскольку, как оказалось, клеточные контакты играют весьма важную роль в патогенезе почти всех заболеваний человека. Установлено, что движение тока крови воспринимается как межклеточными контактами, так и контактами клетки с межклеточным матриксом. Среди белков, обеспечивающих межклеточные контакты в эндотелии, в качестве механосенсоров работают VE-кадгерин, PECAM1 и рецептор к эндотелиальному сосудистому фактору роста, объединенные в единый комплекс. Первые два компонента пока не стали мишенями для лекарств. Последний используется для этой цели несколькими фармацевтическими компаниями в разработке противораковых средств. Некоторые из них пока проходят клинические испытания (ленватиниб, мотезаниб), а пазопаниб, разрешенный для лечения рака почки в 2009 г., и регофатиниб, разрешенный для лечения колоректального рака в 2012 г., уже используются в онкологической практике. В восприятии сердечных сокращений эндотелием сосудов основную роль играют интегрины – сложные белковые комплексы, которые соединяют клетку с внеклеточным матриксом. Их структура в общем уже определена. Один конец интегринового комплекса (внеклеточный сегмент) впаян в межклеточное вещество, другой (внутриклеточный) – находится в цитоплазме и соединяется с цитоскелетом клетки. Поэтому любое внешнее механическое воздействие передается через интегрины внутрь клетки, а все напряжения, возникающие в цитоскелете, через эту же систему транспортируются наружу.

Интегрины вошли в число мишеней для создания новых лекарств относительно недавно. Пока дошли до стадии клинического использования препараты, воздействующие на интегрины тромбоцитов. Тирофибан (продукт компании Merck Sharp and Dohme) и эптифибатид (SheringPlough) блокируют один из тромбоцитарных интегринов и уже используются в клинической практике как антиагреганты. Таким же эффектом обладает и абциксимаб, созданный Janssen Biologics BV, представляющий собой моноклональные антитела к тромбоцитарному интегину α IIb β 3. В 2004 г. фирма Merck запатентовала блокатор интегринов EMD 409915, предназначенный для лечения фиброза печени и созданный на основе пропионовой кислоты. Однако складывается впечатление, что до клинических испытаний он так и не дошел.

Важность клеточных контактов связана с наличием различных ферментов и сигнальных молекул, располагающихся рядом с ними. В первую очередь это касается множества различных протеинкиназ. В зоне клеточных контактов обитают киназы фокальной адгезии и Src-киназы, откры-

тие которых принесло авторам Нобелевскую премию 1989 г. Их работа, на первый взгляд, кажется примитивной и совершенно незаметной: они занимаются тем, что присоединяют остаток фосфорной кислоты к какой-нибудь доступной аминокислоте в молекуле белка. Однако после такого фосфорилирования свойства белка существенно меняются, что приводит к нарушению физиологии клетки. В частности, излишняя активация протеинкиназ, проявляющаяся в фосфорилировании всех попавшихся под руку белков, имеет место при опухолевом росте. Способностью ингибировать киназы фокальной адгезии в настоящее время объясняют свойство ягод и листьев тутового дерева тормозить образование атеросклеротических бляшек, ограничивать ожирение и развитие диабета 2-го типа.

Ведущие фирмы мира работают над созданием лекарственных средств, избирательно и доказательно блокирующих ту или иную протеинкиназу, и все эти лекарства в основном предназначены для лечения злокачественных новообразований. Pfizer сообщила в 2009 г. об обнадеживающих результатах применения препарата PF00562271, представляющего собой ингибитор киназы фокальной адгезии, в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, головы и шеи, а также предстательной железы. Как указано на сайте Национального института здоровья (США), первая фаза клинических испытаний препарата, начавшаяся в 2008 г., закончилась в марте 2013 г. Однако, не дожидаясь результатов, фирма охладела к PF00562271 еще в конце 2011 г., переместив его в группу мало-перспективных проектов. Несколько более надежным делом оказалось создание ингибиторов Src-киназ. Продукт фирмы AstraZeneca AZD 0530 (саракатиниб) дошел до 2-й фазы клинических испытаний, которые продолжаются и по настоящее время у пациентов, страдающих раком молочной железы.

Подытоживая сказанное, следует обратить внимание на три доказанных в настоящее время факта:

- первый – изменение активности киназ, находящихся в зоне клеточных контактов, приводит к опухолевому росту;
- второй – ингибиторы этих же киназ угнетают опухолевый рост;
- третий – активность этих самых киназ контролируется сердечными сокращениями.

Вывод напрашивается сам собой: внезапные и длительные изменения механики сердца, например те, что связаны с переживанием выраженного и длительного психоэмоционального раздражения, должны индуцировать опухолевый рост.

Таким образом, важнейшая роль гидродинамических сил, возникающих внутри кровеносных



сосудов, в инициации и развитии наиболее актуальных современных заболеваний человека имеет достаточно убедительную доказательную базу.

Механотрансдукция в других органах и системах

Адекватное восприятие внешних и внутренних механических сил, как это сейчас представляется в науке, составляет основу развития и функционирования любого многоклеточного организма. Существуют специальные механосенсорные системы, такие как слуховой, вестибулярный анализаторы или тактильная рецепция. Имеются также и неспецифические, которые воспринимают мышечную тягу, механические эффекты ритмических движений (ходьба, бег), вибрацию тканей, индуцируемую голосом. Одно прикосновение руки может содержать в себе больше информации, чем тысяча слов, причем той информации, которая служит основой для проявления поведенческих реакций. В контексте обсуждаемой темы вопрос может звучать так: весь человек пульсирует в ритме сокращающегося сердца, или влияние сердечных сокращений распространяется только на сосудистую систему?

Особенно острая дискуссия в свое время развернулась по вопросу, пульсирует ли человеческий мозг в такт сердечному ритму, если он находится в замкнутой черепной коробке. Видный советский нейрохирург Б.Н. Клоссовский в своей книге «Циркуляция крови в мозгу» 1951 г. выпуска целую главу (глава 12) посвятил этой теме. Что касается открытой черепной коробки, — здесь вопроса не было: еще древние хирурги видели пульсацию мозга. В книге приводится большое количество хитроумных экспериментов, авторы которых пытались решить этот вопрос. И, как это нередко бывает в науке, примерно половина исследователей пришли к выводу, что мозг в закрытой черепной коробке пульсирует. Вторая половина пришла к противоположному выводу: не пульсирует. Сам Клоссовский склонился к тому, что мозг в закрытой черепной коробке не пульсирует, и представил этому выводу теоретическое обоснование: якобы мозговое кровообращение устроено так, чтобы в мозге не было пульсовых перепадов давления, ибо это вредно для его функции.

Этот вопрос раз и навсегда разрешила магнитно-резонансная томография в середине 80-х годов прошлого столетия. Пульсация ликвора в закрытой черепной коробке, связанная с сердечными сокращениями, была доказана работами D. Finberg, S. Mark (1987) и D. Greitz et al. (1992). A S. ElSankari et al. (2013) из Университета Св. Луки в Брюсселе установили, что синхронизация колебаний давления цереброспинальной жидкости и сердечных сокращений нарушается у больных множественным склерозом, что предложили в качестве теста для его диагностики. S. Bottan et al. (2012) из Швейцарии определили

пульсовое давление спинномозговой жидкости, которое, по их данным, составляет 0,4 мм рт. ст.; по данным других авторов — от 0,5 до 3 мм рт. ст. (Heiss J. et al., 1999).

Есть и другие исследования, которые выявляют различные пульсации интракраниального происхождения, но они не связаны с сердцебиением, их природа на сегодняшний день неизвестна. Эти данные сегодня выходят за рамки научного понимания, но с удовольствием используются для обоснования своих взглядов сторонниками криносиакральной терапии. Последователи этого вида мануальной терапии утверждают, что череп человека в норме пульсирует с частотой 6–10 циклов в минуту, причем подготовленные остеопаты определяют эти циклы пальпаторно. Амплитуда движений в швах составляет около 0,5 мм. Эти ритмы передаются всему телу человека и определяют состояние его здоровья. Пока научного обоснования этим идеям нет, но сеанс подобного лечения в Москве стоит около 2000 руб.

Аналогичная дискуссия шла по отношению к движению лимфы. В 30–40-х годах прошлого столетия было опубликовано много исследований, доказывавших, что и лимфа, и тканевая жидкость пульсируют в такт с пульсацией кровеносных сосудов. Автором одной из таких работ был Альфред Блелок, которого считают основателем кардиохирургии за разработку метода лечения тетрады Фалло. В 1997 г. появилась работа норвежских исследователей (Onizuka M. et al., 1997), которые определили ритм пульсации лимфатических сосудов, и оказалось, что он совершенно не совпадает с сердечными сокращениями. Современные исследователи остановились на мнении, что пульсация рядом лежащих артерий является одним из основных движителей лимфотока, что все-таки обуславливает определенную синхронизацию движения лимфы с сердцебиением.

В настоящее время существуют технологии, позволяющие непосредственно наблюдать пульсацию лимфатических сосудов, причем даже небольшого диаметра. Речь идет о методе инфракрасной флуоресценции с использованием индоцианина зеленого (флуоресцентный краситель), который можно вводить в любой участок человеческого тела, включая глаз и внутренние органы, после чего наблюдать лимфоток из этого региона [8, 11]. Технология включена в роботизированный хирургический комплекс да Винчи для точного и безопасного определения опухолей через визуализацию их кровеносной сосудистой сети в ходе оперативного вмешательства.

Таким образом, связь движения двух основных жидкостей человеческого тела (лимфы и ликвора) с сердцебиением считается установленной, хотя особенности явлений механотрансдукции и в ЦНС, и в лимфатических сосудах изучены значительно меньше, чем в артериях. Доказано наличие протеина G на поверхности эндотелия



лимфатических сосудов, который может выступать в качестве рецептора, воспринимающего скорость и другие характеристики тока лимфы. На сегодняшний день об этих процессах и о том, как можно на них повлиять, фактически ничего не известно. Хотя, как и в кровеносных сосудах, эндотелий лимфатических сосудов тоже активно синтезирует оксид азота, и этим определяется их тонус. Ну а синтез оксида азота эндотелиоцитами, как указывалось выше, контролируется гидромеханикой потока крови или лимфы.

Долгое время оставался неясным вопрос: пульсирует ли интерстициальная жидкость в соответствии с сокращениями сердца? В любом учебнике физиологии написано, что пульсовое давление падает по мере удаления от сердца, а в капиллярах оно вообще отсутствует, что якобы необходимо для осуществления эффективного обмена веществ через капиллярную стенку. Однако в последние годы исследователи пришли к выводу, что движение крови по сосудам не подчиняется законам классической физики, кровь, как это установлено современными исследованиями, течет не сплошным потоком, а порциями или квантами. Об этом можно, например, прочесть [12]. Кроме того, в зависимости от диаметра сосуда меняется и вязкость крови, и гематокрит. В этих условиях, полагают, давление в капиллярах не может быть постоянным и должно быть связано с фазой сердечного цикла.

Об этом же говорит и выдающийся американский физиолог А. Гайтон в своем классическом учебнике «Медицинская физиология» (перевод с англ. под ред. В.И. Кобрина, 2008): непрерывного тока крови, а значит, и постоянного давления в капилляре нет. Но колебания давления в капилляре, по его мнению, связаны не с сердечными сокращениями, а с тем, что капилляры периодически открываются и закрываются. В любом случае получается, что колебания давления в капиллярах и, соответственно, пульсация интерстициальной жидкости должны иметь место. Долгое время методы измерения капиллярного давления были весьма грубыми (например при помощи микропипеток), чтобы показать его изменения в течение такого короткого промежутка, как сердечный цикл. Однако даже микропипетки показывали пульсацию давления в легочных капиллярах. Еще один пример: стоит только несколько увеличиться пульсовому давлению в аорте, как это происходит при недостаточности аортального клапана, так сразу пульсация капилляров становится видимой невооруженным глазом (общеизвестный симптом Квинке). В принципе можно считать, что этой дискуссии положили конец работы группы российских лазерных физиков из Сибирского отделения РАН [4]. На специально разработанной прецизионной лазерной установке измерена скорость движения эритроцитов по капиллярам. Установлено, что их скорость изменяется соответственно фазам

сердечного цикла. Если рассмотреть этот вопрос подробнее, похожие выводы можно найти в книге «Механика кровообращения», изданной в Нью-Йорке еще в 1978 г. (К. Каро et al.). Очень интересная работа была опубликована в *Microvascular Research* (ноябрьский номер 1994 г.). J. Lee et al. (1996) провели оригинальный эксперимент. Одну из передних конечностей козы перфузировали пульсирующим и неппульсирующим потоком крови. Оказалось, что 3 ч кровотока без пульсаций достаточно для того, чтобы в мышцах начались расстройства микроциркуляции. Подобные эксперименты проводились и у людей, но об этом – в следующем разделе.

С пульсациями интерстициальной жидкости связан еще один пример внесосудистой механотрансдукции – патогенез остеопороза. Заболевание, как известно, проявляется переломами костей различной локализации (почти четверть всех переломов составляют переломы шейки бедра). Оно, как оказалось, обусловлено ограниченной способностью остеоцитов и остеобластов реагировать на ток жидкости по костным каналцам (DelaineSmith R. et al., 2013). Оказалось, что ток жидкости, воспринимаемый клеточными ресничками (наличие которых на поверхности клеток костной ткани уже доказано), обеспечивает способность клеток всасывать ионы кальция. Поглотив ионы кальция, остеоцит выделяет во внешнюю среду большое количество различных сигнальных молекул, в первую очередь тот же оксид азота, что и клетки эндотелия. Эти сигналы обеспечивают баланс между работой остеобластов по созданию новой костной ткани и ее разрушением остеокластами. Ток жидкости по каналцам костной ткани возбуждается механическими нагрузками, гравитацией и ритмическими изменениями давления интерстициальной жидкости, которое в свою очередь связано с сердечными сокращениями. Поэтому распад костной ткани активизируется у лежачих больных, лишенных мышечных нагрузок, и у космонавтов в условиях длительного пребывания в невесомости. Были даже предложения использовать для активизации этого механизма у космонавтов низкочастотную вибрацию, но результаты разочаровали. Известно, что адекватная пульсация среды необходима для эффективного выращивания искусственной костной ткани.

Были и попытки использовать в лечении остеопороза лекарства, воздействующие на систему механотрансдукции. В конце 90-х XX – начале XXI века активно исследовались возможности искусственно синтезированных для этой цели пептидов, связывающихся с интегринами остеокластов. Обоснование их использования было следующим. Если в системе передачи механических колебаний, снимаемых с потока жидкости в костных каналцах, имеется сбой, который приводит к активизации остеокластов с их разрушительной деятельностью, то почему бы не прервать этот



процесс, например на уровне контакта остеокласта с межклеточным матриксом. Для этого было синтезировано специальное вещество пептидной природы (рабочее название SC 56631), которое связывалось с интегринами остеокластов и тем самым выключало их из этой патологической цепочки. Первоначальные результаты были обнадеживающими, но начиная с 2001 г. информацию об этом проекте обнаружить не удастся. Были и другие разработки: L000845704 (Merck), SB 2730005 для лечения остеопороза, которые пока проходят клинические испытания. Ближе всех к регистрации оказался препарат фирмы Merck ингибитор катепсина К. Катепсин К – лизосомная пептидаза, которая в избытке производится остеокластами. Разработчики планировали обратиться за регистрацией препарата в середине 2013 г., но состоялось ли это обращение, информации нет.

Еще два примера механотрансдукции, которые в будущем должны прийти в клиническую практику.

Первый: трепетание предсердий связывают с нарушением работы ионных мембранных каналов, чувствительных к механическому растяжению. В настоящее время найден эффективный ингибитор этих каналов – вещество пептидной природы из яда тарантула. Название вещества – GsMTx4. С ним связывают надежды на существенное продвижение вперед в лечении различных видов аритмий, сердечной недостаточности, мышечной дистрофии Дюшенна, ряда заболеваний ЦНС, связанных с нарушением функции глиальных клеток (Bauman C. et al., 2007).

Второй: эпителиальные клетки почечных протоков содержат микроворсинки, которые реагируют на ток мочи. Движение мочи является важным фактором формообразования в почечной ткани. Микроворсинка состоит из нескольких белковых молекул, среди которых есть и полицистин I. Если случается мутация гена, кодирующего этот белок, то ворсинка перестает снимать показания с движущейся жидкости. В результате эпителиоцит теряет способность синхронизировать трансмембранный поток ионов кальция со скоростью тока жидкости мимо клетки. Результатом этого информационного сбоя является потеря контроля над размножением эпителиальных клеток, и даже не столько за размножением, сколько за приданием этим размножающимся клеткам правильной трехмерной структуры. Результатом является поликистоз почек. Отдельные исследователи считают, что механизм управления просветом сосуда в зависимости от интенсивности кровотока и механизм управления просветом почечного протока в зависимости от интенсивности тока мочи практически одинаковы (Du Z., et al., 2004). В настоящее время еще нет лекарственных средств, использующих в качестве мишени эти белки, хотя в июньском номере журнала Nature Genetics за 2013 г. группа исследователей из Йельского университета (США) еще раз под-

черкнула, что воздействие на реснички, по всей вероятности, должно стать самым эффективным направлением медикаментозного лечения поликистоза почек.

Наконец, как полагают Н. Langevin et al. (2001), механизм действия акупунктуры следует объяснять не столько мистическим взаимодействием энергий Инь и Янь, сколько нарушением передачи механических сигналов, возбуждаемых сокращающимся сердцем, с внеклеточного матрикса на группу клеток в зоне введения иглы.

Подлинная роль механических явлений в регуляции физиологических функций и, что еще более важно, в принуждении клеток создавать структуры правильной формы до сих пор не ясна. Известно, что основными формообразующими факторами для скелета являются гравитация и тяга сокращающихся мышц. Сокращения сердца контролируют формообразование в сердечно-сосудистой системе. Механика дыхания контролирует морфогенез легочной ткани, движение мочи – морфогенез в почках. Восприятие механических колебаний внешней среды в виде звука, прикосновения, а также анализ вестибулярных раздражений, восприятие которых основано на механике волосковых клеток лабиринта, обеспечивают создание нейронных сетей, пронизывающих все структуры ЦНС, что также можно считать одним из вариантов формообразования.

Эти и другие факты, подчеркивающие первостепенную роль механических явлений в формообразовании, позволили исследователям выдвинуть гипотезу, что опухолевый рост является результатом дисгармонии действующих на ткань механических факторов. Это ни в коей мере не противоречит современным представлениям о генетике опухолевого роста, поскольку наличие гена не обязательно сопровождается его фенотипическим проявлением, которое тесно связано с нарушениями в системе механотрансдукции.

Ответ на вопрос, почему биологические объекты являются механочувствительными, в общих чертах получен: потому что изменения пространственного положения любой биологической молекулы, имеющей, как правило, большие размеры, является важным сигналом, который запускает целый каскад дальнейших биохимических реакций. Поэтому нарушениями механотрансдукции обусловлен целый ряд совершенно, казалось бы, не связанных между собой заболеваний.

Таким образом, вся внутренняя среда человеческого организма представляет собой поле взаимодействия разнообразных механических сил, среди которых основную роль играют сердечные сокращения. Баланс этих сил является основой здоровья и долголетия.

Продолжение в следующем номере



Оголошено імена лауреатів Нобелівської премії в галузі фізіології та медицини 2014 р.

Нобелівський комітет при Каролінському медичному інституті ухвалив рішення про присудження цьогорічної премії в галузі фізіології та медицини. Ними стали британсько-американський дослідник Джон О'Кіф (John O'Keefe) і норвезька подружня пара, Едвард і Май-Брітт Мозер (Edvard Moser, May-Britt Moser). Нобелівська премія цим ученим присуджена за відкриття існування в головному мозку системи глобального позиціонування, «внутрішньої GPS», яка робить можливою орієнтацію в просторі.

Результати, отримані О'Кіфом і подружжям Мозер, дають відповіді на три основні питання, над якими століттями билися філософи та вчені: яким чином ми дізнаємося, де ми опинилися? Як знаходимо шлях від одного місця до іншого? І нарешті, як так виходить, що ми можемо відразу згадати дорогу, якщо вже хоча б раз нею йшли? Іншими словами, як мозок створює карту навколишнього простору і як саме ми орієнтуємося в складному довкіллі?

Джон О'Кіф і «клітини місцезнаходження»

Автор відкриття першого компонента системи «внутрішньої GPS», Джон О'Кіф ще наприкінці 60-х років минулого сторіччя почав проводити нейрофізіологічні експерименти на щурах, спрямувавши їх на вивчення того, як саме мозок контролює поведінку. Записуючи сигнали, що надходять від нервових клітин, розташованих у пов'язаній з пам'яттю ділянці мозку – гіпокампі, професор звернув увагу на те, що для кожної конкретної частини приміщення, де бігають щурі, активується певний пул клітин.

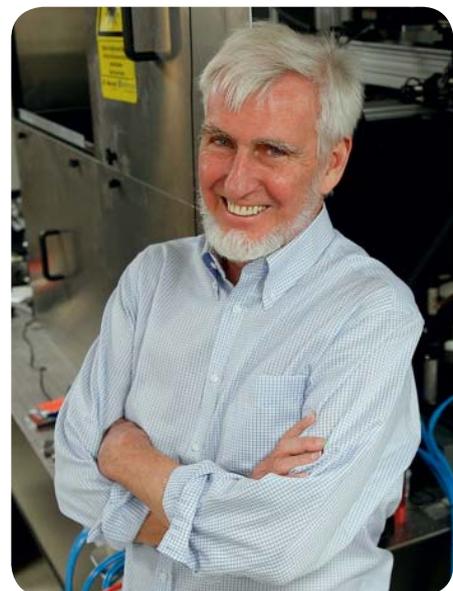
У 1971 р. ученому вдалося довести, що така реакція не пов'язана просто з візуальними враженнями – «клітини місцезнаходження», що активуються, є ключовими пунктами вибудованої мозком вну-

трішньої карти місцевості. Дж. О'Кіф припустив, що гіпокамп за допомогою таких «клітин місцезнаходження», які автоматично збуджуються при потраплянні індивідуума в різні знайомі і незнайомі місця, генерує безліч таких карт. При цьому пам'ять про вже «картований» (знайомий) навколишній простір зберігається в гіпокампі у закодованому вигляді, як комбінація специфічних реакцій «клітин місцезнаходження».

Подружжя Мозер і «решітчасті клітини»

Понад три десятиліття пізніше, 2005 р. подружжям Мозер було винайдено другий ключовий компонент «внутрішньої GPS». Вони фіксували

Джон О'Кіф народився 1939 р. в Нью-Йорку (США) і має подвійне британсько-американське громадянство. Він отримав докторський ступінь з психофізіології 1967 р. в Університеті МакГілла (Канада). Після того переїхав до Великобританії і почав працювати в Університетському коледжі Лондона, де 1987 р. став професором когнітивної неврології. Сьогодні Дж. О'Кіф очолює Sainsbury Wellcome Centre in Neural Circuits and Behaviour в Університетському коледжі Лондона.



**Май-Брітт Мозер**

народилася 1963 р. в м. Фоснаваг, Норвегія. Разом зі своїм майбутнім чоловіком Едвардом вона вивчала психологію в Університеті Осло. У 1995 р. отримала ступінь з нейрофізіології, а 2000 р. стала професором неврології в Норвезькому університеті науки і технологій у Тронхеймі, де в даний час очолює Центр неврологічних обчислень.

Едвард Мозер

народився 1962 р. в м. Олесунн, Норвегія. Як і його дружина, в 1995 р. він отримав ступінь з нейрофізіології в Університеті Осло. Згодом учений розпочав свою діяльність у Норвезькому університеті



науки і технологій в Тронхеймі і в 1998 р. став професором. Нині Е. Мозер очолює Інститут системної неврології Кавлі в Тронхеймі.

зв'язки в гіпокампі щурів, що виникають під час переміщення тварин по кімнаті, і виявили сплеск активності в прилеглий частині мозку, енторинальній корі. Специфічні нервові клітини в цій ділянці активувалися, якщо щурі опинялися у вузлових точках на місцевості, що утворюють шестикутну решітку. Кожна з клітин реагувала на потрапляння щура в певну комірку решітки унікальним чином.

Усі разом ці «решітчасті клітини», як з'ясували Едвард і Май-Брітт Мозер, утворюють в енторинальній корі систему координат, що забезпечує просторову навігацію. А в сукупності з іншими клітинами цієї ділянки мозку, які розпізнають напрямок розташування голови і межі приміщення, «решітчасті клітини» і відкриті Дж. О'Кіфом «клітини місцезнаходження» в гіпокампі утворюють єдину мережу, що являє собою всеосяжну систему глобального позиціонування в мозку.

Зрушення парадигми

Новими даними з вивчення головного мозку за допомогою методів магнітно-резонансної томографії, а також результатами досліджень, про-

ведених під час нейрохірургічних операцій, підтверджено факт існування «решітчастих клітин» і «клітин місцезнаходження» у людини. Крім того, дослідження показали, що втрата здатності до просторової орієнтації на ранніх стадіях хвороби Альцгеймера пов'язана з ураженням саме енторинальної кори і гіпокампа. У Нобелівському комітеті підкреслюють, що праці Едварда та Май-Брітт Мозер, а також Джона О'Кіфа допомагають зрозуміти біологічний механізм, що лежить в основі цього процесу.

Пояснюючи свій вибір, експерти Нобелівського комітету зазначають: «Відкриття системи позиціонування в головному мозку означало зрушення парадигми, переворот в усвідомленні того, як саме групи спеціалізованих клітин спільно, в ансамблі керують функціями вищої нервової діяльності. Це відкрило нові горизонти в розумінні інших когнітивних процесів, таких як пам'ять, мислення і планування майбутніх дій».

За матеріалами: medportal.ru

Підготувала Марина Малей



Начато первое в мире клиническое испытание лекарственного средства, улучшающего настроение

Университеты Мельбурна и Квинсленда проводят первое в мире клиническое исследование лекарственного средства, улучшающего настроение человека. Таблетка состоит из пяти природных добавок. Известно, что примерно две трети людей не реагируют на препараты первой линии антидепрессантов. Таблетка должна решить эту проблему. Среди компонентов нового средства можно найти S-аденозилметионин, 5-гидрокситриптофан (предшественник серотонина), фолиевую кислоту, цинк. Также добавляют вещества, упрощающие усвоение основных компонентов. Эта смесь по составу не является антидепрессантом. Это совершенно отдельная формула, которую можно будет распространять без рецепта. В отличие от антидепрессантов, новое средство не нацелено на какую-то определенную мишень. Оно воздействует на целый набор нейробиологических процессов. В итоге задействовано несколько нейротрансмиттеров и химических путей в мозге. При этом ω -3, как и цинк, снимают воспаление, поскольку существует гипотеза, что именно оно вызывает депрессию. Таким образом, ученые надеются получить новый, более эффективный безрецептурный препарат, однако об отмене антидепрессантов речь пока не идет.

Витамин С может снизить неблагоприятное воздействие курения при беременности

Половина курящих женщин не отказывается от этой пагубной привычки во время беременности, что негативно сказывается на развитии легких плода из-за внутриутробного воздействия продуктов табака. Учеными США было подтверждено, что прием витамина С во время беременности улучшает функцию дыхания у новорожденных и уменьшает проявления бронхообструкции в течение первого года жизни. Исследование проводилось в трех медицинских центрах на северо-западе США с марта 2007 по январь 2011 г. Для участия набирались женщины на сроках беременности не более 22 нед, которые выкуривали по меньшей мере одну сигарету в течение суток и отказались от попыток прекратить курение. Они получали витамин С в дозе 500 мг/сут или плацебо. Небольшая группа некурящих женщин вошла в контрольную группу. Дородовое наблюдение проводили по обычной схеме. После рождения ребенка у спящих новорожденных оценивали функцию легких в первые 72 ч жизни по данным спирометрии. Через год выполняли обследование у детей женщин из двух групп курения, а признаки бронхиальной обструкции в течение 12 мес оценивали у всех

новорожденных по опроснику. Результаты спирометрии у детей, матери которых курили и получали витамин С, были ближе к таковым у детей от некурящих. По сравнению с новорожденными курящих матерей группы плацебо у них были лучше эластические характеристики легких и поток на выдохе. Частота эпизодов бронхообструкции у детей некурящих матерей составила 27%, у детей курящих матерей, получавших витамин С, – 21% и у детей курящих матерей группы плацебо – 40%. При оценке функции легких в возрасте 12 мес результаты в случае приема плацебо были хуже, чем при профилактическом приеме витамина С. Авторы пришли к выводу, что прием витамина С курящими женщинами во время беременности понижал неблагоприятное воздействие табачных продуктов на развитие дыхательной системы плода.

Для лечения бесплодия будут применять белок спермы

Канадские ученые успешно синтезировали белок спермы, стимулирующий развитие человеческого эмбриона в естественных условиях при оплодотворении. Результаты исследования, опубликованные в журнале *The FASEB Journal*, могут помочь повысить шансы на нормальное развитие эмбриона при лечении бесплодия. Получив незрелые яйцеклетки от женщин, страдавших бесплодием, научная группа из Исследовательского института при детской больнице Монреаля довела их до зрелого состояния в лаборатории. Затем исследователи ввели в яйцеклетки молекулы РНК (транскрипты), кодирующие белок спермы PAWP, и изучили происходящие при этом процессы. Аналогичная процедура была проведена с яйцеклетками мышей. В другие донорские яйцеклетки был введен ингибитор белка PAWP вместе со сперматозоидом. Как показали результаты экспериментов, при введении в яйцеклетку сперматозоида вместе с ингибитором белка PAWP (данная процедура имитирует процедуру ИКСИ – метод лечения бесплодия, при котором внутрь яйцеклетки вводится сперматозоид) процесс оплодотворения подавляется. Как отмечают авторы статьи, впервые было доказано, что белки спермы весьма чувствительны к ингибирующим факторам среды. «Основываясь на полученных нами данных, ученые смогут полностью определить сигнальный путь, инициирующий эмбриональное развитие, а врачи смогут усовершенствовать методы лечения бесплодия, от которого страдают 10-15% пар в мире», – выразил уверенность главный автор исследования профессор Махмуд Аараби (Mahmoud Aarabi).

Искусственные подсластители могут способствовать нарушению толерантности организма к глюкозе

Результаты экспериментов израильских ученых показали, что сахарозаменители негативно влияют на состав и функции кишечной микрофлоры. Авторы исследования предположили, что с широким распространением искусственных подсластителей связана эпидемия ожирения и диабета во многих странах мира. Искусственные подсластители, рекомендуемые в качестве альтернативы натуральному сахару для профилактики диабета, могут, наоборот, способствовать нарушению толерантности к глюкозе и развитию нарушения обмена веществ, ведущего к диабету. Свои выводы ученые Института Вейцмана (Weizmann Institute of Science) сделали на основании результатов экспериментов на мышах. Животным давали воду либо содержащую обычный сахар, либо один из наиболее популярных подсластителей – аспартам, сукралозу или сахарин. Через 11 нед такого питания у мышей, получавших сахарозаменители, был зафиксирован скачкообразный рост уровня сахара в крови после начала потребления глюкозосодержащей пищи. Это означает развитие нарушения толерантности к глюкозе и является

первым шагом на пути к диабету. Пристальное изучение влияния подсластителей на кишечную микрофлору животных показало, что в ее составе и функциях произошли глобальные изменения, аналогичные тем, которые ранее были отмечены как связанные с ожирением и диабетом. Аналогичный эффект был получен и в ходе небольшого эксперимента на группе здоровых людей, ранее не употреблявших в пищу продукты или напитки, содержащие сахарозаменители. После недели такой диеты у большинства участников так же, как и у мышей, начала развиваться непереносимость глюкозы, а также специфическим образом меняться состав кишечной микрофлоры. Несмотря на необходимость дальнейших исследований в этом направлении, в свете уже полученных результатов авторы обращают внимание на то, что, вероятно, следует пересмотреть существующую практику добавления искусственных подсластителей в широкий спектр напитков и продуктов питания, а также с большей осторожностью включать эти вещества в рекомендации по снижению веса и профилактике диабета

Материал подготовлен порталом
МЕДФАРМКОННЕКТ:
<http://medpharmconnect.com/News/>

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України»
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університетом МОЗ України

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», яка відбудеться **27-28 листопада 2014 р.** у Харківському національному медичному університеті за адресою: м. Харків, просп. Леніна, 4, корпус Б.

Захід внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій на 2014 р., затвердженого МОЗ і НАМН України.

Пріоритетні програмні питання:

- вплив вікового фактора на формування та характер перебігу ендокринної патології;
- сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації хворих дитячого, підлітково-

вого, репродуктивного та похилого віку з ендокринною патологією;

- удосконалення медичної допомоги пацієнтам з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей, структури та перебігу ендокринопатій.

Публікацію матеріалів у збірнику (тез, статей і доповідей) буде здійснено безкоштовно.

Контактна інформація:

- e-mail: org@ipep.com.ua
- тел.: (057) 700-45-39 – оргкомітет;
- тел/факс: (057) 700-45-38;
- 067-576-20-04, 067-571-86-00 – Козаков Олександр Вікторович;
- 050-838-13-05 – Ільїна Ірина Михайлівна.

Оргкомітет



Тактика ведения пациентов с хламидийной инфекцией: лабораторные аспекты диагностики*



О.В. РЫКОВА, руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

Одним из успешных путей улучшения репродуктивного здоровья населения является качественная и своевременная диагностика репродуктивно значимых инфекций. Одним из самых распространенных инфекционных возбудителей, играющих важную роль в репродуктивном здоровье, является *Chlamidia trachomatis*. В статье представлены лабораторные критерии постановки диагноза и контроля эффективности лечения хламидийной инфекции согласно руководству Международного союза по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем (*International Union against Sexually Transmitted Infections*).

Ключевые слова: *Chlamydia trachomatis*, цервицит, уретрит, инфекции, бесплодие, эпидидимит, неонатальная пневмония.

Репродуктивное здоровье человека включает много составляющих. Инфекции репродуктивного тракта, в т.ч. инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), являются одним из наиболее важных компонентов этого комплексного понятия. ИППП представляют серьезную угрозу общественному здоровью как в связи с возможными осложнениями, так и вследствие повышения риска передачи ВИЧ. Одним из успешных путей улучшения репродуктивного здоровья населения является качественная и своевременная диагностика репродуктивно значимых инфекций. Своевременная этиологическая диагностика служит основанием для раннего начала этиотропной терапии, а также информирования пациентов об особенностях распространения заболевания, последствиях для обоих половых партнеров, а при беременности — о возможном инфицировании плода и новорожденного.

Одним из наиболее распространенных инфекционных возбудителей, играющих важную роль в репродуктивном здоровье, является *Chlamidia trachomatis*. В данной публикации мы остановимся на разделе рекомендаций по диагностике хламидийной инфекции (*European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections*) в соответствии с действующим руководством Международного союза по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем (*International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI, 2010*). С учетом того, что лабораторная диагностика является одной из основных составляющих в постановке этиологического диагноза, в статье представлена информация о современных диагностических тестах, рекомендованных вышеуказанным руководством для установления диагноза и контроля эффективности лечения.

*Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A., Boag F., van der Meijden W.I. European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections, 2010. *Int J STD AIDS*. 2010, Nov; 21(11): 729-37.

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



Хламидийные инфекции, передающиеся половым путем

Хламидии представляют собой группу облигатных внутриклеточных паразитов, близких к грамотрицательным бактериям, утративших способность синтезировать АТФ, ГТФ и ряд других ферментных систем, что и определяет их внутриклеточный рост. Относятся к семейству *Chlamydiaceae* и согласно новой классификации разделены на два рода: *Chlamydia* и *Chlamydophila*. Род *Chlamydia* включает виды *Ch. trachomatis*, *Chlamydia muridarum* и *Chlamydia suis*. Различные штаммы *Ch. trachomatis* способны вызывать трахому, заболевания урогенитального тракта, некоторые формы артрита, конъюнктивит и пневмонию у новорожденных. Род *Chlamydophila* составляют виды *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila pecorum*, *Chlamydophila abortus*, *Chlamydophila caviae* и *Chlamydophila felis*.

Ch. trachomatis является наиболее распространенным в мире возбудителем бактериальных ИППП, особенно среди людей молодого возраста. Известны три серовара и 15 биоваров *Ch. trachomatis*, в частности трахомальный, урогенитальный, а также биовар, вызывающий венерическую лимфогранулему. Чаще всего хламидиоз передается при прямом половом контакте, дети могут инфицироваться при прохождении по родовым путям. Уровень заражения при прямом сексуальном контакте превышает 75%. Таким образом, уведомление партнера и своевременное лечение крайне важны для контроля за распространением данной инфекции.

У женщин *Ch. trachomatis* вызывает цервициты, уретриты, посткоитальные кровотечения, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), проктиты. Учитывая высокую частоту (до 90%) бессимптомных форм инфекции, можно говорить об отсутствии своевременной диагностики и лечения таких пациенток. Вследствие этого процесс приобретает хроническое течение и развиваются осложнения (сальпингиты, эндометриты, спаечный процесс в маточных трубах, внематочная беременность). Приблизительно в 10% случаев инфицирования *Ch. trachomatis* возникают ВЗОМТ. В руководстве отмечается, что ВЗОМТ, развивающиеся как осложнение хламидийной инфекции, чаще приводят к бесплодию (уровень доказательности [УД] III), нежели в случае инфицирования *Neisseria gonorrhoeae*. Это определяет необходимость исключения заражения *Ch. trachomatis* не только при ярких клинических проявлениях, но и у всех пациенток с бесплодием.

У мужчин *Ch. trachomatis* вызывает негонококковые уретриты, эпидидимиты, проктиты. Кли-

ническая картина характеризуется выделениями из мочеиспускательного канала, жжением при мочеиспускании, раздражением головки полового члена, клиникой проктита. Бессимптомные формы встречаются реже чем у женщин и составляют до 50% всех случаев, что определяет необходимость исключения данной инфекции не только при наличии выраженной клиники заболевания, но и во всех случаях бесплодия.

У новорожденных инфицирование *Ch. trachomatis* может произойти при прохождении по родовым путям и привести к развитию клиники конъюнктивита и/или пневмонии в первые недели жизни.

К осложнениям хламидийной инфекции, вызванной *Ch. trachomatis*, также относятся офтальмологические заболевания (трахома, конъюнктивиты), венерическая лимфогранулема (клиника уретрита с гнойным паховым лимфаденитом), синдром Рейтера (триада: уретрит, конъюнктивит, артрит), проктиты, проктоколиты; более редко встречаются поражения конъюнктивы, верхних дыхательных путей, эндокардиты, перигепатит (синдром Фитц-Хью – Куртиса).

Поскольку *Ch. trachomatis* является одним из возбудителей ИППП, в руководстве отмечается необходимость исключения других представителей данной группы репродуктивно значимых инфекций, в первую очередь *Mycoplasma genitalium*, а также *Treponema pallidum*, *N. gonorrhoeae*, ВИЧ и т.п. Это важно для определения схемы терапии, длительности применения антибиотиков (в случае выявления *M. genitalium* показано увеличение длительности их приема). Кроме того, следует обязательно исключить инфицирование вирусом гепатита В.

Лабораторная диагностика

Для обнаружения *Ch. trachomatis* как этиологического фактора используются методы:

- прямого выявления возбудителей с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), культивирования на культуре клеток, прямой иммунофлуоресценции;
- непрямого выявления возбудителей: определения серологических маркеров (антител – иммуноглобулинов [Ig] A, IgM, IgG).

МАНК для идентификации *Ch. trachomatis* (наиболее распространенный вариант – ПЦР) признан наиболее чувствительным и специфичным методом выявления возбудителя, позволяющим поставить этиологический диагноз и назначить этиотропное лечение. Поэтому он показан для использования в рутинной практике (УД I, степень рекомендаций [СР] А). В руководстве отмечены некоторые ограничения данного метода

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



при диагностике венерической лимфогранулемы и наличии так называемого шведского варианта *Ch. trachomatis*.

Учитывая, что *Ch. trachomatis* относится к безусловным патогенам, достоверным анализом для постановки этиологического диагноза является ПЦР с выдачей результата в качественном формате. Для обеспечения эффективности выявления возбудителя методом ПЦР следует особое внимание обращать на выбор биологического материала для исследования и на соблюдение правил подготовки к взятию материала.

В руководстве указано, что для первичного тестирования на *Ch. trachomatis* необходимо проводить исследование следующих видов биологического материала:

- у мужчин: первая порция утренней мочи. Это наиболее оптимальный и рекомендованный для диагностики биологический материал для исследования с диагностической чувствительностью 85-95% (УД I, СР А);
- у женщин: вагинальный соскоб, в т.ч. самостоятельно взятый (УД I, СР А). Анализ первой порции мочи имеет более низкую, чем у мужчин, диагностическую чувствительность – примерно 80-90%. Исследование первой порции мочи у женщин следует выполнять в ситуациях, когда сложно сделать забор из влагалища и шейки матки (например у беременных), при клинике цистита, в т.ч. хронического.

Кроме первой порции утренней мочи и урогенитального материала, *Ch. trachomatis* выявляют в материале из конъюнктивы, ротоглотки, прямой кишки, в образцах спермы, секрета простаты. Выбор каждого из этих локусов для исследования определяется клинической симптоматикой и характером поражения.

Конъюнктивальные и орофарингеальные материалы обладают высокой диагностической значимостью и чувствительностью для идентификации *Ch. trachomatis* методом ПЦР (УД II). Около 10% образцов спермы содержат ингибиторы прохождения амплификации нуклеиновых кислот, что может привести к ложноотрицательным результатам. Имеется хорошая корреляция между определением хламидий в сперме и первой порции мочи, поэтому исследование спермы не рекомендуется для первичного тестирования. В отношении исследования материала из прямой кишки (актуально при наличии клиники проктита) существуют определенные ограничения ввиду более низкой специфичности (< 95%). Поэтому в таких случаях необходимо проводить подтверждающие тесты (особенно при положительных результатах у гомосексуалистов), в част-

ности генотипирование для исключения венерической лимфогранулемы (УД II, СР В).

Известно, что диагностические возможности выявления возбудителя с помощью МАНК зависят от уровня бактериальной нагрузки и наличия ингибиторов прохождения реакции амплификации, что может повлиять на результаты тестирования. В отношении урогенитального материала у женщин в руководстве отмечено, что бактериальная нагрузка в течение менструального цикла нарастает. Так, на 3-й неделе наблюдается максимальный уровень ингибиторов прохождения реакции амплификации нуклеиновых кислот. Поэтому в соответствии с рекомендациями IUSTI обследование женщин наиболее оптимально проводить на 4-й неделе после первого дня последних месячных. Изучение чувствительности тестирования мочи у беременных показало, что уровень ингибиторов прохождения амплификации у них аналогичен таковому у женщин на 3-й неделе менструального цикла, что отражает гормональный уровень беременности.

Высокой диагностической чувствительностью и специфичностью методов молекулярной диагностики (ПЦР-исследований) объясняется отсутствие необходимости в проведении подтверждающих тестов в случае получения положительного результата на хламидийную инфекцию (УД II, СР В).

Серологические исследования для диагностики *Ch. trachomatis* наиболее значимы при инвазивных формах заболевания, так как только в данных ситуациях происходит достаточная продукция антител. В руководстве отмечается целый ряд факторов, которые необходимо учитывать при выборе серологических методов выявления данного возбудителя:

- на сегодняшний день нет достоверных данных о длительности персистенции антител, их уровнях при неосложненном течении цервицитов и уретритов, что значительно ограничивает использование данного метода в диагностике восходящей инфекции, а также в установлении причин бесплодия;
- в случае венерической лимфогранулемы высокие титры IgG и/или IgA могут считаться значимыми для постановки диагноза, поэтому этот тест рекомендован для использования;
- определение уровня IgM имеет высокую диагностическую значимость в диагностике неонатальных пневмоний.

При неосложненных формах хламидийной инфекции диагностическая достоверность прямых методов выявления возбудителя значительно выше таковой, чем при серологических исследованиях. Именно поэтому определение уровней

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



антител рекомендовано при инвазивных формах заболевания (венерическая лимфогранулема, неонатальная пневмония). Вместе с тем следует учитывать, что получение адекватного материала для прямых методов тестирования является проблематичным (УД I, СР А).

Для контроля эффективности проведенного лечения наиболее эффективно использовать МАНК. Однако в руководстве отмечается, что с помощью данного метода можно выявлять не только живые, но и погибшие микроорганизмы. В связи с этим контроль эффективности терапии может быть осуществлен только через 4-6 нед после окончания приема препаратов. Получение положительного результата в более ранние сроки (до 4 нед) может оказаться ложноположительным.

Выводы

Одним из самых распространенных возбудителей инфекций, играющих важную роль в репродуктивном здоровье, является *Ch. trachomatis*. С учетом высокой распространенности (до 90% у женщин и более 50% у мужчин) бессимптомных форм хламидийной инфекции своевременная ее диагностика является залогом эффективного лечения и предотвращения осложнений, в первую очередь бесплодия. Основные рекомендации относительно тактики ведения пациентов с данной ИППП (European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections, IUSTI, 2010) таковы:

- для диагностики и контроля эффективности лечения рекомендовано использовать МАНК, в т.ч. ПЦР-метод (СР А);
- для первичного скрининга необходимо исследовать у мужчин первую порцию утренней мочи (диагностическая чувствительность 85-95%), у женщин – материал из влагалища (в т.ч. самостоятельно взятый). Исследование первой порции мочи у женщин имеет только 80-90% чувствительности и может быть выполнено в определенных клинических ситуациях (СР А);
- подтверждение положительных результатов диагностики *Ch. trachomatis* не требуется (СР В);
- определение серологических маркеров наиболее эффективно в выявлении таких инвазивных форм заболевания, как венерическая лимфогранулема и неонатальная пневмония (СР А);

- контроль эффективности лечения следует проводить через 4-6 нед после его завершения для исключения возможности получения ложноположительных результатов при использовании МАНК;
- для определения объема и длительности терапии необходимо исключить наличие других возбудителей ИППП, в первую очередь *M. genitalium* (СР С);
- в группах высокого риска данного заболевания беременные должны быть обследованы на наличие *Ch. trachomatis* и при положительном результате пролечены (СР В).

Тактика ведення пацієнтів з хламідійною інфекцією: лабораторні аспекти діагностики

О.В. Рикова

Одним з успішних шляхів поліпшення репродуктивного здоров'я населення є якісна та своєчасна діагностика репродуктивно значущих інфекцій. Одним із найбільш поширених інфекційних збудників, що відіграють важливу роль у репродуктивному здоров'ї, є *Chlamydia trachomatis*. У статті представлені лабораторні критерії встановлення діагнозу та контролю ефективності лікування хламідійної інфекції згідно з керівництвом Міжнародного союзу з боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом (International Union against Sexually Transmitted Infections).

Ключові слова: *Chlamydia trachomatis*, цервіцит, уретрит, інфекції, безпліддя, епідидиміт, неонатальна пневмонія.

Clinical management of patients with chlamydial infection: laboratory aspects of diagnosis

O.V. Rykova

One of the most successful ways to improve the reproductive health of the population is high-quality and timely diagnosis of reproductive infections. One of the most common infectious agents that play an important role in reproductive health is *Chlamydia trachomatis*. This paper presents the laboratory criteria of diagnosis and monitoring the effectiveness of treatment of chlamydial infection according to recommendations of the International Union against Sexually Transmitted Infections.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*, cervicitis, urethritis, infections, infertility, epididymitis, neonatal pneumonia.

□

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

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 – 400 грн

на півріччя – 200 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