

Редакционная коллегия



Бигер Давид

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

Воробьева Людмила Ивановна

д.м.н., профессор, заведующая отделом онкологии Института
экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии НАН Украины
им. Р.Е. Кавецкого

Гнатко Елена Петровна

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

Гомель Виктор

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

Дубоссарская Зинаида Михайловна

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

Ефименко Анатолий Федорович

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

Жилка Надежда Яковлевна

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

Калюжная Лидия Денисовна

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

Кузнецов Валерий Николаевич

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

Лившиц Людмила Аврамовна

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

Маньковский Борис Никитич

д.м.н., профессор, заместитель директора
Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии

Мегведева Ирина Ивановна

к.м.н., президент Всеукраинской ассоциации специалистов
по прикладной эстетике

Мегведь Владимир Исаакович

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

Поворознюк Владислав Владимирович

д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии
опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины,
директор Украинского научно-медицинского центра остеопороза

Смоланко Иван Иванович

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

Сопко Наталья Ивановна

д.м.н., научный директор клиники «Исида»

Татарчук Татьяна Феофановна

д.м.н., профессор, заведующая отделом эндокринной патологии Института
педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Фернандес Эрвэ

профессор медицинского факультета (Universite Paris-Sud), руководитель отделения
гинекологии и гинекологической амбулаторной хирургии, госпиталь Антуан Беклер,
президент Общества гинекологической и тазовой хирургии, Франция

Шулько Елизавета Евгеньевна

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

Учредитель

ООО «Видавничий дім
«Здоров'я України»

Генеральный директор

Игорь Иванченко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Издатель

ООО «Здоровье Украины
XXI столетие»

Директор

Татьяна Артюнина
t.artunina@health-ua.com

Шеф-редактор

Анна Ракоед
rakoed@health-ua.com

Научный консультант

Наталья Сопко

Ответственный секретарь

Светлана Недогибченко

Медицинский редактор

Олег Цуприков

Литературный редактор

Алла Яворская

Дизайн/верстка

Елена Ткач

Начальник отдела рекламы

Евгений Афанасьев

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки

(044) 223-31-96 (98)
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 30.03.07
Заказ № 30/03
Печать – ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.

За достоверность фактов, цитат, имен,
географических названий и иных сведений
отвечают авторы. Статьи с пометкой *** публи-
куются на правах рекламы. Ответственность
за содержание рекламных материалов несет
рекламодатель. Перепечатка материалов
допускается только с разрешения редакции.

Рукописи не возвращаются и не рецензи-
руются.

Адрес редакции:

03049, г. Киев,
ул. Богдановская, 10, офис 20
тел./факс: (044) 246-34-66
246-34-98



Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему

Международная научно-практическая конференция под таким названием состоялась 23 февраля 2007 г. в Киеве. К началу этого мероприятия, генеральным спонсором которого выступила авторитетная фармацевтическая компания «Солвей Фармацевтикалз ГмбХ», в просторном зале столичного театра оперетты практически не оставалось свободных мест, что свидетельствует о высоком интересе к этой, казалось бы, давно известной и достаточно хорошо изученной медико-социальной проблеме со стороны отечественных акушеров-гинекологов. И это не удивительно, ведь приняв участие в работе конференции, наши специалисты имели возможность получить от ведущих ученых Украины, Польши и России информацию о наиболее современных научных достижениях в изучении патогенеза привычного невынашивания беременности и подходах к его профилактике. Представляем вниманию читателей обзор докладов, прозвучавших в рамках этого авторитетного форума.

Открыла работу конференции д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Светлана Жук, которая выступила с докладом, посвященным современным взглядам на проблему привычного невынашивания беременности.



— В настоящее время под невынашиванием беременности понимают ее прерывание до развития жизнеспособного плода, то есть в срок до 20–21 нед. На такие более ранние сроки отечественные акушеры-гинекологи перешли совсем недавно, и это означает, что теперь перед нами стоит сложная задача выхаживания большего количества младенцев, появившихся на свет с весом от 500 г. Именно поэтому сегодня как никогда остро стоит вопрос сохранения беременности на ранних сроках (до 12 нед), когда она чаще всего прерывается, а значит — профилактики позднего невынашивания и преждевременных родов. Привычное невынашивание беременности — это самопроизвольное прерывание трех и более беременностей подряд. На сегодняшний день прерывание беременности в сроки до 12 нед рассматривается как ранний самопроизвольный выкидыш; с 13 до 21 нед — как поздний самопроизвольный выкидыш; с 22 до 36 нед — как преждевременные роды. Риск невынашивания последующей беременности напрямую зависит от количества предыдущих выкидышей. Частота невынашивания после первого самопроизвольного аборта составляет 23%, после двух — 29%, после 3 — 55%. К сожалению, частота прерывания

беременности в Украине остается достаточно высокой и составляет от 15 до 23% всех зарегистрированных беременностей; при этом около 50% выкидышей приходится на долю привычного невынашивания. По данным Министерства здравоохранения Украины, в 2006 г. в нашей стране было зарегистрировано 15 573 случая прерывавшейся беременности; 92,03% из них произошло в сроки до 12 нед, поэтому ранние сроки беременности сегодня являются предметом пристального внимания акушеров-гинекологов.

Такая высокая частота прерывания беременности в Украине обусловлена неблагоприятными социальными и экологическими факторами, ухудшением здоровья женщин, а также психологическими проблемами, в частности страхом потерять беременность, неготовностью к усыновлению и желанием иметь собственного ребенка.

Как правило, прерывание первой беременности происходит быстро и неуправляемо, и врачи практически не могут на это влиять, потому что в большинстве случаев женщина поступает в акушерский стационар с абортом в ходу или с уже произошедшим абортом. После выписки из стационара женщина с впервые произошедшим выкидышем должна обязательно пройти полноценное комплексное обследование вне беременности на предмет выявления причин невынашивания.

Причины невынашивания беременности чрезвычайно многогранны. К достаточно хорошо изученной группе причин невынашивания беременности относятся инфекции, передающиеся половым путем, частота выявления которых растет с каждым годом. Внутритрубно инфицирование плода является одной из причин антенатальной, интранатальной и постнатальной гибели плода и обуславливает значительный процент случаев прерывания беременности как на ранних, так и на более поздних сроках. Кроме того, частая причина невынашивания беременности — наличие у плода генетических и хромосомных аномалий. К привычному невынашиванию беременности могут приводить и различные эндокринные проблемы, в частности такие дисгормональные нарушения, как неполноценность лютеиновой фазы (НЛФ), гиперандрогения, гиперпролактинемия, гипо- и гипертиреоз и др. В настоящее время установлена роль в генезе привычного невынашивания аутоиммунных и тромбофилических нарушений, которые зачастую возникают на фоне уже существующей эндокринной, инфекционной, а также экстрагенитальной патологии.

Вместе с тем около 50% случаев причин привычного невынашивания беременности установить не удастся (так называемое идиопатическое привычное невынашивание). При обследовании таких женщин получают нормальные результаты, но последующая беременность снова прерывается. Многолетняя кропотливая работа ученых и клиницистов позволила сформулировать



Президиум конференции

иммунную теорию привычного невынашивания беременности. При физиологическом течении беременности, которое, по сути, является результатом нейро-эндокринно-иммунного баланса, несмотря на наличие у плода чужеродных для организма матери отцовских антигенов, вследствие сложной перестройки ее иммунная система не распознает их, и, следовательно, отторжение плода не происходит. Согласно современным представлениям, ключевым фактором в этом процессе является так называемый прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ). В случае каких-либо нарушений перестройки иммунной системы матери плод рассматривается организмом как чужеродный, и беременность прерывается.

В настоящее время в Украине все более актуальным становится вопрос профилактики невынашивания беременности у женщин, у которых она наступила на фоне применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Сегодня программы ВРТ стали относительно доступными для граждан нашей страны, действует соответствующая государственная программа. Именно поэтому акушеры-гинекологи должны знать об особенностях течения беременности у пациенток после ВРТ. К этим особенностям относятся:

- высокая частота невынашивания (30-44%);
- ранние сроки развития НЛФ (одна из главных причин невынашивания в I триместре);
- высокая частота преждевременных родов — от 19 до 37%;
- превалирование иммунологических механизмов прерывания беременности;
- длительный стресс;
- характерные изменения коагулограммы с развитием тромбофилических состояний.

Установлена интересная зависимость повышения риска выкидышей от стресса. Длительный или острый стресс приводит к повышению концентрации кортикотропин-рилизинг гормона, что, в свою очередь, способствует увеличению содержания в сыворотке крови адренотропного гормона и кортизола. Это способствует снижению уровней гонадотропин-рилизинг гормона, фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ). Непосредственный механизм развития стресс-индуцированного аборта заключается в обусловленном уменьшении концентрации эндогенного прогестерона снижении уровня ПИБФ, что приводит

к активизации абортотропных цитокинов, преобладанию Т-хелперов 1-го типа (Th1) над Т-хелперами 2-го типа (Th2) и отторжению плода.

Тактика ведения беременных с невынашиванием зависит прежде всего от его патогенетических факторов. После установления ведущего фактора, ответственного за невынашивание беременности у конкретной пациентки, проводится его обязательная коррекция в условиях стационара. С этой целью применяется гестагенная, а при необходимости — и эстрогенная гормональная терапия, осуществляется коррекция гиперандрогении, используются седативные средства и спазмолитики. У женщин с аутоиммунными и иммунными причинами невынашивания применяются инъекции человеческого иммуноглобулина, при наличии тромбофилии — проводится антикоагулянтная терапия под контролем показателей состояния системы гемостаза.

Контроль эффективности проводимого лечения осуществляют на основании динамики клинических симптомов (устранение болевых ощущений, повышенного тонуса матки), данных функциональных тестов. Особенно информативным методом является кольпоцитологическое исследование. Дело в том, что по уровню гормонов в сыворотке крови нельзя судить об эффективности гормональной терапии, так как некоторые гестагенные препараты (в частности дидрогестерон) не влияют на уровень эндогенного прогестерона. Хороший метод контроля эффективности проводимой терапии — ультразвуковая диагностика с оценкой в динамике состояния матки, ее тонуса и шейки матки, особенно при наличии у пациентки истмикоцервикальной недостаточности. Достаточно новым методом диагностики, который, безусловно, получит широкое распространение в Украине, является использование быстрых тестов с целью определения риска патологической беременности (угрозы прерывания и внематочной беременности) на основании качественного определения двух изоформ хорионического гонадотропина (ХГ) в моче. Они основаны на том, что при физиологической беременности содержание интактного ХГ составляет 90% от общего количества ХГ, а модифицированного — около 10%. При внематочной беременности почти весь ХГ представлен интактной изоформой, а содержание модифицированного — очень низкое (около 1%). Проведя такой тест, можно предположить наличие угрозы прерывания беременности еще до появления клинических симптомов этого состояния.



Таким образом, проблема невынашивания беременности требует очень пристального внимания акушеров-гинекологов Украины. Пациентки с невынашиванием беременности, особенно с привычным, нуждаются в патогенетической терапии, в том числе и гестагенной. Лечение невынашивания беременности должно начинаться как можно раньше — с того момента, когда устанавливаются причины этой патологии. Предупреждая прерывание беременности на ранних сроках, врачи осуществляют профилактику как позднего невынашивания, так и преждевременных родов и дают женщине возможность не только выносить беременность, но и родить здорового ребенка.

Д.м.н., руководитель отдела здоровья беременных департамента перинатологии, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского университета Лодзи (Польша) Ярослав Калинка ознакомил участников конференции с современными данными о роли иммунологических факторов и ПИБФ в развитии угрожающего аборта, а также о собственном клиническом опыте использования препарата Дуфастон (дидрогестерон).



— Угрожающий аборт — это прерывание беременности на сроке до 22 нед, которое клинически проявляется наличием кровянистых выделений или кровотечения из влагалища и/или сокращением матки при закрытой шейке матки. Для акушеров-гинекологов очень важно знать, какие терапевтические вмешательства могут способствовать успешному сохранению беременности у женщин с угрозой ее прерывания. Для этого прежде всего нужно ответить на вопрос о механизме положительного воздействия прогестагенов при угрожающем аборте, а также о том, существуют ли убедительные экспериментальные и клинические данные в отношении эффективности использования прогестерона и его влияния на исходы беременности.

В 2003 г. в базе данных Кокрановской библиотеки был опубликован метаанализ (Oates-Whithead, 2003), который проводился с целью оценки влияния использования прогестерона на частоту невынашивания беременности в различных клинических состояниях. Однако не было предусмотрено отдельного анализа использования прогестерона при угрожающем аборте.

Опубликованный через год в British Medical Journal метаанализ A. Sotiriadis и соавт. (2004) показал отсутствие убедительных данных в пользу использования прогестерона для предотвращения угрожающего аборта. Но действительно ли гестагенные препараты, нашедшие столь широкое применение в практике акушеров-гинекологов, не оказывают значимого терапевтического воздействия?

Возможно, ответ на этот вопрос кроется в неудовлетворительном дизайне исследований, включенных в данный метаанализ. Так, в них использовались разные виды прогестагенов, различные дозы и пути введения препаратов. Кроме того, отличались критерии включения пациенток в эти исследования, в некоторых из них прогестерон начинали использовать до того как было подтверждено

наличие сердечной деятельности у плода. Метаанализ включал очень мало исследований, и отсутствовали рандомизированные контролируемые исследования.

Очевидно, это могло повлиять на полученные статистические результаты, поскольку известно, что примерно в половине случаев раннего прерывания беременности оно обусловлено наличием у плода генетических дефектов, несовместимых с возможностью дальнейшего развития.

Так эффективно ли использование прогестерона в случае угрожающего аборта? Как известно, во многом угроза прерывания беременности обусловлена иммунологическими причинами, которые, в свою очередь, могут быть тесно связаны с уровнем эндогенного прогестерона в организме женщины. Согласно современной теории, антигены плода могут быть распознаны материнской иммунной системой уже на 2-3-й день после оплодотворения, а совсем полное развитие данная иммунологическая реакция получает к 15-16-му дню беременности. Понимание клиницистами этого факта оказывает значительное влияние на подходы к ведению женщин с привычным невынашиванием, так как свидетельствует о необходимости очень раннего начала терапевтического воздействия на иммунологические процессы, происходящие в организме беременной.

В настоящее время ученым известно три основных способа отторжения плода: воздействие симметричных цитотоксических антител, реакция, опосредованная Т-хелперами 1-го типа (Th1), и деструкция эмбриона натуральными киллерами (NK). Симметричные антитела с помощью Fab-фрагмента связываются с антигенами плода, активируя сложный каскад цитотоксических и фагоцитарных реакций, что ведет к отторжению эмбриона. Развитие выкидыша наступает и при смещении баланса Th1/Th2 в сторону преобладания Th1, медиаторами которого выступают такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухолей α (α -ФНО) и интерферон γ (γ -ИФН). Th1 оказывают прямой цитотоксический эффект на клетки эмбриона и, кроме того, путем активации системы коагуляции приводят к формированию внутрисосудистых тромбов и нарушению кровоснабжения плода, а затем и к его закономерной гибели. Цитокиновая активация NK-клеток обуславливает их трансформацию в так называемые лимфокин-активированные клетки (ЛАК), обладающие способностью разрушать клетки трофобласта. NK-клетки не экспрессируют рецепторы Т-хелперов и характеризуются так называемой базальной реактивностью, то есть могут уничтожать чужеродные для организма клетки очень быстро, без предварительной сенсилизации к ним. Цитотоксический эффект NK-клеток может наблюдаться уже через 4 ч после контакта с антигеном. В цитоплазме NK-клеток содержатся гранулы с протеиназами, которые путем перфорации мембран чужеродных клеток попадают внутрь их и индуцируют апоптоз.

Каковы же иммунологические механизмы сохранения нормальной беременности и защиты эмбриона? Они имеют противоположный механизм отторжения эмбриона характер. Образуются асимметрические блокирующие антитела, не обладающие высоким сродством к антигенам плода, которые блокируют их структуру антигенов и не вызывают активации цитотоксических реакций. Кроме того, при нормальном течении беременности



преобладают Th2-опосредованные клеточные реакции, что определяет отсутствие условий, необходимых для конверсии НК-клеток в ЛАК. Таким образом, цитотоксические реакции, направленные на разрушение трофобласта, не запускаются.

При беременности эндогенный прогестерон оказывает существенное влияние на описанные иммунологические процессы посредством иммуносупрессивного действия, а также обладает рядом других важных биологических эффектов: способствует созреванию эндометрия и формированию благоприятной среды для имплантации эмбриона, увеличивает кровоснабжение эндометрия, ингибирует активность миометрия и простагландинов, снижает экспрессию окситоциновых рецепторов. Основным механизмом сохранения беременности на ранних сроках является иммуносупрессия. На сегодня существует достаточно свидетельств о роли эндогенного прогестерона в предотвращении реакции отторжения плода. Теория Вегманна (Wegmann) гласит, что «физиологическая беременность зависит от преобладания Th2 цитокинов». Эти цитокины (ИЛ-4; 5; 10; 15) являются противовоспалительными, нецитотоксическими. Они способствуют развитию трофобласта, контролируют ангиогенез, повышают продукцию ХГ, а также осуществляют иммуносупрессию. Th1-цитокины (α -ФНО, ИЛ-2, ИЛ-12) — воспалительные, цитотоксичные цитокины, способные разрушать клетки трофобласта, активировать каскад коагуляции и стимулировать деятельность НК. Эндогенный прогестерон может подавлять продукцию Th1 цитокинов и, следовательно, смещать баланс Th1/Th2 в сторону преобладания Th2. При условии достаточного количества эндогенного прогестерона материнские лимфоциты синтезируют белок с низкой молекулярной массой — ПИБФ, концентрация которого нарастает с увеличением срока гестации, а ее снижение может приводить к прерыванию беременности. Биологические функции ПИБФ являются защитными для плода. Этот фактор смещает баланс цитокинов в сторону превалирования Th2, увеличивает продукцию В-лимфоцитами асимметричных блокирующих антител, помогающих скрыть антигены плода от материнской иммунной системы, ингибирует коагуляцию а также снижает активность НК и блокирует их конверсию в ЛАК. Механизм ингибирования ПИБФ-цитотоксичности НК реализуется посредством блокирования их дегрануляции и высвобождения белков-перфоринов, а также подавления продукции γ -ИФН и α -ФНО. Кроме того, ПИБФ ингибирует высвобождение арахидоновой кислоты, снижая тем самым продукцию простагландинов. Благодаря всем этим эффектам он предотвращает деструкцию клеток эмбриона, и, возможно, является своеобразным «ключом» к его выживанию.

Экспериментальные исследования *in vitro* показали, что лимфоциты имеют рецепторы к эндогенному прогестерону, а на фоне дефицита ПИБФ происходит ингибирование образования асимметричных блокирующих антител. Эти данные могут служить теоретическими предпосылками к использованию прогестагенов для запуска иммуносупрессивных механизмов сохранения беременности. Более того, в ходе экспериментальных лабораторных исследований было продемонстрировано, что на фоне блокирования рецепторов эндогенного прогестерона и применения анти-ПИБФ агентов развитие жизнеспособного плода становится невозможным и происходит выкидыш.

В 2004 г. было проведено первое клиническое исследование, результаты которого показали постоянное увеличение концентрации ПИБФ в моче беременных, вплоть до 37-й недели беременности и ее снижение на более поздних сроках. Другое исследование, проведенное годом позже, установило наличие позитивной корреляции между низким уровнем ПИБФ в ходе беременности и риском невынашивания. Так, если этот фактор определяли, частота невынашивания беременности составляла 17,6%, а если не выявляли — 28,5%. Таким образом, информация о содержании ПИБФ в моче на ранних сроках беременности (3-5 нед) может дать представление о ее прогнозе.

Из вышеизложенного следует, что одним из наиболее интересных методов терапевтического воздействия при угрожающем аборте является использование дидрогестерона — изомера прогестерона, обладающего высоким сродством к прогестероновым рецепторам. Дидрогестерон схож с эндогенным прогестероном по оказываемому фармакологическому действию, а к его преимуществам можно отнести высокую скорость абсорции, предсказуемую биодоступность, возможность перорального приема, избирательный прогестагенный эффект, отсутствие андрогенного и эстрогенного эффектов, а также высокий профиль безопасности по отношению к организму матери и плода.

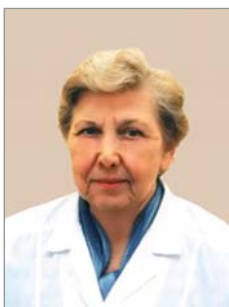
Как показали наши собственные экспериментальные исследования, дидрогестерон увеличивает продукцию ПИБФ, снижает количество Th1-цитокинов и стимулирует синтез Th2-цитокинов. В экспериментальных моделях на мышах также была продемонстрирована взаимосвязь между стрессовым состоянием и частотой выкидышей. У животных, подвергавшихся воздействию стрессорных факторов, отмечался более низкий по сравнению с контрольной группой уровень эндогенного прогестерона и ПИБФ. При этом интересно, что применение дидрогестерона нивелировало отрицательный эффект стресса на частоту выкидыша. В 2005 г. совместно с венгерскими коллегами нами было проведено клиническое исследование, целью которого было сравнение концентраций эндогенного прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови и ПИБФ в моче у 27 пациенток с угрожающим абортом и женщин с нормальным течением беременности, а также изучение влияния приема дидрогестерона на исход беременности. Сроки беременности у женщин обеих групп составляли от 6 до 12 нед; характеристики участниц исследования были однородны. Критериями исключения служило наличие многоплодной беременности, различных хронических заболеваний, анатомических аномалий половых органов, а также сведения об использовании других препаратов прогестерона. Пациентки с угрожающим абортом применяли 30-40 мг дидрогестерона в сутки в течение 10 дней; женщины контрольной группы не получали никакой терапии. Всем участницам до включения в исследование и после его завершения проводили трансвагинальное УЗИ, определение концентраций эндогенного прогестерона и эстрогенов в сыворотке крови и концентрации ПИБФ в моче (методом ELISA). Как свидетельствовал анализ полученных результатов, исходный уровень ПИБФ в моче у пациенток с угрожающим абортом был значительно ниже, чем у здоровых беременных, а после лечения дидрогестероном он существенно повысился. Таким образом, значимое



повышение продукции ПИБФ на фоне приема пациентками с угрожающим абортom дидрогестерона может свидетельствовать в пользу возможности повышения вероятности сохранения беременности.

Какие же результаты были получены в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных применению дидрогестерона при угрожающем абортe? Еще в 2001 г. были опубликованы данные проспективного РКИ, 86 участниц которого принимали дидрогестерон, а 60 — просто соблюдали постельный режим. У всех пациенток был диагностирован угрожающий аборт; сроки беременности составляли от 2,5 до 6 нед. Терапию начинали при появлении кровянистых выделений из половых путей и продолжали в течение еще 1 нед после их прекращения. Как показали результаты исследования, количество выкидышей в группе пациенток, принимавших дидрогестерон, было достоверно меньшим, чем в контрольной группе (17,4 и 25,1% соответственно). Результаты РКИ, опубликованного в 2005 г., являются еще более впечатляющими. В нем принимали участие пациентки с угрожающим абортom и сроком беременности до 13 нед; 80 женщин принимали дидрогестерон, 74 — составили контрольную группу. Анализ полученных данных показал статистически достоверное снижение частоты выкидышей на фоне приема дидрогестерона: она составила лишь 4,1%, в то время как в контрольной группе — 13,8% ($p=0,037$). Таким образом, теоретические, экспериментальные данные и результаты приведенных РКИ свидетельствуют в пользу необходимости применения гестагенов на ранних сроках беременности, и принятие решения об их назначении, безусловно, остается за врачом. Вместе с тем очевидна необходимость проведения достаточно большого количества новых РКИ с однородным дизайном, на основе которых в будущем ученые получили бы возможность провести качественный и детальный метаанализ.

Д.м.н., профессор, руководитель отделения терапии и профилактики невынашивания беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН РФ, заслуженный деятель науки РФ Вера Сидельникова, которая благодаря современным технологиям дистанционной передачи информации (телемост) принимала интерактивное участие в работе конференции, рассказала ее участникам о современных представлениях о роли гормональных аспектов в проблеме невынашивания беременности.



— Частота встречаемости привычного невынашивания беременности, под которым понимают наличие у женщины трех и больше выкидышей, в популяции составляет 2%. Если же в качестве привычного выкидыша рассматривать два и более, распространенность этой патологии возрастает до 5%. Следует отметить, что в настоящее время большинство исследователей, занимающихся проблемой привычной потери беременности, сходятся во мнении, что пациенток с двумя однотипными выкидышами в анамнезе уже можно отнести к группе привычного невынашивания, так как частота потери последующей,

третьей беременности у них практически не отличается от частоты потери четвертой и последующих беременностей. Такие пациентки обязательно должны быть тщательно обследованы вне беременности. Причины привычного невынашивания беременности могут быть очень разными, но при условии детального обследования пациентки вне беременности, по нашим данным, они остаются неясными лишь у 10% женщин. Можно выделить 6 основных групп этиологических факторов, приводящих к привычному невынашиванию беременности:

- генетические нарушения, которые наследуются от родителей или возникают *de novo* (чаще всего транслокации или (реже) инверсии хромосом);
- эндокринные нарушения (первичная НЛФ, гиперандрогения, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, заболевания щитовидной железы и др.), которые ведут к формированию НЛФ;
- инфекционные заболевания, чаще обуславливающие прерывание беременности на более поздних сроках;
- иммунные причины невынашивания (ауто- и аллоиммунные);
- тромбофилические нарушения (наследственные и приобретенные);
- патология матки (пороки развития, внутриматочные синехии, истмико-цервикальная недостаточность).

Весьма часто у женщин с привычным невынашиванием беременности отмечается сочетание нескольких указанных причин. На разных сроках беременности существуют свои критические периоды, для которых характерны различные этиологические факторы развития привычного невынашивания. Знание этих периодов позволяет практическому врачу с достаточно высокой долей вероятности заподозрить наличие той или иной патологии.

Прерывание беременности до 5-6 нед чаще всего обусловлено генетическими и иммунологическими нарушениями: аномалиями кариотипа эмбриона, степенью совместимости антигенов родителей по системе гистосовместимости (HLA), индивидуальным повышением в организме матери уровня NK и провоспалительных цитокинов. Прерывание беременности на сроке 7-9 нед в основном связано с гормональными нарушениями: НЛФ любого генеза, гиперандрогенией (надпочечниковой, яичниковой, смешанной), сенсibilизацией к гормонам (появление антител к ХГ, прогестерону). По нашим данным, около 10% женщин с привычной потерей беременности имеют антитела к эндогенному прогестерону. Следовательно, назначение им прогестерона не может играть роль в сохранении беременности, и у данной категории больных целесообразно предпочесть применение аналогов прогестерона, в частности дидрогестерона. При прерывании беременности в 10-16 нед на первый план выступают такие причины, как различные аутоиммунные нарушения, в том числе — антифосфолипидный синдром, а также тромбофилические нарушения иного генеза (наследственная тромбофилия, избыток гомоцистеина и др.). За прерывание беременности после 16 нед чаще всего ответственны такие патологические процессы, как инфекция, истмико-цервикальная недостаточность, тромбофилические нарушения, которые ведут к развитию плацентарной недостаточности и тяжелым осложнениям беременности (отслойке плаценты, задержке внутриутробного развития плода, гестозам и др.).



Особого внимания заслуживает рассмотрение собственно гормональных аспектов привычного невынашивания беременности. Следует отметить, что гормональные нарушения очень часто сопряжены с бесплодием как первичным, так и вторичным. Причины НЛФ при гормональных нарушениях могут быть разными, а значит, и подход к лечению НЛФ также должен различаться. Причинами НЛФ может быть гиперсекреция ЛГ, гипосекреция ФСГ, гипоестрогения, гиперандрогения. Но нужно помнить, что НЛФ может быть связана и с поражением рецепторного аппарата эндометрия, при котором он не воспринимает тот нормальный уровень гормонов, которые продуцируют яичники. НЛФ формируется и у женщин, у которых есть хронический эндометрит, сопровождающийся высоким уровнем провоспалительных цитокинов.

На наш взгляд, наиболее частой причиной формирования НЛФ у женщин с привычной потерей беременности является гипосекреция ФСГ и гипоестрогения на этапе выбора доминантного фолликула. В результате этого происходит неполноценное развитие фолликула. Беременность может наступить, но вследствие незначительного количества гранулезных клеток образуется неполноценное желтое тело и снижается продукция прогестерона. У женщины с такими нарушениями отмечается высокий уровень ЛГ, низкий уровень ФСГ, гипоестрогения на этапе выбора доминантного фолликула, и формируется либо невынашивание беременности, либо бесплодие эндокринного генеза. Подходы к терапии при этом будут совершенно отличны от таковых при поражении рецепторного аппарата эндометрия.

При НЛФ, обусловленной поражением рецепторного аппарата эндометрия, по данным УЗИ выявляют тонкий эндометрий, его слоистость отсутствует, определяется изменение маточного кровотока. При этом уровень гормонов в крови находится в пределах нормы. По данным тестов функциональной диагностики определяется НЛФ. Результаты исследования необходимы для того, чтобы окончательно подтвердить или опровергнуть наличие у пациентки поражения рецепторного аппарата эндометрия.

Причиной формирования НЛФ может быть также избыток андрогенов. При нормальном количестве андрогенов они играют очень важную роль в развитии фолликула, так как являются субстратом для ФСГ-индуцированной ароматизации в эстрогены. При высоком уровне андрогенов процессы их ароматизации в эстрогены нарушаются, и в таком случае в сыворотке крови пациенток отмечается повышение уровня эстрона, а не эстрадиола. Высокий уровень эстрона ингибирует ФСГ и фактически запускает тот же процесс, который имеет место при гипоестрогении.

Стоит подробно остановиться и на вопросах диагностики состояния эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности. Мы выделяем три основных варианта патологии эндометрия в зависимости от его структуры и характера кровотока в сосудах матки. Первый тип, по нашим данным, имеется у 46% обследованных пациенток и характеризуется нормальной толщиной эндометрия при сниженных показателях гемодинамики в сосудах матки. В данной ситуации, как правило, нет серьезных гормональных нарушений у женщины, и секреторная трансформация эндометрия происходит нормально. Часто у таких пациенток присутствуют иммунные нарушения, отмечается высокий уровень

провоспалительных цитокинов и нарушения кровотока. Им целесообразно проводить иммуномодулирующую терапию и назначать препараты, способствующие восстановлению кровотока, например дипиридамол.

Второй тип патологии эндометрия мы диагностируем у около 29% женщин. По данным УЗИ у них выявляют выраженную гипоплазию эндометрия и нормальные показатели маточной гемодинамики. У таких пациенток имеет место гормонально обусловленная гипоплазия эндометрия, и им показана мощная гормональная поддержка вне беременности и во время беременности, в частности назначение препаратов Фемостон 2/10 и Дуфастон. Третий вариант патологии встречается практически у каждой четвертой женщины с привычной потерей беременности (25%) и по данным УЗИ характеризуется сочетанием гипоплазии эндометрия со сниженными показателями кровотока в базальных и спиральных артериях матки. Это наиболее сложная категория больных, которым нужно проводить очень длительную подготовку эндометрия к беременности и восстанавливать кровоток, а также корректировать иммунные нарушения, которые очень часто сопровождают данный вариант патологии эндометрия. Женщинам этой группы показана терапия как гормональными, так и вазоактивными средствами.

В комплексной терапии пациенток с привычным невынашиванием беременности, обусловленным различными гормональными нарушениями, в настоящее время широко используются гестагенные препараты. История их применения в акушерско-гинекологической практике сложна и в то же время интересна. В 80-х годах XX столетия экспертами ВОЗ было высказано мнение о том, что использование прогестерона в акушерской практике допустимо только у тех женщин, у которых есть НЛФ. Сегодня об эффектах половых гормонов и механизмах их рецепции ученым известно гораздо больше.

Так, профессор Schindler в своей известной монографии, изданной в 2003 г., приводит современные данные о биологической активности прогестероновых препаратов. Показано, что прогестерон и дидрогестерон не обладают андрогенной активностью, поэтому они могут быть применены в акушерско-гинекологической практике как на этапе подготовки к беременности, так и при беременности. При этом интересно, что эндогенный прогестерон имеет сродство к рецепторам глюко- и минералокортикоидов, в то время как дидрогестерон практически лишен такой активности. С этим, по-видимому, связан меньший седативный и снотворный эффект дидрогестерона по сравнению с прогестероном. При этом, по данным профессора Wolt (2002), дидрогестерон является одним из немногих синтезированных гестагенов, лишенных андрогенной активности, что еще более расширяет возможность его использования в акушерско-гинекологической практике. Сегодня можно сказать, что Дуфастон — лучший синтезированный прогестерон растительного происхождения, который способствует секреторной трансформации эндометрия, не обладает андрогенным и анаболическим эффектом, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен и не вызывает изменений в системе гемостаза. Последнее обстоятельство очень важно для наших пациенток, потому что практически у 30% женщин с привычным невынашиванием беременности имеют место тромбофилические осложнения.



Для любой НЛФ эндокринного генеза и НЛФ, обусловленной избытком провоспалительных цитокинов и активацией иммунокомпетентных клеток, характерен единый механизм прерывания беременности: активация иммунных клеток, запуск нарушений коагуляции на локальном уровне и, в конечном итоге, — отторжение эмбриона. Если же в такой ситуации беременность все же сохраняется, в дальнейшем развивается плацентарная недостаточность и сопровождающие ее акушерские осложнения: задержка внутриутробного развития плода, отслойка плаценты, развитие гестоза второй половины беременности. Устранить описанные нарушения на этапе начавшейся беременности практически невозможно, поэтому женщины с привычным невынашиванием беременности обязательно должны быть обследованы до наступления следующей беременности. Нужно установить генез НЛФ, если она имеет место, определить толщину эндометрия и состояние кровотока, уровень прогестерона в крови.

Какова же тактика подготовки этих женщин к беременности? Если НЛФ является гормонально обусловленной (чаще всего это гипозестрогения на этапе выбора доминантного фолликула), мы считаем целесообразным проводить циклическую гормональную терапию (2–3 цикла), особенно у женщин с тонким эндометрием. В нашей практике оправдало себя назначение с 1-го дня цикла препарата Фемостон 2/10, а с 16-го по 26-й день цикла — присоединение Дуфастона в дозе 10 мг. Если на фоне такой терапии нормализуются процессы овуляции и формируется нормальная толщина эндометрия, можно разрешить беременность. Если же этого не происходит, проводят стимуляцию овуляции. Женщинам, у которых содержание эстрогенов находится в пределах нормы, но имеется такая сопутствующая патология, как миома матки, эндометриоз, аномалии развития матки, внутриматочные синехии, хронический эндометрит, наряду с терапией данных заболеваний, мы рекомендуем прием Дуфастона во вторую фазу цикла в течение 2–3 циклов подряд. При такой сложной патологии, как поражение рецепторного аппарата эндометрия, можно применить циклическую гормональную терапию в сочетании с антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, дипиридамо́л) на фоне назначения таких вспомогательных методов лечения, как физиотерапия, иглорефлексотерапия, метаболическая терапия. Такой подход позволяет усилить маточный кровоток и немного повысить восприимчивость рецепторного аппарата эндометрия. При поражении рецепторного аппарата эндометрия оправдало себя также назначение небольших доз ХГ (750–1500 Ед 1 раз в нед), которое, по данным ряда исследований, увеличивает рецептивность эндометрия и обеспечивает более полноценное течение беременности.

При наступлении беременности у женщин с привычным невынашиванием мы считаем необходимым продолжать назначение Дуфастона в дозе 10 мг 2–3 раза в сутки до 16-й недели беременности. Решение о назначении того или иного гестагенного препарата принимается индивидуально врачом, который проводит подготовку к беременности. Но среди всех гестагенных препаратов мы наиболее часто отдаем предпочтение применению именно Дуфастона. Он является препаратом выбора у тех пациенток, у которых нецелесообразно использовать препараты прогестерона, вводимые вагинально. Так,

значительная часть пациенток, поступают к нам в отделение с угрозой прерывания беременности и кровотечением из половых путей, отслойкой хориона, редукцией эмбриона при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, с выраженным дисбиозом влагалища и др. Назначение прогестерона не показано также женщинам с сенсibilизацией к эндогенному прогестерону. Кроме того, Дуфастон характеризуется быстрым наступлением эффекта и высоким профилем безопасности, не обладает седативным и снотворным воздействием. В нашей клинике мы применяем Дуфастон уже более 10 лет. При этом мы проводим мониторинг развития детей, рожденных принимавшими этот препарат женщинами с привычным невынашиванием беременности, и не наблюдали никаких специфических нарушений. Дуфастон широко применяется во многих странах мира, и мы не располагаем сведениями о каком-либо его отрицательном воздействии на организм матери и плода.

И, конечно же, с первых недель беременности пациенткам с привычным невынашиванием беременности нужно проводить профилактику развития плацентарной недостаточности путем нормализации состояния системы гемостаза, применения иммуноглобулинов с целью блокирования иммунных комплексов и аутоантител. Привычное невынашивание беременности очень часто сопровождается развитием этой патологии, и мы полагаем, что причиной ее формирования являются те же факторы, которые ведут к привычной потере беременности:

- НЛФ любого генеза;
- хронический эндометрит с высоким уровнем лимфокин-активированных иммунокомпетентных клеток и провоспалительных цитокинов;
- тяжелые тромбофилические осложнения, ведущие к отслойке или инфаркту плаценты;
- состояние женщины, при котором уменьшается или нарушается функция плаценты, ее перфузия: гипотония, гипертензия, анемия, различная экстрагенитальная патология и др.

Безусловно, наилучшим подтверждением эффективности и высокого профиля безопасности препарата Дуфастон является многолетний положительный мировой опыт его применения. Сегодня этот препарат зарегистрирован и успешно используется в более чем 90 странах мира. За 9 лет применения препарата в Украине регуляторными органами не было получено ни одного сообщения о каком-либо побочном его действии. Как отметила, завершая работу конференции, глава украинского представительства компании «Солвей Фармацевтикалз ГмбХ» Светлана Скопиченко, только в 2005 г. в нашей стране у женщин, которые принимали Дуфастон, родилось более 40 тыс здоровых малышей.



Подготовлено по материалам
сателлитного симпозиума компании
«Солвей Фармацевтикалз ГмбХ»

Открытое письмо акушерам-гинекологам

Открытое письмо ведущих акушеров-гинекологов России передано для печати представительством компании «Солвей Фармацевтикалз ГмбХ» в Украине в связи с тем, что в Украине, как и в России, отмечены случаи предоставления неправдивой и не подтвержденной доказательствами информации, ставящей под сомнение безопасность применения препарата Дуфастон® у беременных, а также компетентность органов здравоохранения и фармацевтических комитетов более чем 90 стран, в которых зарегистрирован этот препарат.

Открытое письмо акушерам-гинекологам России

Уважаемые коллеги!

В последнее время участились случаи крайне некорректных и ничем не обоснованных высказываний, подвергающих сомнению безопасность применения препарата Дуфастон®. Некоторые «специалисты» с высоких трибун заявляют о том, что Дуфастон® нельзя назначать во время беременности. Предоставляемые во время подобных выступлений данные не имеют под собой оснований, а ни один из приводимых фактов неблагоприятных исходов применения Дуфастона® не был официально зарегистрирован. Более того, подобные заявления не соответствуют официальной инструкции по применению, одобренной Министерством здравоохранения и социального развития РФ.

Данная ситуация вызывает беспокойство, так как одностороннее и некорректное предоставление информации о правильных подходах к применению гестагенов попросту дезинформирует врачей, зачастую препятствуя назначению адекватной терапии. Вот почему в настоящий момент возникла острая необходимость в открытом разъяснении вопросов, возникающих вокруг назначения гестагенов при патологии беременности.

Уже более 15 лет Дуфастон® официально зарегистрирован в России (с 1991 г.) и широко применяется по различным показаниям, связанным с дефицитом эндогенного прогестерона, в том числе и для лечения невынашивания беременности (угрожающего и привычного выкидыша).

За этот весьма длительный период применения данного препарата не было зарегистрировано каких-либо отрицательных эффектов, которые могли бы оказывать негативное влияние на здоровье матери или плода.

Кроме того, в настоящее время Дуфастон® входит в СТАНДАРТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ, НУЖДАЮЩИМСЯ В ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ (приказ № 5 от 9 января 2007 г. Министерства здравоохранения и социального развития РФ).

Безопасность применения Дуфастона® подтверждена результатами многочисленных исследований, проведенных в крупнейших мировых и российских клинических центрах. Препарат существует на рынке более 40 лет и зарегистрирован более чем в 90 странах мира. **По статистике, представленной на Всемирном конгрессе ISHRI профессором А. Genazzani, Дуфастон® был применен более чем у 28 млн (!) пациенток. На фоне приема препарата зарегистрировано свыше 7,5 млн беременностей, которые закончились успешно.** Согласитесь, эффективность и безопасность немногих препаратов может быть подтверждена подобной статистикой.

Чтобы внести ясность в якобы синтетическое происхождение этого препарата, следует также напомнить, что исходным сырьем для производства как Дуфастона®, так и микронизированного прогестерона являются ямс и соя. Следовательно, оба препарата имеют одинаковое растительное происхождение. А уникальность Дуфастону® придает тот факт, что технология его производства идет несколько дальше, чем у обычного прогестерона.

Дуфастон® зарегистрирован в Украине для лечения состояний, связанных с ДЕФИЦИТОМ ЭНДОГЕННОГО ПРОГЕСТЕРОНА, в том числе БЕСПЛОДИЯ, ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША и УГРОЖАЮЩЕГО АБОРТА. Для компании «Солвей Фармацевтикалз ГмбХ» как производителя лекарственных средств вопросы изучения безопасности препарата и осуществления ее активного контроля являются доминирующими:

- в течение 9 лет (с момента выхода Дуфастона® на рынок Украины в 1998 г.) компанией ежегодно собираются данные по его безопасности;
- Государственный фармакологический центр МЗ Украины подтверждает безопасность Дуфастона® с момента его регистрации в марте 1998 г. (официальное письмо ГФЦ Украины от 10.11.2006 г. № 5.12-7012/А);
- благодаря доказанной эффективности и безопасности Дуфастон® входит в Перечень референтных препаратов Государственного фармакологического центра МЗ Украины и может использоваться в качестве препарата сравнения при проведении клинических испытаний.

В результате Дуфастон® при сохранении практически полной идентичности с эндогенным прогестероном даже при низких пероральных дозах оказывается в 20 раз активнее такового. Кроме того, эта особенность определяет Дуфастон® как метаболически стабильный гестаген, который имеет предсказуемую фармакокинетику. Это означает, что врач может быть уверен в том, что все количество поступившего в организм пациентки лекарственного средства связано с прогестероновыми рецепторами, чего нельзя сказать о некоторых других препаратах прогестерона.

Безопасность препарата Дуфастон® подтверждена и нашим клиническим опытом. В отделении терапии и профилактики невынашивания беременности ФГУ НЦ АГиП «Росмедтехнология», в МОНИИАГ РФ, в РУДН на кафедре акушерства и гинекологии мы широко применяем Дуфастон® и видим отличные результаты в терапии невынашивания беременности. Итак, с уверенностью можно сказать, что сегодня Дуфастон® является гестагеном выбора у пациенток как с акушерской, так и гинекологической патологией, обусловленной дефицитом прогестерона.

Помимо гестагенного, Дуфастон® оказывает также иммуномодулирующее действие. По данным многочисленных исследований по всему миру, было выявлено, что под влиянием этого препарата иммунокомпетентные клетки вырабатывают прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, который, воздействуя на иммунные клетки в эндометрии, способствует нормализации иммунных взаимоотношений эндометрий — эмбрион и выделению большого количества факторов роста и ангиогенеза для физиологического развития беременности. В противном случае происходит активация лимфокинактивированных клеток-киллеров с повышением продукции провоспалительных цитокинов и активацией локальной тромбофилии, что ведет к отслойкам хориона, формированию ретрохориальных гематом и развитию плацентарной недостаточности, если беременность не прерывается.

Ранняя потеря беременности в большинстве наблюдений является иммунообусловленной, поэтому применение препарата Дуфастон® является не только оправданным, но и крайне необходимым компонентом терапии привычной беременности.

Уважаемые коллеги! Безусловно, выбор того или иного лекарственного средства — личное решение каждого врача. И мы уверены, что независимо от ситуации, происходящей на рынке фармацевтических препаратов, вам будут помогать реальные знания, точная и выверенная информация, здравый смысл и искреннее желание действовать исключительно в интересах пациентов!

Член-корр. РАМН, д.м.н, директор МОНИИАГ МЗ РФ
проф. Краснопольский В.И.

Д.м.н, руководитель отделения терапии и профилактики невынашивания беременности ФГУ НЦ АГиП «Росмедтехнология»
проф. Сидельникова В.М.

Д.м.н., зав. кафедрой акушерства, гинекологии с курсом перинатологии РУДН
проф. Радзинский В.Е.



Применение иммунохроматографических тестов INEXSCREEN™ для диагностики прогрессирующей трубной беременности

С.И. Жук, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика
С.Б. Чечуга, к.м.н., Центр матери и ребенка, г. Винница
Л.Д. Захурдаева, акушер-гинеколог, Городской роддом № 2, г. Киев

Все случаи развития плодного яйца вне полости матки являются тяжелой патологией, которая, несмотря на все достижения современной практической гинекологии, представляет непосредственную угрозу не только для здоровья, но и для жизни женщины.

Определить истинную частоту внематочной беременности весьма трудно, поскольку она зависит от влияния многих факторов: наличия гинекологических заболеваний, числа беременностей, количества новорожденных и др. факторов; поэтому данные, касающиеся этой проблемы, достаточно противоречивы. Так, за 2005 г. частота внематочной беременности у пациенток, госпитализированных в гинекологические стационары Украины, составила 1,7 на 100 беременных, у женщин детородного возраста — 0,92 на 1000 [1, 2].

Внематочная беременность в основном встречается у женщин в возрасте 20–40 лет, максимальная ее частота приходится на 26–35-летний возраст [3, 4, 5, 9]. По данным В.Н. Демидова, Б.И. Зыкина (1990), пик заболеваний наблюдается в 20–30 лет, а средний возраст больных составляет 28,5 года.

В последние два десятилетия наметилась стойкая тенденция к повышению уровня этой заболеваемости [4, 5]. У 7,5–22% пациенток возможно повторное развитие внематочной беременности [6, 7]. С одной стороны, это связано с растущей распространенностью воспалительных процессов внутренних половых органов; повышением частоты хирургических вмешательств на маточных трубах, проводимых с целью регулирования деторождения; увеличением количества женщин, пользующихся внутриматочными и гормональными методами контрацепции; широким внедрением в практику лечения бесплодия индукторов овуляции. С другой стороны, за последние годы расширились диагностические возможности, позволяющие выявлять прогрессирующую внематочную беременность. Актуальность проблемы эктопической беременности в гинекологии обусловлена прежде всего ее осложнениями в виде массивных внутренних кровотечений и геморрагического шока. Неблагоприятными являются и отдаленные последствия — спаечные процессы в органах полости малого таза, повторная внематочная беременность, вторичное бесплодие.

Благодаря внедрению в практику высокоинформативных методов диагностики, в Украине, как и в России, значительно снизилась материнская смертность вследствие внематочной беременности.

В подавляющем большинстве случаев (95–98%) отмечается трубная беременность [1, 2, 8].

Имплантация плодного яйца в маточной трубе нередко бывает у лиц с трубным бесплодием. Как известно, лечение трубно-перитонеального бесплодия способствует восстановлению только проходимости маточных труб, но не их перистальтики [7, 9].

До настоящего времени внематочная беременность является серьезным осложнением экстракорпорального оплодотворения в связи с морфофункциональными изменениями маточных труб, которые происходят вследствие воспалительных процессов или микрохирургических операций [8, 9].

Как справедливо указывают Н. Fernandes, I. Costa et al. (1991), стрессовые ситуации и психические травмы также могут способствовать перистальтике маточной трубы в противоположном направлении, что приводит к имплантации в ней оплодотворенной яйцеклетки [7, 8].

Рассматривая вопросы механизма прерывания трубной беременности, необходимо отметить, что в трубе нет мощной специфически развитой слизистой и подслизистой оболочки, свойственной матке. Прогрессирующая внематочная беременность растягивает плодместилище, а ворсины хориона разрушают подлежащие ткани, в том числе и кровеносные сосуды. В зависимости от локализации беременности, этот процесс может протекать быстрее или медленнее, сопровождаться большим или меньшим кровотечением. Если плодное яйцо развивается в истмическом или интерстициальном отделе трубы, где высота складок слизистой невелика, ворсины хориона быстро разрушают слизистый, мышечный и серозный слои трубы, и уже через 4–6 нед это приводит к перфорации стенки с деструкцией сосудов. Происходит прерывание беременности по типу разрыва трубы, что сопровождается массивным кровотечением в брюшную полость и клинически геморрагическим шоком [3, 4].

При ампулярной локализации трубной беременности возможна имплантация плодного яйца в складку эндосальпинкса. В этом случае рост ворсин хориона может быть направлен в сторону просвета трубы, что через 4–8 нед после имплантации приводит к нарушению внутренней капсулы плодместилища, сопровождающемуся небольшим или умеренным кровотечением. Антиперистальтические движения могут постепенно изгонять отслоившееся плодное яйцо в брюшную полость, что приводит к трубному аборт [2, 6].

Всех женщин с внематочной беременностью можно разделить на две категории. Одну категорию составляют пациентки, поступившие в клинику с явными и невыраженными признаками внутрибрюшного



кровотечения, другую — пациентки с геморрагическим шоком, гипотензией и тахикардией. Проявления симптомов коррелируют с количеством крови в брюшной полости. Интенсивное внутриперитонеальное кровотечение наблюдается менее чем у 12% лиц с эктопической беременностью. После экспресс-определения уровня хориогонадотропина (ХГ), для подтверждения диагноза больным в ургентном порядке должна быть проведена лапаротомия, так как геморрагический шок является главной причиной высокой смертности при внематочной беременности (примерно 80%) [2].

Значительно чаще госпитализируют пациенток с подострым течением заболевания (прерывание беременности по типу трубного аборта). Основными симптомами являются: боль в животе (в 96% случаев), кровянистые выделения из влагалища (81%), задержка менструации (65%). Однако клиническая практика показывает, что сочетание всех трех признаков наблюдается не больше чем у половины больных [5, 9].

Правильный диагноз трубной беременности, к сожалению, ставят довольно редко, что можно объяснить отсутствием убедительной симптоматики. Однако использование современных методов обследования дает возможность распознать внематочную беременность до ее прерывания. Ранняя диагностика, в свою очередь, способствует своевременному адекватному лечению, сохраняющему не только здоровье, но и репродуктивную функцию женщины.

Прогрессирующая трубная беременность продолжается короткий промежуток времени — 4-6 нед, изредка дольше. Явных симптомов, характерных только для прогрессирующей эктопической беременности, практически нет. При задержке или при необычной для женщины периодичности менструаций могут быть обнаружены признаки, свойственные физиологической или осложненной маточной беременности.

В настоящее время существует возможность проведения иммуноферментного исследования концентрации ХГ в крови, что способствует диагностированию беременности в 99% случаев [7, 9]. Как известно, ХГ синтезируется синцитиотрофобластом. Его молекула имеет сложную и неоднородную гликопротеиновую структуру и относительную массу — 37 900. Гормон состоит из двух пептидных цепей: α - и β -субъединиц, одна из которых (α) одинакова для всех гликопротеинов — ХГ, лютропина, фоллитропина, тиреотропина, а другая (β) — определяет его специфичность [8, 10].

При проведении комплексного обследования больных с подозрением на прогрессирующую эктопическую беременность, как правило, определяют β -субъединицы ХГ. Большинство исследователей придерживаются мнения, что «критические» параметры концентрации β -субъединицы в плазме крови при отсутствии ультразвуковых признаков беременности (как в матке, так и вне ее) служат показанием к выполнению диагностической лапароскопии [7, 9].

Как известно, ХГ выделяется с мочой уже на восьмой день после оплодотворения, однако при эктопической беременности, даже при ее прогрессировании, продукция ХГ нарушается, а прерывание беременности приводит к еще большему снижению титра гормона. Частота отрицательных или сомнительных результатов иммунологического тестирования ХГ в моче при эктопической беременности достигает 70-80% [7, 9]. Однако это касается определения β -субъединицы ХГ.

Согласно последним данным, ХГ, кроме β -субъединицы, может существовать и в других структурных формах, а именно в виде интактного и модифицированного (гипергликозилированного, расщепленного ХГ, а также β -сердцевинного фрагмента).

Во время беременности концентрация интактного ХГ в норме составляет 90% от его общего количества модифицированного ХГ 10%. Внематочная беременность характеризуется тем, что почти весь ХГ является интактным, а содержание модифицированного ХГ очень низкое по сравнению с его количеством при нормальной беременности. Другими словами, коэффициент отношения ХГ модифицированного к интактному намного ниже при внематочной беременности, чем при физиологической.

Этот принцип и положен в основу современных тестов иммунохроматографического анализа (ИХА) для определения уровня ХГ в моче для дифференциальной диагностики физиологической и патологической беременности. Данные экспресс-тесты давно и успешно используются во всем мире, поскольку просты и удобны в применении, а также не требуют больших материальных затрат.

Принцип действия теста состоит в том, что при его погружении в физиологическую жидкость, она, являясь в данном случае движущим компонентом, начинает мигрировать вдоль мембраны по принципу тонкослойной хроматографии. Вместе с ней движутся и антитела с красителями. Если в данной жидкости присутствует исследуемый антиген (гормон), то происходит его связывание как с первичным, так и со вторичным типом антител, что является уже иммунологическим методом анализа. При этом происходит накопление антител с красителем вокруг антител, жестко иммобилизованных в тест-зоне ИХА-полоски, что выражается в виде яркой темной полосы. Несвязавшиеся антитела с красителем мигрируют далее вдоль полоски и неизбежно взаимодействуют с антителами в контрольной зоне, где и появляется вторая окрашиваемая полоса. Взаимодействие в контрольной зоне должно проявляться всегда (если анализ проведен правильно), независимо от присутствия исследуемого антигена в физиологической жидкости. Результаты определяют визуально.

Материалы и методы исследования

Испытания проводились на базе Киевского городского роддома № 2 и Центра матери и ребенка г. Винницы.

Группу исследования составили 25 женщин в возрасте 19-35 лет. Все они поступили в гинекологические стационары с подозрением на внематочную беременность. Основными симптомами у них были задержка или наличие необычных для большой менструаций, признаки, свойственные физиологической или осложненной маточной беременности (извращение вкуса, нагрубание молочных желез, незначительные боли внизу живота, иногда мажущие кровянистые выделения). В 6 случаях при проведении вагинального осмотра было выявлено несоответствие размеров матки сроку беременности, а также увеличение трубы. Картина ультразвукового исследования (УЗИ) во всех случаях была сомнительной, так как срок беременности составлял в среднем 5-6 нед, тогда как при проведении трансабдоминального УЗИ видны лишь плодное яйцо и желточный мешок, а наличие эмбриона можно обнаружить только после указанного срока беременности. В 7 случаях, по данным УЗИ, имела место гравидарная гиперплазия, которая проявлялась утолщением эндометрия



(передне-заднего размера до 12-20 мм) и требовала дифференциальной диагностики с прогестероновой стимуляцией эндометрия при гиперплазии.

У 7 женщин по данным УЗИ визуализировалось в полости матки ложное плодное яйцо, что требовало его дифференциальной диагностики с истинным. При этом оценивали его контур, локализацию, форму и размеры (табл. 1).

Таблица 1. Эхографические критерии ложного и истинного плодного яйца

Критерий	Ложное плодное яйцо	Истинное плодное яйцо
Наличие гипозо-генного ободка	–	+
Локализация	в полости матки	в толще эндометрия
Форма	неопределенная	округлая
Размеры	редко превышают 6-7 мм и не соответствуют сроку беременности	соответствуют сроку беременности

Всем женщинам была выполнена пункция заднего свода, и только у 4 она была положительной (получено небольшое количество прозрачной жидкости).

При диагностике прогрессирующей трубной беременности с применением эхографии наиболее достоверные результаты достигаются, по мнению Pellerritoj (1992), при «...интеллектуальной коррекции данных ультразвуковой диагностики (УЗД) клинической картины болезни». Именно поэтому для более полной диагностики прогрессирующей трубной беременности, помимо УЗИ, мы учитывали и клинические данные.

После выполнения вышеизложенных методов диагностики внематочной беременности всем исследуемым пациенткам мы провели тестирование на определение степени риска патологической беременности с помощью тестов INEXSCREEN™ от компании «Фармаско». В дальнейшем все женщины были прооперированы с применением лапаротомии.

Результаты исследований и их обсуждение

Тест на беременность оценивали на 25 образцах мочи пациенток с прогрессирующей внематочной беременностью и сравнивали с результатами УЗД и лапаротомического оперативного вмешательства (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, данные, полученные с использованием различных методик относительно наличия прогрессирующей трубной беременности, в основном совпадали

Таблица 2. Результаты диагностики прогрессирующей трубной беременности

Метод диагностики	Учитываемые параметры	Количество женщин с учитываемыми параметрами
УЗД (трансабдоминальная диагностика)	Наличие ложного плодного яйца в полости матки	7
	Образование в области придатков	6
	Гравидарная гиперплазия эндометрия	7
	Жидкость в заднем своде	4
	Увеличение размеров матки	6
Лапаротомия	Наличие прогрессирующей трубной беременности	21
	Наличие замершей трубной беременности	4
Данные экспресс-тестов	Отсутствие или слабая линия в окошке В по сравнению с окошком А	21

и были подтверждены во время выполнения оперативного вмешательства. 4 случая сомнительных реакций по данным экспресс-тестов были связаны с оперативно подтвержденными замершими беременностями, что можно объяснить низким содержанием ХГ.

Результаты клинического обследования и УЗД с использованием трансабдоминального датчика при прогрессирующей трубной беременности являются малоинформативными и противоречивыми. Это в первую очередь связано с особенностями причин, которые вызвали внематочную беременность, с разрешающей способностью ультразвукового аппарата, квалификацией врача-специалиста в области УЗД.

Выводы

1. Метод определения прогрессирующей трубной беременности с помощью экспресс-тестов INEXSCREEN™ на основе ИХА от компании «Фармаско» является достоверным и может быть использован в сочетании с другими методами диагностики прогрессирующей трубной беременности.

2. Несомненным преимуществом применения ИХА тестов по сравнению с другими методами являются удобство, простота, гигиеничность, быстрота.

INEXSCREEN™ может применяться в urgentных случаях, когда следует быстро принимать решение о необходимости проведения оперативного вмешательства и его виде лапароскопии для уменьшения инвазивности оперативного лечения. Особенно это актуально для urgentных гинекологических стационаров с отсутствием аппарата для проведения УЗИ. Важным также является легкость трактовки результатов теста и его высокая точность.

3. Безусловно, позитивным качеством данного теста является возможность его использования как альтернативы иммуноферментному методу определения концентрации ХГ в крови, так как последний требует больше времени и значительных материальных затрат.

Литература

1. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Белоцерковцева Л.Д. Внематочная беременность. – М: Медицина, 1998. – 201 с.
2. Иванюта А.І., Беліс Н.І., Ракша І.І. Ектопічна вагітність: діагностика та лікування // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2000. – № 3 (8). – С. 38-42.
3. Чернецкая О.С. Клинико-диагностические аспекты и тактика ведения внематочной беременности // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 44-46.
4. Маркін С.Б., Матвієнко О.О., Маркін С.А. Позаматкова вагітність. – Львів, 1999. – 106 с.
5. Valenzano M., Anserini P., Remorgida V. et al. Transabdominal and transvaginal ultrasonographic diagnosis of ectopic pregnancy: clinical implications // Gynecol. Obstet. Invest. 1991. – V. 31. – P. 8-11.
6. Vejtorp M. [Extrauterine pregnancy: diagnosis and treatment]. Ugeskr Laeger. – 1996. – Nov. 4; 158(45): 6424-31. Review.
7. Venezia R., Zangara C., Comparetto G. et al. Conservative treatment of ectopic pregnancies using a single echo-guided injection of Mix into the gestational sac // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1991. – V. 1. – № 2. – P. 132-135.
8. Zalud I., Conway C., Kurjak A., Schulman H., Ectopic Pregnancy // An atlas of transvaginal color Doppler / Ed. By A.Kirjak. L.; N.Y.: The Pathenon Publ.Gr., 1994. – P. 149-169.
9. Zarcone R. [Extrauterine pregnancy: epidemiology and etiology]. Minerva Ginecol. – 1996. – Jul-Aug; 48 (7-8): 283-6.
10. Zvandasara P. Advanced extrauterine pregnancy. Cent Afr J Med. 1995; Jan; 41(1): 28-34.

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

CITO TEST™

ШВИДКІ ТЕСТИ

Тести на вагітність, овуляцію, менопаузу та патологічну вагітність

СТРУМЕНЕВІ ТЕСТИ **SOLO**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ОВУЛЯЦІЇ



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

СТРУМЕНЕВІ ТЕСТИ **MENOTEST**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ МЕНОПАУЗИ



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

СТРУМЕНЕВІ ТЕСТИ **DUET**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ВАГІТНОСТІ



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

ТЕСТИ **INEXSCREEN**™ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПАТОЛОГІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ



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



* За умови нормальної вагітності

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 1856/2003 від 04.06.2003
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 1856/2003 від 04.06.2003
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 5138/2006 від 26.05.2006
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 5656/2006 від 02.11.2006

ТОВ "Фармаско". ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ
тел.: +38 044 466 30 54; www.pharmasco.com
e-mail: contact@pharmasco.com



Антифосфолипидный синдром и невынашивание беременности

Т.Н. Демина, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО, Донецкий государственный медицинский университет

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает невынашивание беременности (НБ). Частота патологии составляет от 10 до 20–35% от числа беременностей и не имеет тенденции к снижению. НБ является универсальным показателем реакции организма на любое выраженное неблагополучие матери, плода, факторов окружающей среды, профессиональных и производственных трудностей, а также других неблагоприятных воздействий.

Одной из причин потери беременности различного срока гестации является антифосфолипидный синдром (АФС). АФС — это клиничко-иммунный симптомокомплекс, который характеризуется венозными и артериальными тромбозами, рецидивирующей потерей плода неясного генеза и тромбоцитопенией. Изучение этого синдрома началось в начале 60-х годов прошлого столетия. Публикации Bowic с соавт. и Alarcon-Segovia положили начало будущим исследованиям в различных областях медицины в разных странах, которые постепенно признали и документально подтвердили существование АФС уже в 80-е годы. Однако только в 1983 г. ревматолог из Великобритании, профессор J.R. Hughes связал основное церебральное заболевание (рецидивирующие приступы) с самопроизвольными абортami и наличием антикардиолипидных антител. Он впервые ввел термин «антикардиолипидный синдром», который вскоре (1987) был назван «антифосфолипидным синдромом». За вклад ученого в изучение данной патологии Международная ассоциация ревматологов назвала синдром его именем, и теперь он носит название «синдром Hughes».

При клиническом наблюдении лиц с АФС установлено, что более 50% из них имеют возраст старше 30 лет, что характерно для пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ). Они чаще попадают в нашу клинику после неоднократного и безуспешного лечения в больницах по месту жительства. Установлено, что эти пациентки страдают целым рядом заболеваний (4–5), из которых особенно часто встречаются вирусные и бактериальные инфекции. Так, хронический тонзиллит различной степени тяжести имел место в 60% случаев, у 15% больных была произведена тонзиллэктомия до наступления менархе. Хронический бронхит и частые респираторные инфекции были отмечены у 26% пациенток, ревматизм разной степени активности и различных клинических форм — у 15%, вирусные детские заболевания (паротит, корь, ветряная оспа, скарлатина) — у 21%. Следует подчеркнуть, что почти у каждой третьей женщины (32,1%) отмечались различного характера аллергические реакции на лекарственные средства, пищу или на растения.

Из гинекологических заболеваний на первом месте (44,3%) стоят хронические рецидивирующие аднекситы с частыми обострениями. Частота урогенитальных инфекций при этом составляет 20,8%, цитомегаловирусной и герпетической инфекции — 34,3% случаев. Необходимо отметить, что у пациенток с ПНБ наблюдалось от 2 до 6 хронических заболеваний, в основном воспалительного характера.

По поводу менструальной функции нами было отмечено, что недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) и гиперандрогения встречались у каждой третьей женщины, что

не отличает их от других пациенток с ПНБ. Однако в отличие от последних, проведение только гормональной коррекции у больных с АФС успеха в отношении достижения вынашивания беременности не имела, что указывает на вторичный характер гормональных нарушений. Представляем клинические примеры, отражающие данную патологию.

Клинический случай 1. Беременная Б., 30 лет (история родов № 789), поступила в родильное отделение № 2 Донецкого регионального центра материнства и детства 02.01.1999 г. с диагнозом: «Беременность пятая, 25–26 нед. Рубец на матке. Отягощенный акушерский анамнез: состояние после двух операций кесарева сечения — с перинатальными потерями. Два самопроизвольных аборта на сроках 9 и 10 нед. Преэклампсия легкой степени на фоне ГБ I степени. Угроза преждевременного прерывания беременности. Гарднереллез».

Из анамнеза: начало менструаций с 13 лет, 4/28; месячные регулярные, безболезненные. С 20 лет страдает хроническим аднекситом с обострениями до двух раз в год.

Первая беременность произошла в 1992 г., завершилась досрочным родоразрешением путем операции кесарево сечение по поводу тяжелой преэклампсии, не поддающейся медикаментозной коррекции, на сроке 32 нед. Недоношенная девочка, массой 1700 г, умерла через 8 ч после операции. На проводимую гемотрансфузию женщина ответила аллергической реакцией, вплоть до развития анафилактического шока. Послеоперационный период протекал с субфебрилитетом в течение 14 дней. После первой беременности возникли нарушения менструального цикла и галакторрея. При обследовании выявлена гиперпролактинемия. Больная получала Парлодел, L-тироксин.

Вторая беременность в 1994 г. закончилась самопроизвольным абортom на сроке 10 нед.

Третья беременность в 1996 г. с малых сроков гестации протекала с угрозой аборта, по поводу чего пациентка получала лечение в стационаре. Во второй половине беременности обнаружены уреа- и микоплазменная инфекции, в связи с чем проводилось профилактическое лечение. На сроке 38 нед с началом родовой деятельности произведено повторное кесарево сечение. Родился доношенный мальчик массой 3400 г, который умер на 8-е сутки. Причина смерти ребенка — неспецифический язвенный энтероколит. Послеоперационный период также протекал с повышением температуры в течение двух недель. В реабилитационном периоде больная была повторно обследована на наличие урогенитальной и TORCH-инфекции; получила курс терапии уреаплазмоза и микоплазмоза.

Беременность четвертая (1998 г.) закончилась самопроизвольным абортom на сроке 9 нед.

Настоящая беременность пятая. На учете по поводу беременности женщина наблюдалась с 4 нед. С малых сроков беременность протекала с угрозой прерывания на фоне снижения уровня прогестерона в крови, подтвержденного лабораторно. Пациентка получала симптоматическую терапию и гормональную коррекцию (Дуфастон 40 мг/сут). На сроке 8–9 нед находилась на стационарном лечении в отделении нефрологии по поводу обострения хронического пиелонефрита. В 18 нед беременности была обследована



в медико-генетическом центре — патологии не выявлено. До 22 нед получала Дуфастон в поддерживающей дозе (20 мг).

Из анамнеза установлено, что до 14 лет больная 12 раз болела пневмонией, в настоящее время страдает хроническим обструктивным бронхитом, ДН-0. В 1990 г. имела черепно-мозговую травму. ГБ I степени, Н-0, а также хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, ХПН-0 с 1992 г. Отмечаются аллергические реакции на белковые препараты.

При поступлении в клинику пациентке была назначена токолитическая терапия, а также проведено полное клинико-лабораторное обследование. По данным гемостазиограммы — признаки гиперкоагуляции, в остальных анализах — без патологических изменений. По данным УЗИ размеры плода соответствуют сроку беременности, по данным КТГ — адаптационные и компенсаторные возможности ФПК удовлетворительные. Однако с учетом патологического репродуктивного анамнеза и высокого риска развития аутоиммунных заболеваний у больной был заподозрен АФС. После проведения специализированных исследований выявили патологический уровень аутоантител к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилхолину и хорионическому гонадотропину.

На основании полученных данных обследования пациентке проведено следующее лечение. С целью выведения антифосфолипидных антител был назначен фильтрационный плазмозерез с однократной эксфузией до 800,0-900,0 мл плазмы (3 сеанса). Восполнение ОЦК проводилось физиологическим раствором, путем введения Реополиглюкина и иммуноглобулина человека нормального в объеме 50,0 мл на 150,0 мл физиологического раствора. Было проведено 3 сеанса плазмозереза с интервалом 4-5 дней. Осложнений при проведении сеансов не наблюдалось. С целью коррекции гемостазиологических показателей крови применяли фраксипарин 0,3 мг подкожно один раз в сутки в течение 14 сут, с последующим переходом на Аспикард (100 мг) 1 раз в сутки в течение 4 нед. Был также назначен Актотегин 160 мг в сутки внутривенно (14 дней) и Эссенциале 5,0 мл внутривенно через день № 5. С целью профилактики гипоксии плода провели курс гипербарической оксигенации (5 сеансов).

На сроке гестации 28 нед проведена профилактика синдрома дыхательных расстройств плода дексаметазоном 8 мг ежедневно в течение трех дней (24 мг препарата на курс).

На фоне проводимого лечения состояние беременной улучшилось, показатели коагулограммы нормализовались, гипоксии и гипотрофии плода не обнаружено, угроза преждевременных родов была купирована. Однако к 37 нед беременности вновь проявились признаки хронического ДВС-синдрома. Уровень АД повысился до 150/100 мм рт. ст., в моче появились гиалиновые и зернистые цилиндры, хотя уровень протеинурии оставался незначительным. Женщина родоразрешена путем операции кесарева сечения в плановом порядке на сроке 37 нед по показаниям: синдром потери плода вследствие АФС у повторнородящей с рубцом на матке, преэклампсией средней степени тяжести.

Во время операции извлечен живой доношенный мальчик массой 3200,0 г. Состояние новорожденного по шкале Апгар 6/6 баллов. Измененная множественными миома-тозными узлами матка была дряблой, на введение утеротонических препаратов не отвечала; при кровопотере в объеме 800 мл была произведена надвлагалищная ампутация матки с маточными трубами.

В послеоперационном периоде на фоне плановой гипотензивной терапии уровень АД стабилизировался сразу на 140/80-130/70 мм рт. ст. Было продолжено лечение АФС. У ребенка на третьи сутки развилась необъяснимая тахикардия (частота сердечных сокращений до 200-250 уд/мин),

младенец был обследован на наличие антител к фосфолипидам; результат получен положительный. Выявлен повышенный уровень аутоантител к кардиолипину, в связи с чем ребенку была проведена инфузия интравенозного иммуноглобулина 12,5 мл на 20 мл физраствора, с повторным введением в той же дозе через 12 ч. Состояние его нормализовалось на 5-е сутки. В удовлетворительном состоянии мать и ребенок на 10-е сутки выписаны из клиники с рекомендациями продолжить дезагрегантную терапию в течение месяца (Аспикард 100 мг) и произвести контроль показателей коагулограммы и антифосфолипидных антител через месяц.

На данном примере мы видим, как важно своевременно заподозрить, выявить и провести комплексное лечение АФС, который, безусловно, является причиной НБ. Однако в клинической практике АФС часто лежит в основе и других нарушений (тромбоэмболические осложнения, преэклампсия, ФПН, угроза аборта и преждевременных родов), осложняет течение беременности и родов и может стать ведущим фактором, определяющим исход беременности. Совместное комплексное использование методов медикаментозной и эфферентной терапии, направленной на снижение активности аутоиммунного процесса, позволит избежать осложнений и снизить частоту перинатальных потерь.

Иллюстрацией того, что неустановленный своевременно диагноз «антифосфолипидный синдром» являлся причиной многочисленных перинатальных потерь в течение почти 10 лет и едва не закончился гибелью пациентки, служит приведенный ниже клинический пример.

Клинический случай II. Беременная А., 30 лет обратилась в клинику с жалобами на кровянистые мажущие выделения из половых путей, задержку менструации до 5 нед.

Из анамнеза установлено, что эта беременность десятая. По данным УЗИ диагностирована беременность на сроке 4-5 нед с первого дня последней менструации. В анамнезе трое родов (из них двое — преждевременные) и 6 самопроизвольных аборт на сроках от 10 до 26 нед беременности. Живых детей нет.

При беременности первой двойней на сроке 36-37 нед зафиксирована гибель одного из плодов. Роды живым плодом произошли через 2 нед. Родилась девочка весом 2900 г, кричала сразу. Состояние новорожденной — 7/8 баллов по шкале Апгар. Через 2 сут младенец умер. Причина смерти по данным патологоанатомического исследования — синдром гиалиновых мембран, дыхательная недостаточность. Второй мертвый плод из двойни — женского пола весом 2700 г. Причина гибели по данным патологоанатомического исследования не установлена. Пациентка связывает такой исход с полученной травмой — вследствие падения за неделю до родов.

Впоследствии, через 1,5-2 года, при повторной беременности наступила внутриутробная гибель плода на сроке 34-35 нед. Причина не установлена.

Через два года третья беременность закончилась внутриутробной гибелью плода на сроке 29-30 нед, причина также не установлена. После третьих родов пациентка была обследована — биохимические и гормональные показатели в пределах нормы. При обследовании на наличие TORCH-инфекции выявлен низкий титр антител класса IgG (9,5 при норме 9-11) к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го типа.

В связи с неясной причиной перинатальных потерь пациентке после четвертой неудачной беременности была произведена подсадка кожного лоскута от мужа, после чего в месте имплантации и во время последующих беременностей появлялись герпетические высыпания (у мужа был выявлен ВПГ 1-го типа). Трижды во время последующих беременностей производилось ушивание шейки матки, так как считалось, что причиной выкидышей являлась истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Однако эффекта от этой манипуляции не получили.



Десятая беременность протекала с угрозой прерывания. Пациентка получала утеротоническую и симптоматическую терапию. Однако, несмотря на проводимую терапию, произошел самопроизвольный аборт на сроке 20 нед беременности. Гистологическое исследование плода и плаценты показало, что плацента по размерам и толщине была меньше нормы для данного срока гестации; имела вид тонкой пластинки. Сосуды плаценты узкие, с фибриноидными отложениями, с участками кальцинирования. По данным морфометрии выявлено, что объем сосудов на 30% меньше нормы. Признаков воспаления не обнаружено. Плод соответствовал 20 нед беременности. Врожденных пороков нет.

Из анамнеза жизни выявлено, что в 3-летнем возрасте пациентка перенесла скарлатину, осложнившуюся миокардитом; в возрасте 4 лет — тонзиллэктомию. До замужества, кроме легких простудных заболеваний, ничем не болела. Дополнительно после десятой беременности женщина обследована на наличие волчаночного антикоагулянта (ВА). Проба на ВА оказалась положительной.

Через год после последнего самопроизвольного аборта в течение трех месяцев больная принимала дексаметазон в дозе 0,0005 г и аспирин в дозе 80 мг. После проведенной реабилитации наступила беременность, которая протекала с постоянной угрозой прерывания. Во время беременности пациентке назначили Дуфастон в дозе 30 мг в сутки до 16 нед, в дозе 20 мг — до 22 нед, дексаметазон в дозе 0,00025–0,0005 г один раз в день прерывистыми курсами; аспирин в дозе 50–80 мг — 1 раз в сутки чередовали с назначением Клексана 40 мг/сут курсами; получала лечение фетоплацентарной недостаточности.

Роды прошли самостоятельно через естественные родовые пути. Родился живой доношенный мальчик весом 3400 г, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Через 15 мин после отделения плаценты и выделения последа у больной развилась тромбоэмболия легочной артерии с явлениями кардиопульмонального шока. Были проведены реанимационные мероприятия, включающие ИВЛ, кортикостероиды, анальгетики, вазопрессоры, инотропную поддержку и др., а также была произведена чрессосудистая эмболизэктомия выездной бригадой сосудистых хирургов.

Пациентка выписана через 3 нед после родов с ребенком в удовлетворительном состоянии. В настоящее время находится на диспансерном учете у сосудистого хирурга.

Данный случай показывает, насколько разнообразны клинические проявления, возникающие при наличии АФС. Однако упорные потери беременности и безуспешные

попытки сохранить наступившую беременность указывают на то, что в данном случае причиной ПНБ не является ни гормональная, ни инфекционная патология, несмотря на то, что лабораторно она была подтверждена. Попытки гормональной терапии и хирургической коррекции ИЦН не дали результатов. Обследованием на наличие аутоиммунного процесса установлено присутствие волчаночного антикоагулянта (ВА) — одной из групп антифосфолипидных антител. ВА был впервые выявлен у больных с системной красной волчанкой и назван так в связи с тем, что при тестовых исследованиях в пробирке он вызывает продление времени свертывания крови, в живом организме его действия — прямо противоположны.

Основные точки приложения ВА на звенья системы гемостаза: взаимодействие с мембраной тромбоцитов, в результате чего происходит микротромбообразование и уменьшение количества тромбоцитов; блокирование выработки простациклина эндотелием сосудов. Вследствие этого нарушается равновесие тромбоксан/простациклин в сторону преобладания тромбоксана; увеличение хронометрических показателей плазменных факторов свертывания (активированного частичного тромбопластинового времени), снижение активности естественного антикоагулянта — антитромбина III.

В результате наступления беременности происходят изменения в гормональной и иммунной системах, а также в системе гемостаза. Аутоиммунный процесс активизируется, и, в конечном итоге, возникает системное тромбообразование с различной локализацией. В данном клиническом примере — это легочная система, что является крайне неблагоприятным, так как могло послужить причиной смерти пациентки. Анализируя два клинических примера, следует отметить, что для лечения в первом случае нами было применено сочетание медикаментозных средств и методов экстракорпоральной гемокоррекции в сочетании с иммуноглобулином для внутривенного введения, что гораздо эффективнее для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений. С каждой беременностью уровень и агрессивность аутоиммунных антител нарастали, и не всегда антикоагулянтная и кортикостероидная терапия оказывалась эффективной, о чем свидетельствует первый клинический случай. Наиболее перспективными являются обследование и реабилитация пациенток с данной патологией на стадии планирования беременности.

Спонсор рубрики «Клинический случай» — компания «Солвей Фарма»

Солвей Фарма — надежный партнер в решении акушерских и гинекологических проблем



Дуфастон®
дидрогестерон



Созданный для успешной беременности



Використання вітрифікованих ембріонів для запліднення

К.В. Граждан, лікар-ембріолог, І.Є. Палига, к.м.н., директор,
Медичний центр «Інтерсоно», м. Львів

Сучасний розвиток медичних технологій сприяє розробці все нових підходів до лікування безпліддя. Так, широкого застосування у клінічній практиці набув один із методів допоміжних репродуктивних технологій — криоконсервація сперматозоїдів, ооцитів, ембріонів. Цей метод певною мірою сприяє вирішенню проблеми збереження та подальшого використання біологічного матеріалу, що залишається невикористаним під час проведення циклів запліднення *in vitro*. Адже при низьких температурах ембріони зберігаються в життєздатному стані, їхня метаболічна активність не порушується, а ефективність використання, тобто рівень імплантації, не поступається програмам запліднення *in vitro* з використанням свіжих зразків біоматеріалу [3, 4].

У світовій медичній практиці накопичено значний досвід досягнення вагітності шляхом розморожування та запліднення зрілих ооцитів [2, 6, 1]. Донедавна як криопротектор використовували реагент диметилсульфоксид (DMSO) і схему повільного охолодження та швидкого відтавання. Згодом почали застосовувати пропандіол (PROH), а відтак — комбінацію пропандіолу й сахарози, що перетворилась у перший комерційний набір середовищ для заморожування й відтавання ооцитів датської фірми MediCult.

Разом з тим технологія заморожування ооцитів все ще недостатньо відпрацьована, а тому її вдосконалення залишається актуальною проблемою, що потребує подальшого вирішення. Труднощі криоконсервації зрілої яйцеклітини пов'язані зі значним об'ємом її цитоплазми; високим умістом води в клітині; станом хромосом, що перебувають у метафазі мейозу і дуже чутливі до температурних та осмотичних коливань під час заморожування, та (що є найважливішим) відтавання [5].

Основною причиною пошкодження клітин при заморожуванні й відтаванні є процес утворення кристалів льоду всередині клітини. Здавалося б, що зневоднення клітини може вирішити цю проблему, але видалення надто великого об'єму води також вважається руйнівним для клітини.

Відомо, що температура замерзання води, в якій містяться різні іони, є нижчою 0 °C і залежить від їхньої концентрації. Під час криоконсервації клітини частина молекул води піддається кристалізації, що підвищує концентрацію розчину й тим самим знижує температуру заморожування. Зростання в клітині рівня осмотичного тиску також має руйнівну дію. На сьогоднішній день однозначно доведено, що чинником ушкодження клітин є не низька температура, а кристали льоду, що утворюються в певних температурних зонах під час заморожування й відтавання.

Процес глибокого заморожування матеріалу відбувається здебільшого двома способами:

1. Методом повільної криоконсервації.

2. Методом незбалансованої криоконсервації, що складається:

- з ультразвукової криоконсервації;
- з вітрифікації.

Метод повільної криоконсервації, що здійснюється поетапно, є найбільш розповсюдженим способом заморожування людських ембріонів. При повільному покроковому охолодженні відбувається дегідратація клітин, що сприяє зменшенню ризику утворення великих внутрішньоклітинних кристалів льоду. Завдяки наявності осмотичного градієнта криопротектори «витають» з клітини воду, яка замерзає в міжклітинному просторі. З метою запобігання спонтанному утворенню льоду застосовують ручний сідинг (seeding). Пінцетом доторкаються до соломинки, що містить розчин з клітинами при температурі -6,5 °C, з подальшою десятихвилинною експозицією при температурі кристалізації. Відтак при температурі -35 °C ембріони поміщають у рідкий азот, де проходить завершальна стадія заморожування і де ембріони зберігатимуться до використання. Однак ризик пошкодження ембріонів внаслідок між- та внутрішньоклітинної кристалізації залишається досить високим. Окрім того, метод повільної криоконсервації здійснюється за допомогою спеціальної апаратури, вартість якої висока.

Метод ультразвукової криоконсервації полягає в наступному. Ембріони, які знаходилися в розчині диметилсульфоксиду та сахарози, переносять у рідкий азот; дрібні кристали льоду, що утворюються, згодом тануть при більш низьких температурах.

Метод вітрифікації (від лат. vitrum — скло) полягає в перетворенні рідини до твердого стану внаслідок процесу екстремального підвищення в'язкості клітини під час охолодження, а не кристалізації, тобто вітрифікація — це заморожування без утворення кристалів льоду. При вітрифікації значно спрощується не тільки процес охолодження, але й зникає небезпека фізичних і хімічних пошкоджень, викликаних між- та внутрішньоклітинною кристалізацією. Цей метод здійснюється за допомогою вітрифікаційної рідини, що складається з двох видів криопротекторів:

- розчину з високою концентрацією криопротектора, здатного проникати крізь мембрану клітини (пропіленглюколь, гліцерол, етиленглюколь);
- розчину малопроникливого криопротектора для забезпечення дегідратації клітин (поліетиленглюколь, фікол, сахароза).

Концентрація криопротектора є настільки високою, що при надто швидкому охолодженні до -196 °C в'язкість рідини сильно зростає.

Важливо, що для вітрифікації, на відміну від повільної криоконсервації, застосовують одні й ті самі розчини, незалежно від стадії розвитку ооцитів чи ембріонів.



Практично, процес вітрифікації полягає в розміщенні ооцитів чи ембріонів у вітрифікаційному середовищі, але на дуже короткий час з метою запобігання токсичній дії внаслідок подальшого надшвидкого заморожування.

Отже, метод вітрифікації не потребує значних матеріально-технічних витрат, і є зручним для практичного застосування. Під час вітрифікації значно спрощується процес охолодження, що запобігає розвитку фізичних і хімічних пошкоджень клітин унаслідок утворення між- та внутрішньоклітинних кристалів.

На базі кафедри акушерства та гінекології Боннського університету (Німеччина) освоєно і впроваджено в клінічну практику метод асептичної вітрифікації. У цій публікації повідомляємо про перший випадок в Україні успішної вагітності, що настала після ембріотрансферу вітрифікованих ембріонів.

Пацієнтка Г.К., віком 30 років, звернулася до медичного центру «Інтерсоно» з приводу вторинного безпліддя з наявністю чоловічої патології як превалюючого чинника. Контрольовану гіперстимуляцію яєчників проводили за стандартним довготривалим протоколом. Як агоніст гонадотропін-рилізінг гормону з метою десинтизації гонадотрофів гіпофіза використали Декапептил (Ferring) у дозі 0,1 мг з 21-го дня попереднього менструального циклу (МЦ) до дня, що передує призначенню тригера овуляції Хорагону в дозі 10 тис МО. Стимуляція яєчників проведена сМГ Менопуром, сумарна доза якого становила 2100 МО. У результаті аспірації фолікулів було отримано 7 ооцитів, з яких два — незрілі: один на стадії першого поділу мейозу (MI), другий — на стадії зародкового пухирця (GV). П'ять зрілих ооцитів на стадії метафази II (MII) були запліднені методом інтрацитоплазматичного введення одного сперматозоїда. Для запліднення було використано кріоконсервовану сперму донора з банку сперми «Імплант».

Через 17 год після запліднення у всіх 5 ооцитів візуалізувалося по два пронуклеуса, що свідчило про вдале запліднення.

На момент ембріотрансферу на 72-й годині культивування два ембріона досягли стадії 5 бластомерів, один — 6, ще один — 8 бластомерів, одна зигота не поділилася. Ембріотрансфер чотирьох ембріонів було здійснено без ускладнень.

На 14-й день після ембріотрансферу, за даними якісного аналізу гормону ХГЛ у сироватці, був отриманий позитивний результат. Однак подальше ультразвукове дослідження (УЗД) не підтвердило вагітності.

Під час другого циклу екстракорпорального запліднення було аспіровано 14 ооцитів, один з яких знаходився на стадії MI.

Контрольовану гіперстимуляцію яєчників проводили за стандартним тривалим протоколом. Як агоніст гонадотропін-рилізінг гормону при другій спробі було використано Декапептил-депо в дозі 3,75 мг, що був призначений на 21-й день попереднього МЦ внутрішньом'язово. Стимуляцію яєчників проводили за допомогою сМГ Менопуру, сумарна доза якого становила 2400 МО.

Наступної доби після запліднення в 9 ооцитах візуалізувалося по два пронуклеуса, через 48 год після запліднення 4 ембріони були відібрані для подальшого ембріотрансферу, а 5 — на стадії двох-чотирьох бластомерів були кріоконсервовані методом асептичної вітрифікації.

Вітрифікація складалася з наступних етапів:

- Перший етап — східчаста прееквілібрація ембріонів у розчині з високою концентрацією кріопротектора, здатного проникати крізь мембрану клітини, та в розчині з малопроникливим кріопротектором; з подальшим переносом ембріонів у вітрифікаційний розчин з фінальною концентрацією кріопротекторів.
- Другий етап — ембріони за принципом капілярності поміщають у носії — відкриті витягнуті соломки (BBC), які потім занурювали в рідкий азот для зберігання. З метою запобігання прямого контакту вітрифікованих ембріонів з рідким азотом BBC встановлювали в спеціально підготовані соломинки, які закривалися металевою кулькою.

На третю добу культивування, тобто на момент ембріотрансферу, один ембріон досягнув стадії 8 бластомерів, два — 6 бластомерів і один — трьох. Всі чотири ембріони категорії А і В було внесено в порожнину матки, але вагітність не наставала.

У лютому 2006 р. жінці був проведений ембріотрансфер вітрифікованих ембріонів, які напередодні були розморожені й перенесені до середовища для культивування ISM 1 (фірма MediCult, Данія). Процедура відтавання здійснювалася в три етапи.

1. Перенесення ембріонів з носія (BBC) до розчину сахарози максимальної концентрації.
2. Ступінчасте їх очищення від кріопротекторів у розчинах сахарози, концентрація яких поступово знижувалася.
3. Фінальне відмивання, перенесення ембріонів в культуральне середовище та вирощування в умовах CO₂-інкубатора.

Всі п'ять ембріонів добре пережили процедуру відтавання й на момент ембріотрансферу в порожнину матки були на стадії трьох-п'яти бластомерів.

На 28-й день після ембріотрансферу під час контрольного УЗД було діагностовано одноплідну вагітність, яка успішно завершилася пологам на 39-му тижні вагітності в листопаді 2006 р. народженням дівчинки.

Таким чином, вітрифікацію в програмах екстракорпорального запліднення можна розглядати як альтернативу протоколу повільного заморожування.

Сподіваємося, що в найближчому майбутньому буде однозначно доведено перевагу вітрифікації над повільним заморожуванням.

Література

1. Cher C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation // *Lancet*. — 1986. — №19. — P. 884-886.
2. Fabbri R., Porcu E., Marselle T. et al. Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. *Human Reproduction* 2000;16: 411-416.
3. Fidler S., Raziel A., Soffer Y. Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia — a comparative study. *Fertility Sterility* 1997; 68: 892-897.
4. Gil-Salmor M., Romeo J., Mingues Y. Pregnancies after cytoplasmic sperm injection with with cryopreserved testicular spermatozoa. *Human Reproduction* 1996; 11: 1309-1313.
5. Poirot C., Vacher- Lavenu M. — C., Helardot P. et al. Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. *Human Reproduction* 2002;17(6): 1447-1452.
6. Porcu E., Fabbri R., Seracchioli R. et al. Birth of healthy female after ICSI of cryopreserved human oocytes. *Fertility Sterility* 1997; 68: 724-726.

Декапептил®

трипторелин 3,75 мг

Депо



**НОВЫЙ
СИМВОЛ
НАДЕЖДЫ**
**в лечении эндометриоза
фибромиомы
бесплодия**



- ♦ **уменьшение болевого синдрома у 90% пациентов**
- ♦ **уменьшение длительности и объема операции**
- ♦ **снижение послеоперационных осложнений**
- ♦ **восстановление репродуктивной функции**

удобство применения

1 инъекция в месяц

03680 Украина, Киев, ул. Радищева 10/14, офис 206
тел.: (044) 492 8749, факс: (044) 492 8779

FERRING
PHARMACEUTICALS



Ведение пациенток с меноррагиями

Фернандес Эрве (Herve Fernandez),

профессор медицинского факультета, руководитель отделения гинекологии и гинекологической амбулаторной хирургии госпиталя Антуан Беклер, президент Общества гинекологической и тазовой хирургии, Франция

Меноррагия — серьезная соматическая патология, которая осложняет протекание менструального цикла и зачастую приводит к возникновению психических расстройств. Она затрагивает около 25% женщин репродуктивного возраста. От 5 до 20% пациенток в возрасте 30-49 лет обращаются к специалистам по поводу чрезмерных менструальных кровотечений; 10% всех гинекологических консультаций связаны именно с меноррагиями.

Ввиду того что консервативная терапия нередко оказывается неэффективной и сопряжена со значительными побочными действиями, доминирующим методом вмешательства при меноррагиях остается гистерэктомия. В настоящее время врачам все труднее добиться согласия пациенток на удаление матки, даже если этот вариант лечения является единственно возможным. В зависимости от социальных аспектов (ментальности, культурных традиций, религии и т.п.) женщины по-разному относятся к медикаментозной или хирургической аменорее, наступающей вследствие лечения.

Основной задачей лечения меноррагий является разрушение эндометрия. Исходя именно из этих предпосылок происходило развитие новых альтернативных технологий, обладающих минимальной инвазивностью, которые, однако, из-за некоторых технических трудностей пока не получили широкого распространения.

Для минимизации вероятности возникновения рисков, связанных с гистероскопической деструкцией эндометрия, были разработаны новые, негистероскопические методы, общими характеристиками которых являются:

- простота выполнения, быстрота освоения манипуляций, по сложности сопоставимых с введением интраматочных средств (ВМС);
- возможность выполнения процедур под местной анестезией либо под внутривенным наркозом.

Необходимым является усовершенствование тактики ведения консервативного лечения функциональных кровотечений, с тем чтобы производить гистерэктомию лишь в качестве крайней меры, в случае безуспешного медикаментозного лечения. Что касается женщин, желающих сохранить репродуктивные возможности, то независимо от их возраста для них показаны лишь консервативные технологии.

Характеристика патологии

Продолжительность нормального менструального цикла составляет от 21 до 35 дней; длительность фазы менструации — 4 ± 2 дня. Средний объем кровопотери в норме равен 35-40 мл, что эквивалентно приблизительно 16 мг железа. Состояния, при которых менструация продолжается более 7 дней, а объем выделившейся крови превышает 80 мл (гиперменорея), принято называть

функциональными геморрагиями (термин, объединяющий понятия гиперменореи и меноррагии). Повторяющиеся кровопотери объемом более 80 мл вызывают железодефицитные анемии, которые не поддаются лечению при помощи специальных режимов питания.

Меноррагии, которые определяются как чрезмерные менструации, отличаются от *метроррагий*, для которых характерно появление кровотечений *вне менструального цикла*. Тем не менее, сочетание двух типов кровотечений встречается достаточно часто и требует исключения органической патологии, которая зачастую и служит причиной метроррагий. Приведенное выше определение меноррагий основывается на субъективной оценке объема кровопотери во время менструации.

Во избежание подобной субъективности Higham и соавт. предложили шкалу, основанную на учете количества использованных тампонов и/или прокладок, визуальной оценке их пропитки, а также на наличии сгустков крови либо перенаполнения кровью используемых защитных средств (рис. 1).

Каждая замена прокладки и/или тампона должна отмечаться в ячейке соответствующего дня цикла. Замена прокладки 1 раз в день соответствует критерию А (минимуму), 5-кратная замена — критерию В (среднему значению), 20-кратная — критерию С (максимуму).

По окончании менструации достаточно суммировать баллы для установления окончательной оценки. Такая диаграмма может достигать уровня в 100 баллов, соответствуя менструальной кровопотере свыше 80 мл крови.

Тампоны	Дни менструального цикла								Баллы
	1	2	3	4	5	6	7	8	
									
									
									

Особенности	Дни менструального цикла								Баллы
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Сгустки крови									
Избыток крови в тампоне									

Всего баллов								
--------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Рис. 1. Шкала Higham



Подобный подсчет достаточно прост и удобен как для ретроспективной, так и для проспективной оценки и позволяет достовернее выявлять характер меноррагий.

В то же время, если основываться лишь на одном опросе, то примерно 20% женщин с кровопотерей свыше 80 мл считают свои месячные нормальными, и наоборот, 20% пациенток, теряющих только 30 мл крови, расценивают их как патологические. Индекс Higham ≥ 150 пунктов позволяет определить группу лиц, нуждающихся в лечении.

Анамнез

Выявление меноррагии происходит либо в результате консультации гинеколога непосредственно по поводу обильных кровотечений, либо на основе обнаружения ее следствия — железодефицитной анемии. В подобных клинических ситуациях некоторые анамнестические моменты необходимо тщательно уточнять. Указания пациенток на наследственный характер кровотечений могут свидетельствовать о наличии аномалии свертываемости крови. Персональный анамнез, резюмированный в клинической картине заболевания, должен напоминать специалистам о возможности нарушений в системе гемостаза.

Аномалии систем гемостаза и функциональные кровотечения

Такие тяжелые патологии гемостаза, как болезнь Гланцмана и синдром Бернара-Сулье, которые возникают уже в раннем детстве, никогда не представляют каких-либо диагностических сложностей. В ходе двух проспективных исследований, проведенных в группе пациенток с функциональными геморрагическими расстройствами, аномалии гемостаза были обнаружены соответственно в 20 и 17% случаев.

Болезнь Виллебранда — наиболее частая из конституционных аномалий гемостаза — встречается у 0,1–0,8% людей. Среди прочих описанных отклонений — дефицит фактора XI, приводящий к гемофилии А или В.

Физиологическая роль фактора Виллебранда (vWF) заключается в том, что он является носителем-стабилизатором для прокоагулянтного протеина FVIII:C, который циркулирует в сыворотке крови в виде нековалентно связанного комплекса и является белком адгезии в процессах гемостаза. Он также может участвовать в тромбоцит-тромбоцитарном взаимодействии посредством связывания гликопротеина IIb/IIIa. Классификация заболевания основана на клинической картине (наличии геморрагий), анамнезе и результатах лабораторного анализа, в том числе определении времени свертывания и активности vWF. Определение уровня vWF помогает в дифференциальном диагнозе двух основных типов болезни Виллебранда. Время активации цефалина или время кровотечения, востребованное в ходе консультации по поводу этих расстройств, увеличивается. Определение фактора Виллебранда с использованием анализатора тромбоцитарной функции позволяет диагностировать данную патологию с чувствительностью свыше 90%.

Ятрогенные причины

Некоторые ятрогенные причины, в частности использование ВМС и антикоагулянтов, могут обуславливать метроррагии. Применение оральной и инъекционных форм контрацепции и/или имплантатов

нередко отягощает функциональные кровотечения. Препарат тамоксифен, используемый для профилактики и лечения рака молочной железы, ввиду своей гиперэстрогенной активности, также может способствовать возникновению кровотечений, объем которых редко достигает критериев функциональных геморрагических расстройств. Психотропные препараты влияют на печеночную деятельность, вызывая относительную гиперэстрогению и ановуляцию, гиперплазию эндометрия и функциональные геморрагии. Иногда ятрогенные причины могут маскировать органическую патологию.

Клиническое обследование и дополнительные методы исследования

У женщин, не применяющих контрацептивы, следует констатировать наличие таких признаков овуляции, как секрция шеечной слизи, дисменорея и предменструальный синдром. Решение вопроса о приеме пациенткой контрацептивных препаратов чрезвычайно важно (о ятрогенном потенциале противозачаточных средств в этиологии функциональных геморрагий уже было сказано выше). На наличие у больной ожирения также следует обращать внимание, поскольку зачастую оно обуславливает ановуляцию и гиперэстрогению и может служить причиной функциональных кровотечений.

Клиническое обследование

При проведении объективного исследования следует обращать внимание на наличие признаков анемии — петехий, бледности кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Пальпация органов брюшной полости позволяет исключить гепато- и спленомегалию.

Сочетающиеся с меноррагиями клинические факторы, подлежащие целенаправленному выявлению:

- носовые кровотечения;
- кровоточивость десен;
- синяки и кровоподтеки;
- кровотечения после родов или операций;
- семейный анамнез.

Промежностный осмотр направлен на выявление трещин и геморроидальных узлов, способных провоцировать кровотечения.

Осмотр в зеркалах позволяет обнаружить влагиалищную патологию в виде эрозий или опухолей. Важно осмотреть все четыре стенки влагиалища, для чего лучше использовать прозрачные зеркала. Обследование шейки матки позволяет исключить наличие кровоточащих эктропионов, полипов или других подозрительных образований.

При отсутствии свежего мазка необходимо произвести забор материала с целью выявления признаков инфекционного процесса, хотя известно, что цервициты крайне редко могут обуславливать обильные кровотечения. При малейшем подозрении должна быть проведена биопсия. Бимануальное исследование помогает выявить сочетанную патологию — органическую причину кровотечений. Необходимо обращать внимание на размеры матки, наличие опухолей придатков или появление боли при пальпации.

Установление функциональных геморрагий основывается на проведении дифференциальной диагностики путем исключения органической патологии, которая может быть причиной потери крови свыше 80 мл.



Беременность

Любое маточное кровотечение требует исключения беременности, в особенности внематочной, метроррагий первого триместра, а в редких случаях — трофобластической болезни. Анамнестический анализ симптоматики в сочетании с общепринятым в повседневной практике определением хорионического гонадотропина в крови позволяет исключить беременность и/или патологию, связанную с ней.

Миома матки

Патология матки в виде миомы, как и функциональные маточные кровотечения, очень часто встречается у пациенток данной возрастной группы. Близко прилегающая к полости матки миома часто провоцирует меноррагии вследствие локальных нарушений системы гемостаза и увеличения площади эндометрия. Кровотечения при этом могут быть обусловлены как самой миомой (подслизистая локализация), так и непосредственно нарушениями эндометрия, связанными с наличием интерстициальной миомы.

Полипы

В этой возрастной группе они чаще всего доброкачественные, однако их рыхлость и наличие сосудистых структур очень часто провоцируют кровотечения. Оценка патоморфологии эндометрия позволяет установить диагноз.

Гиперплазия эндометрия

Персистирующее воздействие гиперэстрогении обуславливает развитие гипертрофии эндометрия независимо от возраста женщины. Подобный феномен усиливается в случаях хронической ановуляции. Гипертрофия эндометрия чаще всего сочетается с его гиперплазией, которая может быть как простой, так сложной; с атипией или без таковой. Систематические гистологические исследования при функциональных маточных кровотечениях позволяют клиницистам объективно проводить дифференциальный диагноз данной патологии.

Аденомиоз

Характеризуется наличием желез и эндометриальной стромы в миометрии. Окончательный диагноз аденомиоза нередко может быть подтвержден лишь после проведения гистерэктомии. Вместе с тем аденомиоз может быть заподозрен и на основе сонографических признаков, когда в стенке матки выявляются размытые структуры и/или узелки аденомиомы, а также участки гипоехогенности на фоне гиперэхогении. Утолщение задней стенки матки, размытость границы миометрия-эндометрия — типичные признаки аденомиоза. Проведение магнитно-резонансной томографии является методом выбора.

Биохимические исследования

Определение концентрации гемоглобина, железа и уровня гематокрита являются стандартными методами выяснения последствий кровотечений. Мочевой тест на беременность или качественный анализ хорионического гонадотропина в крови проводят в случае, если кровотечение было совсем недавно, что может указывать на вероятную беременность. При наличии коагулопатий в анамнезе назначают некоторые специальные методы исследования системы гемостаза.

Биопсия эндометрия

Для постановки диагноза «функциональное кровотечение» важно исключить наличие гиперплазии эндометрия или его злокачественной трансформации. Биопсия эндометрия может проводиться самыми разными методами. В амбулаторных условиях она осуществляется под наркозом путем расширения цервикального канала и проведения выскабливания. При этом применяют катетер Корнье (Cornier) и канюлю Новака (Novak) — наиболее часто используемые для этих целей инструменты. Подобные диагностические процедуры, как правило, проходят абсолютно безболезненно.

Ультразвуковая диагностика

При меноррагиях важность метода сонографии состоит в том, что он позволяет исключить сочетанную патологию, включающую миому матки и полипы эндометрия. При подозрении на внутриматочные аномалии одновременно можно выполнять соногистерографию. Последняя заключается в инстиляции физраствора в полость матки. Проведение ультразвуковой диагностики позволяет лучше, по сравнению с методом гистероскопии, определять вероятный размер и наличие интрамуральной локализации миомы. Однако с помощью сонографии труднее провести дифференциальную диагностику между полипом и миомой.

Гистерография

Гистерография для диагностики органической внутриматочной патологии в настоящее время используется весьма редко. Чаще всего ее применяют в случаях бесплодия, сочетающегося с метроррагиями. Судя по всему, применение данного метода для выявления причин меноррагий не перспективно.

Гистероскопия

Диагностическая гистероскопия осуществляется амбулаторно путем растяжения полости матки углекислым газом или физиологическим раствором. Используются жесткие либо гибкие гистероскопы диаметром от 2,7 до 4,5 мм. Гистероскопия с помощью тонких гистероскопов обычно проходит совершенно безболезненно и практически никогда не требует наложения зажимов Поцци (Pozzi) на шейку матки, а также ее расширения. Прицельная биопсия тканей под визуальным контролем показана практически во всех случаях. Результаты морфологических исследований дают возможность установить вероятную причину функционального кровотечения и позволяют спланировать последующую лечебную тактику.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия, является единственным видом лечения меноррагий, безоговорочно принимаемым женщинами, желающими сохранить возможность зачатия.

Антифибринолитическое лечение

Препараты аминокaproновой кислоты, назначаемые в два первых дня цикла в дозе 1,5–3 г в сутки, эффективны примерно в 50% случаев. Наличие тромбоэмболических проявлений в анамнезе — единственное противопоказание к их применению. Эти средства позволяют сократить менструальную кровопотерю приблизительно на 50%.

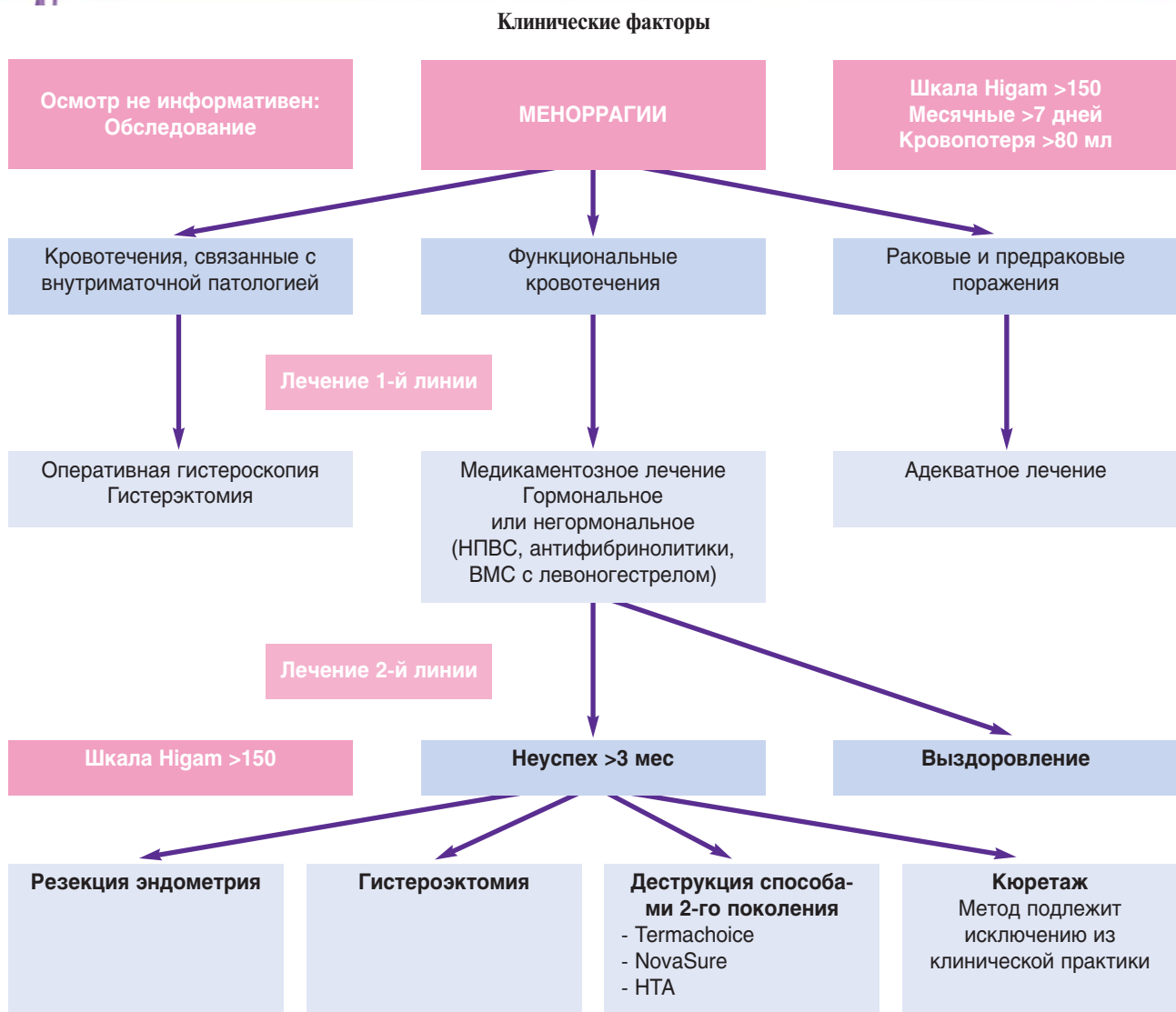


Рис. 2. Алгоритм ведения пациенток с меноррагиями

Гормональная терапия

Показана для восстановления равновесия между эстрогенами и прогестероном на уровне тканей эндометрия, способствует сужению сосудов эндометрия:

- микронизированные прогестины и контрацептивы для большинства пациенток являются препаратами первого выбора. Степень эффективности лечения при их применении приблизительно равна 30%;
- прогестины и комбинированные контрацептивы назначают с учетом их возможных побочных эффектов;
- норпрегнаны ввиду антигонадотропного воздействия являются препаратами выбора при необходимости длительного назначения (в течение 20 дней в месяц).

Следует проводить динамическое наблюдение за пациентками, получающими гормональное лечение, так как при прекращении терапии симптомы могут возобновиться. Также хорошо известны и побочные эффекты гормональной терапии: увеличение массы тела, приливы, кожные проявления, изменения со стороны волосяного покрова и др. Эффективность назначения гормональных препаратов при меноррагиях составляет от 20 до 30%.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Они используются в качестве обезболивающих средств, а также для воздействия на сосуды эндометрия посредством

подавления продукции простагландинов. Их эффективность составляет приблизительно 30% и в большинстве случаев уступает таковой антифибринолитических препаратов.

Даназол и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)

Их предназначение состоит, главным образом, в обеспечении предоперационной подготовки: либо непосредственно эндометрия, либо коррекции анемии, либо же облегчения хирургического лечения как консервативного, так и радикального объема (например с целью обеспечения влажной гистерэктомии вместо абдоминальной операции). Даназол назначают по 200 мг/сут, при необходимости — для уменьшения побочных эффектов (увеличения массы тела, вирилизации) — в виде влажных свечей.

Внутриматочные системы с левоногестрелом

Эти системы являются противозачаточными средствами, механизм действия которых заключается в препятствии пролиферации клеток базального слоя эндометрия посредством уменьшения его толщины и кровоснабжения. Их воздействие на объем менструальной кровопотери уже через 3 мес достигает 90%. Тем не менее, появление банального кровомазанья и тазовой боли иногда может служить показанием к извлечению системы. Подобные системы представляют собой наиболее



эффективное медикаментозное лечение и должны предлагаться пациенткам в первую очередь. Среднесрочная общая эффективность систем Lng (левоногестрел) составляет около 65%. Необходимо помнить о том, что схемам медикаментозной терапии следует отдавать предпочтение при лечении всех женщин, особенно предполагающих забеременеть.

Хирургическое лечение

Кюретаж

При безуспешности медикаментозного лечения, наличии противопоказаний к его назначению либо побочных эффектов, связанных с приемом препаратов, выскабливание полости матки под наркозом во Франции остается наиболее распространенным вмешательством по поводу меноррагий.

Применение вот уже более 20 лет диагностической гистероскопии, наряду с повсеместно выполняемым кюретажем, показывает, что даже в сугубо диагностическом плане выскабливание полости матки не является адекватным вмешательством для выявления злокачественной либо доброкачественной патологии с клеточной атипией. Несмотря на то что выскабливание полости матки может произвести краткосрочный гемостатический эффект, высокий удельный вес рецидивов меноррагий (около 50%) не позволяет рекомендовать кюретаж для клинической практики. Кроме того, данное вмешательство может осложняться перфорациями, инфекциями, кровотечениями, вторичными внутриматочными синехиями.

Деструкция эндометрия

Резекция (абляция) эндометрия

Резекция эндометрия выступает альтернативой (как правило, бескровной) классическому выскабливанию полости матки. Процедура предполагает резекцию слизистой оболочки матки под визуальным контролем с помощью электропетель и моно- или биполярного электротока. При условии хорошей подготовленности оператора данная методика в 85% случаев обеспечивает отсутствие рецидивов меноррагий на протяжении трех лет после выполнения операции. Причиной ограниченного применения вышеописанного метода является недостаток соответствующей подготовки хирургов.

Гистероскопическая резекция сопряжена с рядом осложнений. Согласно результатам клинического аудита, проведенного в Шотландии, уровень осложнений после гистероскопий (в т.ч. кровоточащих травм, перфораций, маточных инфекций) составил около 4,4%. Пациенткам, желающим сохранить фертильность, можно выполнять парциальную резекцию эндометрия, не разрушая базального слоя, не удаляя эндометрий в области маточных рогов и дна матки.

Новые технологии

В течение последних 10 лет с целью снижения риска осложнений и сокращения времени для обучения хирургов развивались многочисленные альтернативные методы деструкции эндометрия. Все они характеризуются коротким периодом обучения специалистов (не требуют высокой хирургической компетенции), краткосрочностью пребывания пациенток в операционном блоке и непродолжительным периодом послеоперационной нетрудоспособности.

Термокоагуляция (ThermaChoice)

Без расширения цервикального канала в полость матки вводят катетер с силиконовым баллончиком. Баллончик наполняется 5% раствором глюкозы для достижения стабильного внутриматочного давления в пределах от 150 до 170 мм рт. ст. Раздутый баллончик равномерно прилегает к стенкам полости матки по всей площади соприкосновения. Как только стабилизируется рабочее давление, наполняющая баллончик жидкость подогревается до температуры $87^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ посредством повторяющихся каждые 8 мин циклов. По завершении вмешательства баллончик опорожняется, и система извлекается из полости матки.

Примерно треть подобных вмешательств проходят под местной анестезией с парацервикальным введением анестетиков. Независимо от вида обезболивания, за полчаса до операции целесообразно ввести 100 мг кетопрофена и 1 г парацетамола. Вторая инъекция препаратов может быть выполнена через 4-6 ч после манипуляции.

На протяжении месяца после хирургического вмешательства могут наблюдаться незначительные серозно-кровянистые выделения, что отражает протекание резорбтивных процессов в полости матки после ее термического ожога. Противопоказаниями для подобной манипуляции являются: планирование беременности, наличие внутриматочных изменений, требующих гистологического исследования, пороки развития и/или увеличение размеров полости матки (более 12 см), которые могут препятствовать контакту поверхности баллончика со слизистой оболочкой матки.

Novasure

Радиочастотные волны подаются на биполярный электрод, вызывая высушивание ткани эндометрия, а также поверхностных слоев миометрия. Используемое для процедуры устройство требует проведения дилатации шейки до 8-го размера по Гегару. После введения устройства генератор автоматически устанавливает регулируемый уровень мощности со средней продолжительностью ритма физического цикла 90 с. Ранние осложнения и противопоказания к проведению манипуляции примерно такие же, как и при использовании ThermaChoice.

Система HTA (Hydro Therm Ablator)

Является единственной системой, которая обеспечивает деструкцию эндометрия при непосредственном визуальном контроле. После расширения шейки до 8-го номера по Гегару в матку вводят гистероскоп. В полость подается подогретый до 85°C раствор, который циркулирует в ней в течение 10 мин. Система HTA может использоваться и при аномальном профиле полости матки.

Показания для применения новых технологий деструкции эндометрия

Все описанные новые технологии объединяют простота и быстрота применения, легкость проведения процедур. Уровень успешности всех процедур примерно одинаков: по данным литературных источников, отсутствие рецидивов заболевания на протяжении 3-5 лет после операции наблюдается в 80-94% случаев.

Единственным противопоказанием для подобных вмешательств является желание женщин забеременеть. Уровень достижения аменореи варьирует в зависимости от метода деструкции эндометрия, что считается предпосылкой для предварительного обсуждения таких деталей с пациенткой до вмешательства (использование методики в варианте ThermaChoice реже всего приводит к наступлению аменореи).



Подобные устройства не обеспечивают идеальной контрацепции, так как частота наступления беременности после деструкции эндометрия колеблется от 3 до 5%. Следовательно, необходимо подумать о контрацепции после вмешательств такого типа. С этой целью можно предложить пациентке в момент вмешательства выполнить трубную стерилизацию с помощью микроимплантатов типа Essure, затраты на которые возмещаются из страховых фондов.

Кроме того, в целях контрацепции можно предложить установить систему с левоноргестрелом, которая не всеми воспринимается адекватно, поскольку пациентки до вмешательства, как правило, уже имели опыт неуспешного лечения меноррагий при помощи подобных устройств.

Риск возникновения рака после выполнения гистероскопических деструкций или использования новых технологий разрушения эндометрия чрезвычайно низок. Возобновление мено- и метроррагий у женщин в возрасте старше 50 лет либо в постменопаузальном периоде требует обеспечения адекватной стратегии диагностики, чтобы в первую очередь исключить появление злокачественных процессов.

Гистерэктомия

Гистерэктомия по поводу меноррагий применяются в основном при неэффективном консервативном лечении.

Подобное вмешательство нельзя предлагать пациентке до проведения консервативного лечения, даже если она и высказывает подобные пожелания. Разработка и внедрение рациональных стратегий по ведению больных с меноррагиями крайне важны. Например, выполнение клинического алгоритма по меноррагиям в Великобритании показало, что с 1989 по 2003 г. уменьшилось число гистерэктомий на 64%!

Мы убеждены, что в настоящее время гистерэктомия может быть предложена пациентке лишь в крайних случаях. Как правило, ее выполняют путем вагинального доступа.

Выводы

Оптимальным алгоритмом лечения пациенток с меноррагиями является назначение медикаментозной терапии прогестинсодержащими препаратами, и только в случае отсутствия эффекта показаны радикальные методы лечения. Хирургические методики деструкции эндометрия достигли высокой эффективности при наличии незначительных рисков развития послеоперационных осложнений, однако у женщин, желающих сохранить фертильность, данный вариант лечения должен применяться только в крайнем случае.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Передплатний індекс — 35272

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також в редакції медичної газети «Здоров'я України – XXI сторіччя».



Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 7 грн;
- на 6 місяців – 42 грн;
- на 12 місяців – 84 грн.

Телефон відділу передплати: 223-31-96, 223-31-98



ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Назва заходу, тема	Дата і місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Чоловік і жінка: фізіологія та розлади»	6-7 квітня, Київ	Українська асоціація андрології та сексуальної медицини 01133, Київ, вул. Верхня, 5; тел.: (044) 254-68-31 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Науково-практична конференція «Хвороби цивілізації та медична практика»	11 квітня, м. Одеса	Одеський державний медичний університет МОЗ України 65026, м. Одеса, Валівський пров., 2 тел.: (0482) 56-41-13, (048) 716-56-36
Науково-практична конференція «Дерматокосметологія в лікувальній практиці»	18 квітня, Київ	Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 03035, Київ, вул. Островського, 48; тел.: (044) 249-46-56 Всеукраїнська асоціація спеціалістів з прикладної естетики 01042, Київ, вул. Чигоріна, 61А, офіс 76; тел/факс: (044) 285-68-80
Науково-практична конференція «Дерматовенерологія та косметологія на рубежі століть: наука, практика, навчання»	19-20 квітня, Київ	Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України 01061, Київ, бульв. Шевченка, 13; тел.: (044) 234-69-75, 255-16-32 Українська асоціація лікарів дерматологів і косметологів
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Неврологічні розлади»	22-27 квітня, АР Крим, м. Судак	Інститут геронтології АМН України 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67 тел.: (044) 430-40-27, 431-05-48
Науковий симпозіум «Пренатальна діагностика вродженої та спадкової патології»	30 квітня - 1 травня, м. Донецьк	Донецький державний медичний університет ім. Максима Горького МОЗ України Донецький спеціалізований медико-генетичний центр 83000, м. Донецьк, вул. Артема, 57; тел/факс: (062) 305-27-60
VII з'їзд ендокринологів України	16-18 травня, Київ	Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України 01114, Київ, вул. Вишгородська, 69; тел.: (044) 430-36-94
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Вагітність та пологи високого ризику»	17-18 травня АР Крим, м. Судак	Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України 95006, АР Крим, м. Сімферополь, бульв. Леніна, 5/7 тел.: (0652) 24-84-25
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Плід як частина родини»	22-23 травня, м. Харків	Харківський державний медичний університет МОЗ України 61022, м. Харків, просп. Леніна, 4 Харківський спеціалізований медико-генетичний центр 61022, м. Харків, просп. Правди, 13; тел/факс: (057) 700-32-17
Науково-практична конференція «Досягнення в лікуванні тяжких хронічних дерматозів та інфекцій сечостатевої сфери»	23 травня, м. Донецьк	Донецький державний медичний університет ім. Максима Горького МОЗ України 83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16; тел.: (062) 385-89-19
Науково-практична конференція «Безпліддя подружньої пари»	24-25 травня, Київ	Інститут урології АМН України 04053, Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9А; тел.: (044) 486-67-31
Науково-практична конференція «Імунітет і харчування дітей раннього віку»	30-31 травня, Київ	Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України 04050, Київ, вул. Мануїльського, 8; тел.: (044) 483-38-94, факс: 483-80-26
Науково-практична конференція «Психотерапія і суспільство»	7-8 червня, м. Львів	Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України 79021, м. Львів, вул. Кульпарківська, 95; тел.: (0322) 64-65-73 Українська спілка психотерапевтів
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблеми перинатальної медицини та безпечного материнства в Україні»	15-16 червня, Київ	Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України 04050, Київ, вул. Мануїльського, 8 тел.: (044) 483-38-94, факс: 483-80-26 Асоціація педіатрів України; Асоціація акушерів-гінекологів України
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя»	22-23 червня, Київ	Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 284-64-79, 284-82-82



Лечебный эффект низкодозированных оральных контрацептивов при маточных кровотечениях пубертатного периода

Н.М. Пасман, Е.А. Снисаренко, А.Л. Теплицкая, Е.Е. Гилева,
И.Ю. Вонюкова, Н.Г. Баханец, Новосибирский государственный университет,
Муниципальная детская клиническая специализированная больница № 5, г. Новосибирск

Нарушения овариально-менструального цикла занимают одно из главных мест в структуре гинекологической заболеваемости подростков. Ведущей причиной маточных кровотечений пубертатного периода (МКПП) является функциональная незрелость центральной нервной системы и нарушения регуляции овариально-менструального цикла на уровне гипоталамо-гипофизарной системы. Гормональные изменения в яичниках возникают параллельно с изменениями в центральной нервной системе (ЦНС), в результате созревания репродуктивных органов и совершенствования их регуляторных механизмов [1-3, 7]. В течение первого года после менархе менструальный цикл часто нерегулярный, высока частота ановуляторных циклов (рис. 1, 2). Репродуктивная система находится под тщательным контролем гипоталамических центров, но нормальная регуляция может измениться в результате влияния соматической патологии, алиментарной недостаточности, негативных эмоций и психоэмоционального стресса, а также в результате влияния на гормональную функцию яичников инфекций, передающихся половым путем [4-6]. Своевременная коррекция возникающих нарушений регуляции овариально-менструального цикла у подростков позволяет предотвратить последующие проблемы, связанные с репродуктивным здоровьем.

Цель исследования

Оценить эффективность тактики ведения пациенток с МКПП, получающих гормональный гемостаз с последующей регулирующей гормонотерапией низкодозированными комбинированными оральными контрацептивами (КОК), а также пациенток, пролеченных гестагенами, в сравнении с больными, леченными традиционными гемостатическими препаратами.

Материал и методы

Исследовано 170 девушек с МКПП в возрасте 10-19 лет. Всем проводилось общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, общий и биохимический анализы крови, определяли показатели гемостаза. У большинства пациенток исследовали уровень гормонов в крови: ТТГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, пролактина.



Рис. 1. Патогенез МКПП

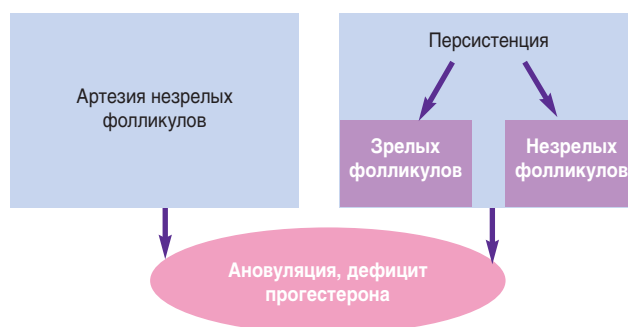


Рис. 2. Варианты нарушений ОМЦ у подростков

При клинических симптомах гиперандрогении дополнительно определяли уровень кортизола, ДЭАС, 17-ОН-прогестерона, тестостерона. Больные были проконсультированы педиатром, невропатологом, отоларингологом, гематологом. При наличии показаний пациентки проходили дополнительное обследование у других специалистов. Тщательно исследовался анамнез как самих девочек, так и матерей.

Все пациентки с МКПП были разделены на 4 клинические группы. Критериями включения в ту или иную клиническую группу являлось наличие (отсутствие)



Таблица 1. Группы пациенток с ювенильными маточными кровотечениями

Группы	№	n	Возраст	p
Пациентки без гиперплазии эндометрия (М-ЭХО 2-8 мм, Нв 109-81 г/л), получавшие КОК 4-6 мес	1	63	13,6±1,2	—
Девушки с тенденцией к гиперплазии эндометрия (М-ЭХО 9-12 мм, Нв ≤91 г/л), получавшие дидрогестерон 20-30 мг/сут	2	38	15,6±1,9	$p_{1-2} < 0,05$
Пациентки с гиперплазией эндометрия (М-ЭХО 13-22 мм), анемией II-III Нв ≤91 г/л, которым проводился хирургический гемостаз с последующим назначением КОК в течение 6 мес	3	37	17,8±2,3	$p_{1-3} < 0,05$
Пациентки, получавшие традиционную гемостатическую терапию (М-ЭХО от 2 до 10 мм), Нв ≤91 г/л)	4	32	13,4±1,5	$p_{3-4} < 0,05$
Контрольная группа (здоровые девушки с нормальным менструальным циклом)	5	25	13,6±1,8	$p_{1-3} < 0,05$

гиперплазии эндометрия, выявляемое при проведении УЗИ, а также уровень гемоглобина, указывающий на степень выраженности анемизации.

Первую группу составили 63 пациентки с МКПП без гиперплазии эндометрия (М-ЭХО от 2 до 8 мм), с анемией I-II степени (Нв 109-81 г/л), получавшие регулируемую гормональную терапию низкодозированными КОК в течение 6 мес. после проведения им гормонального гемостаза.

Во вторую группу включены 38 девушек, страдающих МКПП с тенденцией к гиперплазии эндометрия (М-ЭХО 9-13 мм на фоне продолжающегося кровотечения от 6 до 14 дней) с уровнем гемоглобина не менее 91 г/л. Пациенткам второй группы с целью гормонального юретажа назначался дидрогестерон в суточной дозе 20-30 мг. После достижения гемостаза девушки продолжали получать терапию гестагенами во II фазу цикла с 16-го по 25-й день в течение 6 мес.

Третью группу составили 37 больных, которым проводили хирургический гемостаз в связи с диагностированной гиперплазией эндометрия (М-ЭХО от 14 до 22 мм, n=29) и тяжелой постгеморрагической анемией (Нв<80 г/л). После проведения хирургического гемостаза всем девушкам в течение 6 мес назначали регулируемую гормональную терапию низкодозированными КОК.

32 пациентки с МКПП, получавшие только гемостатическую терапию (М-ЭХО от 2 до 10 мм, уровень гемоглобина от 116 до 98 г/л), составили **четвертую клиническую группу**. Пациенткам 4-й группы с целью гемостаза назначали дицинон, препараты кальция, утеротонические средства в сочетании с физиотерапевтическими методами лечения. Клиническое и лабораторное обследование проводилось всем пациенткам до и после лечения.

Пятую (контрольную) группу составили 25 девушек с нормальным менструальным циклом (табл. 1, 2).

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели в разных клинических группах перед лечением

	1-я группа (n=63)	2-я группа (n=38)	3-я группа (n=37)	4-я группа (n=32)	5-я группа (контроль, n=25)
Менархе, возраст	12,6±1,4	14,8±2,3	15,6±1,5	13,8±0,9	13,4±1,2
Масса тела, кг	53,8±4,41	57,5±3,4	59,3±6,3	52,4±4,2	52,5±4,8
Рост, см	165,7±7,2	167,8±5,3	166,5±7,8	166,2±5,9	168,6±3,6
Курение	14 (22,2%)*	15 (39,5%)**	17 (45,9%)**	13 (40,3%)**	3 (12,1%)
Экстрагенитальная патология	28 (44,4%)	21 (55,3%)*	20 (54,5%)	16 (50%)	8 (32,3%)
Гемоглобин, г/л	102,2±10,8	96,3±9,8*	90,6±8,4*	108,7±11,5	118,6±7,8
Фибриноген, г/л	4,45±1,72	4,24±1,38	4,62±2,15	4,28±1,86	3,56±1,43
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	216,3±46,8	204,8±39,6	188,8±26,2*	218,5±28,8	246,2±29,4
Антитромбин III, %	89,5±7,6	76,8±9,7*	73,5±6,8*	78,6±5,8*	96,3±8,2

* Достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

** — $p < 0,005$

Результаты исследования возрастного состава пациенток с МКПП свидетельствуют о том, что тенденция к гиперплазии эндометрия отмечается преимущественно у девушек более старшего возраста, хотя в двух клинических случаях эта патология диагностирована при проведении УЗИ у пациенток 12,5 и 13 лет (М-ЭХО соответственно составило 19 и 23 мм), что свидетельствует о необходимости обязательного проведения УЗИ при МКПП. Всем девушкам с подтвержденной гиперплазией эндометрия произведено раздельное лечебно-диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Получены следующие **результаты гистологического исследования**:

- в 15 случаях (40,5%) — эндометрий в стадии пролиферации;
- у 8 (21,5%) пациенток диагностирована железистокистозная гиперплазия эндометрия;
- у 11 (30%) — железистая гиперплазия эндометрия;
- у 3 (8,0%) выявлены фиброзные и железистофиброзные полипы эндометрия.

Демографические показатели, представленные в таблице 2, отражают отсутствие достоверных различий по возрасту наступления менархе, весо-ростовым показателям в различных группах обследуемых. Обращает внимание высокий процент курящих среди пациенток, страдающих гиперплазией эндометрия (45,4%), в 4 раза превышающий число потребителей никотина в контрольной группе (11,1%), что позволяет отнести эту вредную привычку к факторам риска развития патологии эндометрия. Среди девушек, обследованных по поводу МКПП, выявлен больший процент экстрагенитальной патологии, составившей в разных группах от 44,4 до 55,3% (в контрольной группе 32,3%,



P2-5<0,05). У 36,8% девушек с дисфункциональными кровотечениями выявлено по 2 сопутствующих экстрагенитальных заболевания, а у 62,4% — по 3-4 заболевания. Ведущее место среди сопутствующих соматических заболеваний занимает патология ЦНС (56%) в виде цереб्रोастенического синдрома в сочетании с нестабильностью шейного отдела позвоночника. На втором месте по частоте — синдром дисплазии соединительной ткани, выявленный у 50,7% пациенток (n=86), проявляющийся пролапсом митрального клапана, наличием дополнительной хорды в полости левого желудочка, гипермобильностью суставов, миопией, нарушением осанки.

У 50% (n=85) подростков диагностирована вегетососудистая дистония по гипотоническому типу, у 16% выявлена патология мочевыделительной системы, у 12% — заболевания желудочно-кишечного тракта, у 8% пациенток наблюдались заболевания крови (тромбоцитопении, наследственные нарушения коагуляционного гемостаза — болезнь Виллебранда, геморрагические васкулиты). Обращает внимание высокий процент инфекционной патологии у пациенток с МКПП: очаги хронической инфекции носоглотки выявлены у 45% больных; у 72% пациенток обнаружена патологическая флора при исследовании выделений из влагалища (*E. coli*, *Enterobacter*, *S. aureus*, у 12% — *T. vaginalis* и *Chl. trachomatis*). Всем пациенткам была проведена этиотропная антибактериальная терапия.

При исследовании показателей гемопоэза выявлено снижение концентрации гемоглобина у всех пациенток с МКПП, достоверное по сравнению с контролем у девушек 2-й и 3-й групп; уровни цветового показателя (0,75-0,85), концентрация сывороточного железа (<10,5 мкмоль/л) и повышение уровня трансферрина (>65 мкмоль/л) доказывали железодефицитный характер анемии, тяжесть которой достигала III степени у пациенток 3-й группы с длительным кровотечением. Всем девушкам с дефицитом железа различной степени выраженности назначали препараты

Таблица 3. Дифференцированный подход к лечению ювенильных маточных кровотечений у подростков

Группы		n
1-я	Низкодозированные КОК	
	Регулон (30 мг этинилэстрадиола /150 мг дезогестрела)*	22
	Новинет (20 мг этинилэстрадиола /150 мг дезогестрела)**	18
	Линдинет (20 мг этинилэстрадиола /75 мг дестодена)***	23
2-я	Гестагены 20 мг дидрогестерона	38
3-я	Низкодозированные КОК	
	Регулон (30 мг этинилэстрадиола /150 мг дезогестрела)*	10
	Новинет (20 мг этинилэстрадиола /150 мг дезогестрела)**	9
	Линдинет (20 мг этинилэстрадиола /75 мг дестодена)***	18

* — Регулон®, Гедеон Рихтер; ** — Новинет®, Гедеон Рихтер;

*** — Линдинет®, Гедеон Рихтер

железа перорально длительными курсами, до восстановления гемоглобинового, транспортного и резервного депо железа (в течение 2-6 мес).

У пациенток с МКПП отмечено также некоторое снижение уровня тромбоцитов, достоверное в 3-й группе, а также уменьшение концентрации естественного антикоагулянта — антитромбина III.

В таблице 3 представлены данные по применению низкодозированных КОК и гестагенов в качестве регулирующей и заместительной терапии у подростков 1-й, 2-й и 3-й групп.

С целью восстановления нормальной регуляции менструального цикла и предотвращения развития синдрома отмены девушки 1-й клинической группы получали в течение 6 мес Регулон (n=22), Новинет (n=18) и Линдинет (n=23). Пациентки 2-й клинической группы в течение 6 мес получали заместительную терапию гестагенами (дидрогестерон 20 мг/сут) во вторую фазу цикла с 14-го по 26-й день после проведения им гормонального кюрежа дидрогестероном в течение 10-14 дней. Девушки после хирургического гемостаза в течение полугода принимали Регулон (n=10), Новинет (n=9) и Линдинет (n=18) с контролем М-ЭХО через 3 и 6 мес.

Таблица 4. Эффективность терапии МКПП у пациенток (через 6 мес.)

Клинико-лабораторные показатели		1-я группа (n=63)	2-я группа (n=38)	3-я группа (n=37)	4-я группа (n=32)	5-я группа (контроль n=25)
Контроль цикла		57 (90,5%)	31 (81,6%)	33 (89,2%)	17 (53,1%)	
Межменструальные кровянистые выделения		6 (9,5%)	7 (8,4%)	4 (10,8%)	16 (50%)	0
Уровень гормонов до (а) и после (б) лечения на 5-6-й день цикла	Лютеинизирующий гормон (ЕД/л)	8,2±1,5 (а) 6,9±1,7 (б)	7,8±1,4 (а) 5,5±2,6 (б)	7,6±2,5 (а) 4,6±2,2 (б)	8,8±1,9 (а) 8,6±2,4 (б)	6,7±1,5
	Фолликулстимулирующий гормон (ЕД/л)	6,8±1,4 (а) 4,4±1,2 (б)	6,4±1,8 (а) 4,9±1,7 (б)	7,5±2,7 (а) 5,9±1,4 (б)	8,9±2,4 (а) 7,2±1,4 (б)	5,6±1,3
	17β-эстрадиол (нг/л)	98,3±24,5 (а) 123,4±34,3 (б)	105,6±32,8 (а) 92,3±43,4 (б)	92,4±42,3 (а) 116,6±31,8 (б)	99,4±39,8 (а) 98,6±24,2 (б)	96,5±23,1
	Прогестерон (мг/л)	2,8±1,1 (а) 7,6±1,7 (б)*	3,9±1,3 (а) 6,1±2,4 (б)*	2,1±1,2 (а) 8,3±1,5 (б)*	2,5±1,8 (а) 3,1±1,6 (б)	6,8±1,2
Показатели гемоглобина после лечения (г/л)		118,8±7,1*	115,2±8,2*	112,7±6,5*	105,7±9,7	121,3±8,8
Состояние эндометрия (М-ЭХО на 5-6-й день цикла до (а) и после лечения (б))		7,8±1,5 (а) 5,4±1,1 (б)*	13,9±2,8 (а) 6,8±1,2 (б)*	19,8±3,9 (а) 6,2±1,4 (б)*	7,8±1,3 (а) 7,2±1,1 (б)	5,8±1,1



Результаты

У всех пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп была достигнута стабилизация менструального цикла и показателей гормонального гомеостаза через 6 мес терапии (табл. 4). Необходимость повторной госпитализации возникла у пяти пациенток, принимавших Новинет в первые 2 мес в связи с нерегулярным приемом препаратов; дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) были купированы повышением дозы КОК до 3-4 табл. в сутки с последующим переходом вновь на регулируемую гормональную терапию. У всех 63 пациенток первой группы и 38 — второй группы отмечен регулярный менструальный цикл с уменьшением величины менструальной кровопотери, отсутствие гиперплазии эндометрия по данным УЗИ на фоне приема КОК. Наибольший удельный вес повторных госпитализаций отмечен у пациенток 4-й группы, получавших во время одного эпизода МКПП только гемостатическую терапию. Из 32 человек этой группы в течение 6 мес у 15 (46,2%) возникли рецидивы МКПП, потребовавшие госпитализации, после которой им всем была назначена регулирующая гормональная терапия низкодозированными КОК (Линдинет, Регулон, Новинет).

У всех пациенток наблюдались хорошая переносимость КОК, в течение 6 мес приема не отмечалось влияние синтетических прогестинов на массу тела, уровень артериального давления и показателей гемостаза. Среди побочных действий у части пациенток в первые два месяца отмечалась тошнота на фоне приема Новинета (n=4) и Регулона (n=6), а также мажущие кровянистые выделения (соответственно у 5 и 3 девушек). Указанные симптомы купировались на 3-4-й месяц приема препаратов. **Лучшая переносимость отмечена при приеме Линдинета**, на фоне назначения которого данные побочные эффекты наблюдались в единичных случаях. У девушек 1-й, 2-й и 3-й клинических групп достигнута нормализация показателей гемоглобинового и транспортного депо железа, купирование анемии через 2-4 мес от начала гормональной и антианемической терапии, улучшение гормонального баланса с восстановлением нормальных показателей ЛГ и прогестерона.

Положительный эффект отмечен также у всех пациенток 2-й группы, принимавших во вторую фазу цикла дидрогестерон: ни у одной пациентки не возник рецидив дисфункциональных кровотечений.

При назначении низкодозированных оральных контрацептивов девушкам с маточными кровотечениями были получены дополнительные лечебные эффекты в виде купирования альгодисменореи, угрей, себореи.

Выводы

1. Всем девушкам с МКПП, помимо обязательного исследования общего анализа крови и показателей гемостаза, необходимо проведение УЗИ с целью дифференцированной коррекции возникшего нарушения менструальной функции в зависимости от наличия или отсутствия гиперплазии эндометрия.

2. При отсутствии гиперплазии эндометрия (М-ЭХО от 2 до 8 мм на фоне ДМК) эффективным является проведение гормонального гемостаза низкодозированными монофазными КОК (в суточной дозе 3-4 табл. Регулон, Новинет, Линдинет) с последующим переходом на регулируемую гормональную терапию этими же препаратами по контрацептивной схеме в течение 6 мес, что позволяет предотвратить рецидивы МКПП.

3. Наличие тенденции к гиперплазии эндометрия с «пограничной толщиной эндометрия» (М-ЭХО от 9 до 13 мм) при отсутствии анемии тяжелой степени является показанием к проведению гормонального двухнедельного юретажа гестагенами, назначаемого в дальнейшем для профилактики рецидивов в течение 6 мес во вторую фазу цикла с 14-го по 27-й день.

4. Подтвержденная гиперплазия эндометрия по данным УЗИ (М-ЭХО 14 мм и более на фоне длительного кровотечения) является показанием для раздельного диагностического выскабливания матки, выполняемого под контролем гистероскопии. С целью нормализации гормонального гомеостаза и профилактики гиперпластических процессов эндометрия у этого контингента пациенток эффективно проведение регулирующей гормональной терапии низкодозированными монофазными КОК (Линдинетом, Регулоном, Новинетом) в течение 6 мес.

5. Низкодозированные КОК, назначаемые с целью регуляции менструального цикла, хорошо переносятся пациентками и имеют дополнительный косметический эффект. Наименьшее число побочных эффектов отмечено при приеме низкодозированного препарата Линдинет, содержащего 20 мг этинилэстрадиола и 70 мг гестодена.

Литература

1. Пасман Н.М., Снисаренко Е.А., Дударева А.В., Баханец Н.Г., Дифференциальный подход к терапии дисфункциональных маточных кровотечений у подростков // Гинекология. — 2003. — № 6. — С. 28-32.
2. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Сальникова Е.А. Результаты применения микронизированного прогестерона у девочек-подростков с маточными кровотечениями // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2005. — № 1. — С. 28-33.
3. Gurkin Y. A. Adolescent B Gynecology, 2000 ; 543 p.
4. Ferguson H., Vree M.L et al. European Journal of contraception and Reproductive Health Care: 2000 Vol. 5,1; 35-45.
5. Pasman N.M., Snisarenko E.A. Dudareva A.V., Tepelskaiya A.L. Therapy of dysfunctional uterine bleeding in adolescent girls. // Pediatric and Adolescent Gynecology — In European Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology / (Florence. Italy, December 2-5) 2002). Rome, 2003. — P. 419-423.
6. Rosenberg M. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179: 577-82.
7. Spence J.E H. 7-th European Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology. 1997 Vienna. P. 30.

Оригинальная статья опубликована
в Русском медицинском журнале, том 14, № 1, 2006



Ліндинет

гестоден етинілестрадіол

Легкість метелика!

Нові можливості у контрацепції, лікувальному і профілактичному застосуванні гестоденвмісних комбінованих оральних контрацептивів від "Ріхтер Гедеон"

- Надійний та безпечний захист
- Оптимальні комбінації гестодену та етинілестрадіолу для жінок репродуктивного віку
- Не впливає на обмін речовин та масу тіла за тривалого використання (роки)
- Добре контролює цикл та усуває симптоми дисменореї
- Упаковка на один і три цикли




РІХТЕР ГЕДЕОН
Засновано у 1901 році



Представництво "Ріхтер Гедеон" в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-б.
Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-19 (-11), e-mail: ukraine@richter.kiev.ua
www.richter.com.ua

кагОцел

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ
И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

ВИРУС ГЕРПЕСА

ВИРУСЫ ГРИППА

ВОЗБУДИТЕЛИ ОРВИ

РИНО ВИРУСЫ

**Потенцирование клинического
эффекта антибиотикотерапии**

НИΔРМЕДИК ПЛЮС





Макролидные антибиотики в акушерстве и гинекологии

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



Роль антибактериальной терапии в современной медицинской практике трудно переоценить, поскольку распространение инфекционных заболеваний представляет весьма серьезную проблему. Это обусловлено не только изменившимися экологическими и социальными условиями, но и сменой этиологической структуры возбудителей. Изменение эпидемиологической ситуации характеризуется увеличением числа внутриклеточных возбудителей, ассоциаций микроорганизмов, количества резистентных штаммов [3]. В настоящее время растет число аллергических реакций вследствие приема антибиотиков, увеличивается число пациентов с врожденным или приобретенным снижением иммунной защиты. Повышаются требования к современным антибактериальным средствам, которые, наряду с широким спектром действия, должны быстро проникать через наружную клеточную оболочку микроорганизмов, быть устойчивыми к действиям β -лактамаз, иметь выраженный эффект от приема и не обладать иммуносупрессивным действием.

В последние годы в качестве эффективной альтернативы широко известным пенициллинам и цефалоспорином при лечении воспалительных заболеваний все чаще применяют новые современные макролидные

антибиотики, что обусловлено рядом причин. Так, благодаря определенным особенностям фармакокинетики, макролиды способны накапливаться в достаточно высоких концентрациях в макрофагах, нейтрофилах и других клетках и тканях. Они, в частности, активны не только против возбудителей типичной пневмонии, но и атипичной. Учитывая высокую безопасность макролидов, их применение возможно у пациентов с наличием аллергии к β -лактамам антибиотикам. Пероральное назначение обычно является достаточным для достижения высоких пиковых концентраций в сыворотке крови и тканях, обеспечивающих активное антимикробное действие.

Весьма важной является иммуномодулирующая активность ряда макролидов. Синергическое с иммунной системой действие осуществляется вследствие присутствия антибиотика в фагоцитах и повышения чувствительности бактерий к фагоцитозу. Низкая токсичность позволяет безопасно использовать данные препараты при беременности, лактации, а также у новорожденных.

В 1952 г. американским микробиологом Ваксманом был выделен из *Streptomyces erythreus* первый классический представитель группы макролидов — эритромицин.

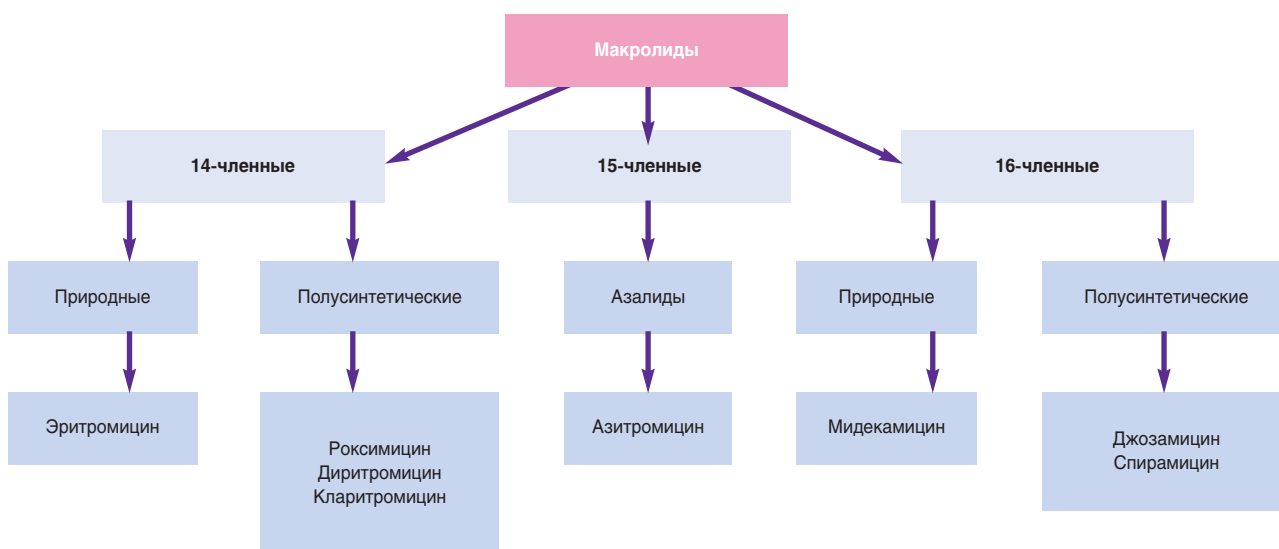


Рисунок. Классификация макролидов (по Л.С. Стречунскому, 1997)



Весьма широкое и часто необоснованное его применение, особенно по поводу острых респираторных вирусных заболеваний, приводило к появлению у больных большого числа устойчивых к эритромицину штаммов стафилококка и зачастую — к неэффективности антибиотика при лечении стафилококковых инфекций.

Своеобразное «возрождение» макролидов произошло в середине 70–80 годов прошлого столетия в связи с синтезом новых препаратов данной группы.

В настоящее время макролиды являются классом антибиотиков, основу химической структуры которых составляет липофильная молекула с характерным макроциклическим лактоновым кольцом, связанным с различными сахарами. В зависимости от числа атомов углерода в лактоновом кольце макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, олеандомицин, имеющий чисто историческое значение), рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин) (см. рисунок).

Макролидные антибиотики являются ингибиторами белкового синтеза в клетках микроорганизма. Механизм их действия связан со взаимодействием с 23-S РНК-компонентом каталитического центра пептидтрансферазы 50S (или 30S — для некоторых микроорганизмов) субъединицы мембранно-ассоциированных рибосом бактериальных клеток [3]. Такая связь является необратимой ковалентной и, по всей видимости, комплементарной, что обеспечивает видовую и штаммовую специфичность действия. Связывание макролидов с рибосомами чувствительных клеток приводит к нарушению пептидилтрансферазной активности, а также к ингибированию реакций транслкации и транспептидации, вследствие чего нарушается нормальный процесс синтеза белка.

Механизм действия макролидов

Активность макролидов обусловлена их взаимодействием с большинством клинически значимых штаммов атипичных возбудителей и избирательной токсичностью для микроорганизмов. Можно предположить, что рибосомы, с которыми взаимодействуют макролиды, отвечают за синтез белка, необходимого для деления клеток, так как не происходит торможения пластических процессов или их заметного нарушения в бактериальных клетках под влиянием макролидов. Однако при действии на растущую популяцию микроорганизмов прекращается процесс деления бактериальных клеток. Именно поэтому необходима относительно длительная терапия — бактериальные клетки вначале теряют способность к делению, а потом погибают «от старости» (А.М. Попкова и соавт., 2000). Преждевременное прекращение терапии может привести к рецидивам заболевания и развитию бактериальной резистентности. Макролиды относятся к бактериостатическим препаратам, т.е. ингибируют процесс деления бактериальных клеток, поэтому ранее считалось, что лекарственные средства данной группы эффективны только против быстрорастущих микроорганизмов, и, следовательно, лечение может быть результативным лишь при острых, а не хронических, затяжных или

вялотекущих бактериальных инфекциях. Однако в последнее время появились новые данные, свидетельствующие о том, что макролиды второй генерации могут проявлять бактерицидные свойства и быть эффективными даже против нерастущих штаммов микроорганизмов.

Спектр антимикробной активности включает грамположительные кокки (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*), возбудителей коклюша, дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактерии, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы; гонококки, клостридии и даже анаэробы (исключая *B. fragilis*). Отдельные препараты отличаются друг от друга по антимикробной активности. Так, азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *H. influenzae*, а кларитромицин — *H. pylori* и атипичных микобактерий (*M. avium*, *M. leprae* и др.). Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении некоторых простейших (*T. gondii*, *Cryptosporidium spp.*). Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладают устойчивостью к макролидам.

Фармакокинетика

Фармакокинетика различных представителей макролидов не одинакова. Всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) зависит от вида препарата, лекарственной формы и присутствия пищи. Пища значительно снижает биодоступность эритромицина, в меньшей степени — рокситромицина, азитромицина и мидекамицина, практически не влияет на биодоступность кларитромицина, спирамицина и джозамицина [4].

Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрация в сыворотке крови значительно ниже тканевой и варьирует у различных препаратов. Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются у рокситромицина, самые низкие — у азитромицина. Степень связывания с белками плазмы также различна: наибольшая — у рокситромицина (более 90%), наименьшая — у спирамицина (менее 20%).

Макролиды хорошо распределяются в организме, достигая высоких концентраций в различных тканях и органах, особенно при воспалении. При этом они проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации, а также проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизм осуществляется в печени при участии микросомальной системы цитохрома Р-450; метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Почечная экскреция составляет 5–10%; период полувыведения препаратов колеблется от одного часа (мидекамицина) до 65–67 ч (азитромицина); при почечной недостаточности он не изменяется (кроме кларитромицина и рокситромицина).

В последнее время появились новые данные, весьма положительно характеризующие современные макролиды [2, 5, 6]. Вполне доказаны высокая эффективность в отношении внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл), причем активность *in vivo* нередко выше, чем *in vitro*, высокий профиль безопасности,



Таблица 1. Дозировка и особенности применения макролидов в акушерстве и гинекологии

Препарат	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Эритромицин	Эритран Эрмицин Эрик Этромацин	Таблетки по 0,1; 0,2; 0,25; 0,5 г	По 0,25-0,5 г 4 раза в сутки за 1 ч до еды
Эритромицина фосфат		Флаконы для инъекций по 50; 100 и 200 мг активного вещества	Внутривенно капельно по 0,2 г 2-3 раза в сутки (суточная доза до 1 г), в 250,0 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% глюкозы в течение не менее 45-60 мин
Спирамицин	Ровамицин Ровацин	Таблетки по 1,5 и 3 млн МЕ Флаконы для инъекций по 1,5 млн МЕ	Внутрь по 6-9 млн ЕД/сут 2-3 раза, независимо от приема пищи. Внутривенно капельно в дозе 4,5-9 млн ЕД/сут в 3 введения, в 100 мл 5% раствора глюкозы (в течение 1 ч)
Кларитромицин	Клацид Клацид СР Зосин Клеримед Кламед Клабакс Клабакс OD Кларицид Класан Лекоклар Фромилид	Таблетки по 0,25; 0,5 г Флаконы для инъекций по 0,5 г	Внутрь по 0,25-0,5 г 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, в течение 7-14 сут. Клабакс OD и Клацид СР (препараты пролонгированного действия) назначают 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза 2 г Внутривенно капельно по 0,5 г 2 раза в сутки в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 45-60 мин
Рокситромицин	Рулид Реницин Роксид Роксилид	Таблетки по 0,05; 0,1; 0,15; 0,3 г	Внутрь 0,3 г в сутки в один или в два приема за 1 ч до еды
Азитромицин	Азимед Зомакс Сумамед Азивок Зитромакс Азицин Затрин	Капсулы и таблетки по 0,125; 0,25; 0,5; 1,0 г; Флаконы для инъекций по 0,5 г	Внутрь однократно по 0,5 г в сутки за 1 ч до или через 2 ч после еды в течение 3-5 сут; 1 г однократно (острая урогенитальная инфекция); по 1 г однократно в 1, 3, 5-й день лечения; по 1 г в сутки 3 сут подряд, затем по 1 г на 10-й и 17-й день лечения; по 1 г в сутки в 1, 7, 14, 21-й день лечения. Внутривенно капельно по 0,5 г (500 мг) 1-2 раза в сутки в течение не менее 60 мин в 250-500 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% глюкозы
Джозамицин	Вильпрафен	Таблетки по 0,5 г	По 0,5 г 2-3 раза в сутки
Мидекамицин	Макропен	Таблетки по 0,4 г	По 0,4-0,6 (400-600 мг) 3 раза в сутки, независимо от приема пищи

Таблица 2. Основные побочные действия и противопоказания к приему макролидных антибиотиков [3]

Препарат	Побочные действия	Противопоказания	Примечания
Азитромицин	Тошнота, диарея, боль в животе, рвота, метеоризм, дисбактериоз	Повышенная чувствительность к препарату	Не может использоваться во время беременности, лактации
Джозамицин	Снижение аппетита, тошнота, изжога, рвота, диарея	Выраженные нарушения функции печени и почек. Повышенная чувствительность к препарату	Применение во время беременности и лактации возможно после оценки соотношения риска для плода и пользы для матери
Кларитромицин	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, повышение уровня печеночных трансаминаз крови	Повышенная чувствительность к препарату	Применение во время беременности и лактации возможно после оценки соотношения риска для плода и пользы для матери. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин необходимо снижение дозировки препарата в 2 раза. Препарат не приводит к развитию дисбактериоза
Мидекамицин	Анорексия, чувство тяжести в эпигастрии, тошнота, рвота, повышение уровня печеночных трансаминаз крови	Тяжелые формы печеночной недостаточности, повышенная чувствительность к препарату	При применении препарата во время лактации прекращают грудное вскармливание.
Рокситромицин	Тошнота, рвота, боли в животе, диарея, головокружение, повышение уровня печеночных трансаминаз крови, аллергические реакции	Повышенная чувствительность к препарату	Препарат противопоказан к приему во время беременности, лактации и у детей до 3 мес. При выраженной печеночной недостаточности назначают по 150 мг 1 раз в сутки
Спирамицин	Тошнота, рвота, диарея	Повышенная чувствительность к препарату	Применение во время беременности возможно после оценки соотношения риска для плода и пользы для матери. Препарат фильтруется в молоко, поэтому при применении в период лактации отменяют грудное вскармливание
Эритромицин	Отсутствие аппетита, тошнота, изжога, рвота, диарея, аллергические реакции	Желтуха в анамнезе, выраженные нарушения функции печени, повышенная чувствительность к препарату	Применение во время беременности и лактации возможно после оценки соотношения риска для плода и пользы для матери



активность в субингибирующих концентрациях при длительном воздействии на возбудителя, положительное влияние на функции нейтрофилов, иммуностропное и многокомпонентное противовоспалительное действия. Так, макролиды нормализуют баланс Т-хелперов различных типов и стимулируют их функцию, что имеет большое значение для регуляции синтеза провоспалительных цитокинов, уменьшения прессинга на клетки хозяина и, как следствие, снижения отека [6]. По мнению А.Я. Дзюблика (2006), противовоспалительное действие также основано на мощном антиоксидантном эффекте. Препараты этой группы блокируют выделение супероксидов полиморфнонуклеарными лейкоцитами (предупреждая тем самым «окислительный взрыв»), ингибируют продукцию оксида азота альвеолярными макрофагами, а также фактора некроза опухоли и некоторых провоспалительных цитокинов, увеличивают продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и эндогенного кортизола [2].

Благодаря высокой эффективности макролиды широко применяются в акушерско-гинекологической практике для лечения различных урогенитальных и перинатальных инфекций, а также большого числа экстрагенитальных воспалительных процессов (табл. 1).

Основные побочные действия и противопоказания к применению макролидов представлены в таблице 2.

Учитывая результаты многих исследований последних лет (Е.Е. Шунько, Киев; Н.М. Герасимова и соавт., Екатеринбург; И.И. Евсюкова, Санкт-Петербург; О.В. Грищенко и соавт., Харьков и др.), вопреки прежним представлениям (табл. 2), следует считать возможным, допустимым и целесообразным назначение макролида азитромицина для лечения урогенитального хламидиоза у беременных и новорожденных. В частности, применение данного препарата для лечения беременных с урогенитальным хламидиозом по схеме пульс-терапии (1 г однократно в 1-й, 7-й и 14-й дни лечения) позволило предотвратить развитие хламидийной инфекции у 93,3% новорожденных [1]. Также до настоящего времени не описаны какие-либо отрицательные воздействия кларитромицина, эритромицина и джозамицина на плод во время беременности и на новорожденного при кормлении грудью.

Взаимодействия лекарственных средств

В практической врачебной деятельности немалый интерес представляют взаимодействия лекарственных средств, весьма актуальные при комплексном лечении. Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими синтеза цитохрома Р-450 в печени. По степени выраженности его ингибирования эти антибиотики можно распределить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин = мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин.

Макролиды ингибируют метаболизм и повышают концентрацию в крови *антикоагулянтов непрямого действия, теофиллина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дизопирамида, препаратов спорыньи, циклоспорина*, что повышает риск развития нежелательных реакций, свойственных этим препаратам, и может потребовать коррекции режимов их дозирования. Так, например, одновременное назначение

эритромицина с препаратами спорыньи способно вызвать увеличение концентрации в крови алкалоидов последней, что чревато выраженным спазмом периферических сосудов с развитием ишемии конечностей и возможностью развития гангрены.

Не рекомендуется сочетать макролиды (кроме спирамицина) с *терфенадином, астемизолом и цизапридом* ввиду опасности развития тяжелых нарушений сердечного ритма, обусловленных удлинением интервала Q-T.

Макролиды могут увеличивать биодоступность *дигоксина* (опасность передозировки!) при приеме внутрь (за счет ослабления его инактивации кишечной микрофлорой).

Антациды снижают всасывание макролидов в ЖКТ, особенно азитромицина.

Рифампицин усиливает метаболизм макролидов в печени и снижает их концентрацию в крови.

Не следует сочетать макролиды с *линкосамидами* ввиду сходного механизма действия и возможной конкуренции.

Эритромицин, особенно при внутривенном введении, способен усиливать всасывание *алкоголя* в ЖКТ и повышать его концентрацию в крови.

Сочетание эритромицина с *препаратами заместительной гормональной терапии* приводит к снижению клиренса гормонов и повышению их концентрации в крови.

Одновременное применение эритромицина с *сульфаниламидами* резко повышает вероятность возникновения токсических эффектов.

Рациональное использование в клинической практике современных антибактериальных препаратов позволит осуществлять нашу профессиональную обязанность, согласно принципу Цельса — *Officium medici est, ut tuto, ut celeriter, ut jucundo sanet* (Долг врача — лечить безопасно, быстро, приятно — *лат.*).

«Будущее макролидных антибиотиков, — по словам Л.С. Страчунского, — без сомнения, будет очень захватывающим. Их применение позволит изжить представление об антибиотиках как о препаратах с узкой сферой использования и расширить диапазон показаний для их назначения».

Литература

1. Грищенко О.В., Сторчак А.В., Яковлева Т.А. Тактика профилактики внутриутробного инфицирования плода у беременных с урогенитальным хламидиозом // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — № 4 (29). — С. 156-162.
2. Инновационны ли новые макролиды на самом деле? (по материалам X Украинской школы по антимикробной химиотерапии, 21 декабря 2005 г., Киев) // Здоров'я України. — 2006. — № 4 (137). — С. 14.
3. Макролиды. / Ред. А.М Попкова. — М.: Диалог-МГУ, 2000.
4. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. / Ред. Л.С Страчунский. — М, 2000.
5. Страчунский Л.С. Место «старых» и «новых» макролидов в антибактериальной терапии. // Тезисы IV национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 1997.
6. Юдина Л.В., Рачко Ю.В. Новые макролиды — новые возможности лечения // Клиническая антибиотикотерапия. — 2006. — № 3 (42). — С. 16-19.

Роваміцин

СПІРАМІЦИН

*Відомий усім,
Допоможе кожному!*





Лікування пери- та постменопаузальних порушень у практиці терапевта

О.М. Барна, к.м.н., доцент,
Центр здоров'я жінки Дорожньої клінічної лікарні № 2, м. Київ



Класифікаційні та клініко-патофізіологічні паралелі

В останні роки у світовій практиці дедалі більше уваги приділяється віковим особливостям здоров'я жінки. З огляду на це проблема лікування патологічних проявів менопаузи є особливо актуальною.

Відповідно до рекомендацій Керівництва з діагностики та лікування менопаузи Американської асоціації ендокринологів (2006) менопауза визначається як відсутність менструацій упродовж 12 міс поспіль, а перименопауза — як перехідний період між нормальними менструаціями та менопаузою. Перебіг менопаузи може бути закономірним фізіологічним або патологічним.

Механізми дії оваріальних стероїдних гормонів досить широкі. Схематично її можна відобразити наступним чином. Стимулюючі ефекти спрямовані на оваріальний і фолікулярний ріст, ріст смугастих м'язів і епітелію порожнистих органів репродуктивної системи (вагінального епітелію та ендометрію), розвиток зовнішніх статевих органів та молочних залоз, жіночої конституції, секрецію рідкого секрету сальних залоз, розвиток оволосіння за жіночим типом, затримку рідини. Захисні ефекти запобігають розвитку остеопорозу, приливів, серцево-судинних захворювань і атеросклерозу. Крім того, ефектами, зумовленими зворотним зв'язком, є напруження гіпоталамусу й передніх пітuitarних залоз.

Зниження синтезу статевих гормонів в яєчниках у клімактеричному періоді та рівня естрадіолу в результаті припинення функції яєчників призводить до гіпоестрогенії; прогестерон синтезується лише наднирниками в монотонному режимі. Водночас серед естрогенів починає переважати не естрадіол, а естрон, утворений у результаті ароматичної конверсії андростендіону в жировій тканині. Секреція андростендіону, що синтезується наднирниками, в постменопаузі також знижується, і це призводить до зниження його концентрації в крові вдвічі.

Зважаючи на важливу роль естрогенів в організмі жінки і їх багатофакторний вплив на різні фізіологічні процеси, зниження секреції цих гормонів призводить до розвитку певної клінічної картини. На фоні гіпоестрогенемії та гіпопрогестеронемії виникають так звані клімактеричні розлади або **клімактеричний синдром (КС)**. За характером проявів і часом їх виникнення ці розлади поділяють на три групи:

1. Ранні — вазомоторні симптоми (приливи, підвищена пітливість, головний біль, зміни рівня АТ, озноб, прискорене серцебиття) та емоційно-психічні (дратівливість, безсоння, слабкість, тривога, депресія, неухвалюваність, зниження лібідо тощо).

2. Середні — урогенітальні розлади, що розвиваються внаслідок генітоуретральної атрофії та зміни шкіри, а також її придатків. Епітелій вагіни, уретри та сечового міхура містить естрогенові рецептори. У результаті дефіциту естрогенів настає їх атрофія. Через стоншення епітелію слизові оболонки та шкіра стають більш чутливими до ураження інфекційними чинниками, що може призвести до розвитку стійких уретритів, нетримання сечі та дизурії.

3. Пізні обмінні порушення — остеопороз та серцево-судинні захворювання. Клінічними їх проявами є, зокрема, остеопоротичні переломи та невідкладні стани, зумовлені патологією серцево-судинної системи (в церебральному та коронарному басейнах — інсульти, інфаркти міокарда (ІМ)). Їх частота з початком менопаузи значно зростає, натомість питання віддаленості в часі та зв'язок цих захворювань з дефіцитом жіночих статевих гормонів наразі активно обговорюється. Крім того, з пізніми наслідками менопаузи пов'язують більш високу частоту виникнення хвороби Альцгеймера та депресій у жінок.

Ранні клімактеричні симптоми лікарі найчастіше пов'язують з менопаузою (особливо з хірургічно індукованою), оскільки вони виникають практично відразу з її початком. І незважаючи на те, що на тривалість життя ці розлади практично не впливають, однак вони суттєво погіршують якість життя жінок і часто значно обмежують їх працездатність. Саме тому лікування ранніх клімактеричних симптомів у структурі проблеми менопаузи в роботі лікаря загальної практики фактично посідає основне місце.

Приливи — найбільш поширений симптом у жінок у пери- та постменопаузальному періодах. Його можна описати як раптове відчуття жару, що починається в ділянці обличчя, шиї, грудей і поширюється аж до ніг, часто супроводжуючись ознобом. Приливи виникають з різною силою та частотою протягом дня і ночі. Тривалість їх у середньому — від кількох секунд до 4 хв; періодичність виникнення коливається від одного разу на



годину до декількох разів на тиждень. Такі симптоми відмічають близько 70% жінок, у котрих менопауза настає природним шляхом, і майже всі ті, в кого вона була викликана хірургічним втручанням. Дослідженнями доведено, що 31% осіб у перименопаузальному періоді відчують приливи навіть тоді, коли розлади менструації в них ще відсутні. На приливи скаржаться близько 65% пацієнток, що перенесли рак молочної залози; в них лікування тамоксифеном самостійно чи паралельно з хімотерапією навіть посилює вираженість пов'язаних з менопаузою симптомів. Якщо вказана симптоматика проявляється вночі, нічна пітливість може супроводжувати приливи або виникати незалежно від них. У більшості випадків ці симптоми проходять через 1-2 роки після настання менопаузи, однак близько 25% жінок відзначають їх і через 5 та більше років потому.

Існує ряд факторів, що спричиняють виникнення приливів. Вони поділяються на модифіковані та немодифіковані. Модифіковані фактори — це паління, надмірна вага, індекс маси тіла понад 30 кг/м², недостатня фізична активність. До немодифікованих факторів відносять сімейний анамнез по материнській лінії, початок менопаузи у жінок віком до 52 років та раптову менопаузу, викликану хірургічним втручанням, хімотерапевтичним впливом чи опроміненням.

Наявність взаємозв'язку між концентрацією статевих жіночих гормонів і частотою виникнення приливів викликає дискусію серед науковців, оскільки не завжди вдається простежити лінійну залежність у цьому напрямку. Тому вважають, що визначення рівня естрадіолу в крові не завжди є інформативним способом для доведення того, що менопауза є причиною приливів.

У пацієнток зі скаргами на приливи слід виключати наявність феохромоцитом, порушень функції щитовидної залози (ЩЗ), психосоматичних особливостей, насамперед, панічних розладів, пухлин підшлункової залози, лейкемій, цукрового діабету, а також побічну дію лікарських засобів, зокрема антиестрогенних препаратів чи селективних модуляторів естрогенових рецепторів тощо.

Через 1-3 роки після настання менопаузи в організмі жінки відбувається ціла низка метаболічних змін, що також характеризуються певною патологічною симптоматикою. У період менопаузи мають місце відхилення, що сприяють прогресуванню атеросклеротичного процесу та розвитку **ішемічної хвороби серця (ІХС)**. Серед них особливо важливими є зміни ліпідного обміну, а також стан тих систем, які відіграють особливу роль у дестабілізації атеросклеротичного процесу — прозапальних процесів, стану гемостазу та ендотеліальної дисфункції.

Загальновідомим є той факт, що молоді жінки значно менше хворіють на ІХС у порівнянні з чоловіками. Однак з початком менопаузи експонента захворюваності пацієнток з ІХС починає різко зростати й практично дорівнює аналогічному показнику в чоловіків 70-річного віку. До останнього часу спеціалісти вважали, що ІХС — переважно хвороба осіб чоловічої статі середнього віку. Саме тому більшість широкомасштабних досліджень проводились у чоловічій когорті, і націленість як лікарів, так і пацієнтів щодо виявлення ІХС у жінок значно менша, що спричиняє занижену діагностику даної патології в жіночій популяції.

Однією з основних причин захворюваності осіб жіночої статі на ІХС на 10-15 років пізніше від чоловіків є гормональні відмінності і протекторна роль жіночих статевих гормонів. Непрямим доказом цього є те, що передчасна менопауза й оофоректомія достовірно підвищують ризик виникнення ІХС та ІМ у жінок. Оскільки початок захворюваності співпадає з часом появи менопаузи, логічно пов'язати ці два стани, вважаючи, що дефіцит естрогенів є одним з основних факторів ризику розвитку ІХС у жінок. Питання щодо взаємозв'язку менопаузи, рівня естрогенів та виникнення ІХС вже понад 10 років не сходять з трибун наукових форумів, де об'єднують свої зусилля кардіологи, ендокринологи та гінекологи. Про актуальність цієї проблеми в осіб жіночої статі свідчить започаткована в травні 2005 р. особлива програма Європейського кардіологічного товариства «Жінка в серці» (Women at Heart). Ця ініціатива акцентує увагу медичних працівників на зростанні рівня захворюваності на серцево-судинну патологію в жінок і сприяє вдосконаленню виявлення та лікування цих захворювань.

Незважаючи на те, що в жінок ІХС виникає пізніше, ніж у чоловіків, часто вона розвивається після тривалої дії факторів ризику (ФР), у тому числі модифікованих, а це створює передумови для ефективної первинної профілактики. Встановлено, що поширеність ФР ІХС має статеві відмінності. Однак немає одностайності в поглядах на те, як кожний з відомих ФР впливає на перебіг та прогноз ІХС в осіб чоловічої та жіночої статі.

Пацієнтки з ІХС мають суттєві відмінності в клінічній картині захворювання. Так, порівняно з чоловіками, симптоми стенокардії та гострого коронарного синдрому в них часто менш виражені та недостатньо специфічні, а розвиток ІХС більш поступовий. Існують також відмінності й в супутніх захворюваннях, зокрема порівняно з чоловіками, больовий синдром у грудній клітці в жінок частіше пов'язаний з атиповими для ІХС симптомами: болем у животі, задишкою, нудотою та загальною слабкістю.

Інше дискусійне й малодосліджене питання щодо ІХС у жінок — труднощі в діагностиці. Діагностична достовірність навантажувальних тестів у пацієнток є нижчою, оскільки в них виявляється більше хибнопозитивних результатів при нижчій частоті атеросклерозу за даними коронарографії (при проведенні коронарографії в жінок нормальні коронарні судини виявляються в 3 рази частіше, ніж у чоловіків).

Терапевтичні методи лікування осіб чоловічої та жіночої статі, хворих на ІХС, дещо відрізняються. Фармакодинаміка та фармакокінетика багатьох лікарських засобів для лікування ІХС також мають статеві відмінності. У пацієнток з ІХС встановлено нижчу (порівняно з чоловіками) частоту призначення β-адреноблокаторів, тромболітизму, хірургічних методів лікування, а також статинів та ацетилсаліцилової кислоти, натомість антагоністи кальцію та препарати метаболічної дії застосовуються частіше. За нашими даними, в жінок з ІХС наявні більш виражене зниження частоти серцевих скорочень та тривалість ішемії при використанні β-адреноблокаторів;



більш виражені антиангінальний та антигіпертензивний ефекти антагоністів кальцію, вища активність статинів щодо атерогенних ліпопротеїдів; зменшення прийому нітрогліцерину та зниження шлуночкової ектопічної активності при використанні препарату метаболічної дії триметазидину. Те, що особам жіночої статі рідко призначають ацетилсаліцилову кислоту та гепаринотерапію, пояснюється частішими ніж у чоловіків геморагічними ускладненнями, тромболітичну терапію — більш частим розвитком реперфузійного синдрому та післяінфарктної стенокардії, хірургічні методи лікування — старшим віком жінок.

Крім атеросклерозу з різними його проявами, суттєву роль у прогнозі для жінок постменопаузального віку відіграє **артеріальна гіпертензія (АГ)**. Доведено, що поширеність АГ у пацієнок до настання менопаузи значно нижча, ніж в осіб чоловічої статі. Ця відмінність зменшується й у 40-річному віці, а після 60 років АГ зустрічається частіше у жінок, ніж у чоловіків. Незважаючи на певні патофізіологічні відмінності у формуванні та розвитку АГ у жінок, а також певний її зв'язок з розвитком менопаузи, на сьогодні немає переконливих доказів на користь значних відмінностей патофізіології АГ у чоловіків і жінок; відсутні також суттєві статеві відмінності в характері ураження органів-мішеней. У даний час існує достатня кількість досліджень стосовно лікування АГ для формулювання висновків з цієї проблеми, в яких брала участь репрезентативна кількість пацієнок. В останніх Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів вказано, що лікування АГ в осіб жіночої статі повинно базуватися на тих самих засадах, що й для загальної популяції, з вибором таких самих класів препаратів і підтримкою відповідних цільових рівнів артеріального тиску (АТ).

У пацієнок особливою формою є АГ, пов'язана з прийомом оральних контрацептивів, хоча їх сучасні низькодозові комбінації досить рідко спричиняють розвиток побічних дій. Ризик виникнення АГ при застосуванні контрацептивів зростає з часом, тому в жінок, які використовують даний вид контрацепції, необхідно проводити ретельний моніторинг рівня АТ. При формуванні стійкого підвищення рівня АТ слід рекомендувати інші види контрацепції, а в разі неможливості — проводити терапію АГ відповідно до загальних стандартів.

Лікування АГ у період постменопаузи не має суттєвих особливостей, хоча існує думка про певні переваги застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в даній категорії хворих. Щодо проведення замісної гормональної терапії (ЗГТ) з метою стабілізації АТ та поліпшення прогнозу АГ, то наразі такий вид терапії не рекомендується, про що буде зазначено нижче.

Остеопороз, який називають «тихим убивцею», — ще одна й чи не найважливіша проблема жінок у період пізньої постменопаузи. Це захворювання скелета, для якого характерні зниження щільності кісткової тканини й підвищення ризику переломів. Епідеміологічні дані підтверджують значущість цієї патології, зводячи її характер до пандемії сучасності. Взаємозв'язок остеопорозу з менопаузою став підґрунтям для виділення особливої його форми — постменопаузальної. Сьогодні остеопороз не

менш важлива соціальна проблема, ніж серцево-судинні захворювання. Клінічного значення цей стан набуває при виникненні остеопоротичних переломів, однак діагностика остеопорозу на стадії менш значущого зниження ступеня мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) дає можливість провести відповідне лікування. При цьому встановлено, що застосування цілого ряду препаратів, які збільшують МЩКТ, надалі зменшує й кількість переломів кісток.

Загальні принципи лікування постменопаузальних розладів

Оскільки загальна причина виникнення цілого ряду вищезазначених клімактеричних розладів полягає в гормональному дисбалансі, стандартною терапією клімактеричних розладів є ЗГТ, яка може застосовуватись оральним або трансдермальним способом, у вигляді монотерапії естрогенами або частіше — в поєднанні з прогестагенами. При цьому встановлено, що прогестерон не лише зменшує канцерогенний потенціал естрогенів, а й сам може ефективно впливати на частоту виникнення ранніх клімактеричних розладів (за даними ряду авторів, частота вазомоторних симптомів може зменшуватися на 70-90%). Однак висока клінічна ефективність ЗГТ поєднується з достатньо високим ризиком побічних ефектів (канцерогенний потенціал, нерегулярні маткові кровотечі, тромбози, збільшення маси тіла, нагрудання грудей, депресивні стани, погіршення перебігу АГ та атеросклерозу на початку терапії, особливо у жінок старшого віку). При призначенні пацієнткам ЗГТ лікарів терапевтичних спеціальностей особливо непокоять побічні ефекти з боку серцево-судинної системи, які вперше були продемонстровані в багатоцентровому рандомізованому дослідженні (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, HERS) у 1998 р. й надалі підтверджувалися даними інших досліджень. Негативні ефекти ЗГТ у перший рік її застосування більшість авторів пов'язують з активацією запальної ланки атерогенезу та несприятливим впливом на систему гемостазу, що спричиняє прогресування атеросклерозу з розвитком його клінічних наслідків — ІМ й інсультів.

На сьогоднішній день обережності щодо застосування ЗГТ стали дещо вираженішими, а показання до її призначення — чіткішими. Основні позиції з цієї проблеми сформульовані в Рекомендаціях з діагностики та лікування менопаузи Американської асоціації ендокринологів (2006), де вказано, що терапія менопаузальних симптомів естрогенами є ефективною у пацієнок з психоемоційними порушеннями (депресією), змінами мислення та сексуальними розладами під час ранньої менопаузи. Однак слід зауважити, що не всі з названих порушень безпосередньо викликані менопаузою, в багатьох випадках вони просто співпадають з нею в часі. Саме тому при визначенні показань до проведення ЗГТ у пацієнок потрібно точно з'ясувати психологічні та медичні причини розладів.

Офіційні рекомендації щодо проведення ЗГТ:

- Терапія помірних і тяжких симптомів вульварної та вагінальної атрофії (сухість, свербіж та печіння), викликані менопаузою. Якщо естрогенотерапія призначається виключно з метою лікування зазначених станів, доцільніше застосовувати місцеве вагінальне введення естрогенів.



- Профілактика постменопаузального остеопорозу. Якщо естрогенотерапія призначається виключно з метою попередження постменопаузального остеопорозу, краще віддати перевагу неестрогенним способам профілактики. Моно- чи комбіновану терапію естрогенами варто призначати лише пацієнткам, у котрих очікувана користь від лікування переважає можливі ризики від проведення естрогенотерапії.

Призначення естрогенів за цими показаннями може супроводжуватися певним ризиком, про що буде зазначено нижче. Особливо уважно слід ставитися до протипоказань щодо застосування естрогенів. ЗГТ необхідно починати з найменшої дози та проводити в якнайкоротший термін, за який можна визначити, чи ефективна вона для даної хворої. Якщо в пацієнтки є інші захворювання, питання щодо варіанту естроген-прогестеронової терапії (чи монотерапії естрогенами в жінок, яким видалено матку) слід обговорити зі спеціалістами.

Існує ряд положень, знання яких може допомогти при лікуванні постменопаузальних розладів у жінок, яким призначено ЗГТ. Особам з інтактною маткою до естрогенів слід додавати прогестогени для профілактики естроген-індукованої гіперплазії чи раку ендометрію. Прогестогени можна призначати на тривалий строк або короткочасно. При циклічному застосуванні прогестоген в адекватній дозі приймають протягом 10-14 діб на місяць (рівень доказовості А), що викликає менструальноподібну кровотечу. Якщо кровотечі небажані, аменореї можна досягти, застосовуючи низькі дози прогестерону щодня разом з естрогеном, однак у такому випадку можливі проривні кровотечі (рівень доказовості А). Запропонована також так звана тривала циклова терапія, коли прогестерон застосовують протягом 14 діб один раз на 3 міс, з метою зменшення його впливу на молочні залози. Однак ефективність такої терапії вивчена недостатньо (рівень доказовості В). Аномальні вагінальні кровотечі в період дії прогестерону чи при застосуванні будь-якого режиму ЗГТ вимагають ретельного обстеження стану ендометрію за допомогою ультразвукового дослідження та біопсії. Рекомендовано також з віком зменшувати дозу гормонів (рівень доказовості С).

Незалежно від фармацевтичної форми естрогени можуть сприяти зменшенню вазомоторних симптомів, і тому їх застосування трансдермально чи трансвагінально є цілком обґрунтованим (рівень доказовості В). Окрім того, при введенні естрогенів трансдермальним шляхом вони оминають перший цикл метаболізування в печінці та мають більш потужний профілактичний вплив, зменшуючи ризик виникнення тромбоемболії, однак дослідження щодо підтвердження цього ефекту не проводилися. Місцеве застосування естрогенів сприяє покращанню стану піхви та матки, при цьому діюча речовина менше всмоктується в системний кровообіг, хоча це не повинно зменшувати обережності лікарів щодо протипоказань для їхнього застосування.

Протипоказаннями до застосування ЗГТ є:

1. Підозра на рак молочної залози, наявність раку на момент обстеження чи в минулому.
2. Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, чутливі до естрогенів.

3. Генітальні кровотечі невизначеного походження.
4. Нелікована гіперплазія ендометрію.
5. Ідіопатична тромбоемболія чи тромбоемболія легеневої артерії в минулому або тромбоз глибоких вен.
6. Артеріальні тромбоемболічні захворювання будь-коли (стенокардія, ІМ).
7. Нелікована гіпертонія.
8. Захворювання печінки в активній фазі.
9. Відомо гіперчутливість до діючих речовин гормональних препаратів або до їхніх неактивних компонентів.
10. Пізня порфірія шкіри (абсолютне протипоказання).

Рекомендації щодо призначення засобів ЗГТ у пацієнток із симптомами менопаузи:

- Результатами численних клінічних досліджень підтверджено безсумнівну ефективність естрогенотерапії для збереження кісткової маси, а також у лікуванні деяких видів переломів, зокрема, переломів шийки стегна та хребців.
- Монотерапія естрогенами (не збалансована прогестогенами) збільшує ймовірність виникнення раку ендометрію, тому її слід уникати в жінок з інтактною маткою (рівень доказовості А).
- За результатами дослідження Women Health Initiative (WHI), комбінована естроген-прогестеронова терапія підвищує частоту виникнення раку молочної залози (відносний ризик [BP]=1,26), а монотерапія естрогенами – зменшує його (BP=0,77). Враховуючи такі дані, в жінок зі збереженою маткою, що потребують застосування прогестерону, іноді краще відмовитися від призначення естрогенів з огляду на ризик розвитку онкологічної патології.
- Комбінована ЗГТ сприяє зменшенню ризику виникнення раку товстої кишки.
- У пацієнток, що приймають естрогени понад 10 років, може збільшуватися ризик розвитку епітеліальних пухлин яєчників.
- Для визначення ступеня індивідуального ризику пацієнткам слід проводити моніторинг ліпідного профілю (рівень доказовості А), оскільки різні прогестогени мають різний біологічний вплив на ліпідний обмін.
- У дослідженні WHI частота виникнення тромбоемболічних захворювань периферичних вен та тромбоемболії легеневої артерії збільшилася вдвічі в пацієнток, яким проводили естроген-прогестеронову ЗГТ (3,5 випадку на 1000 осіб протягом року проти 1,7 у групі плацебо). Частота ускладнень підвищувалась пропорційно до їхнього віку та надмірної ваги.
- Щодо деменції, то за даними попередніх досліджень, тривале застосування естрогенів знижує її частоту, однак, як свідчать результати дослідження WHI, відносний ризик розвитку деменції в жінок старше 65 років, які застосовували естроген-прогестеронову ЗГТ, склав 2,05. Отже, ЗГТ на сьогоднішній день не рекомендована ні для профілактики, ні для лікування деменції (рівень доказовості D).

Значно менший ризик виникнення побічних ефектів спостерігається при терапії **селективними модуляторами естрогенових рецепторів (СЕРМ)**, до яких відносять



тамоксифен і ралоксифен. Дотепер немає даних щодо підвищення серцево-судинного ризику при її застосуванні. При цьому лікуванні нижчим є онкоризик, а тому така терапія має переваги в осіб старшого віку та за наявності супутньої патології. За деякими впливами таке лікування не поступається за ефективністю ЗГТ, натомість воно позбавлене низки центральних ефектів, властивих естрогенам. Тому, на думку дослідників, СЕРМ мають менший вплив на психічні симптоми менопаузи. Труднощі під час використання даного виду лікування пов'язані також з фінансовими проблемами, оскільки вартість такої терапії досить висока.

Тіболон, що є синтетичним стероїдом, також має слабкі естрогенну, прогестагенну та андрогенну дії та вже понад 20 років використовується в країнах Європи для профілактики та лікування постменопаузальних розладів. Тіболон так само, як і естрогени, зменшує інтенсивність резорбції кісткової тканини, вираженість клімактеричних ознак, не стимулюючи клітини ендометрію та молочної залози. У зв'язку з особливим механізмом дії тіболон виділений в окремий клас терапії – STEAR (selective tissue estrogenic activity regulator – тканинноселективний регулятор естрогенної активності). Під впливом тіболону відбуваються позитивні зміни концентрацій ліпідів у крові. Окремими авторами була також доведена здатність тіболону знижувати концентрацію тромбоксану В2, що може сприяти покращенню метаболізму простагландинів і знижувати ризик виникнення серцево-судинних захворювань. Однак у цілому спеціалісти вважають, що клінічне значення впливу тіболону на метаболізм ліпідів і гемостаз залишається не повністю з'ясованим і потребує подальшого вивчення.

Певну роль у лікуванні жінок з КС відіграє **фітотерапія**. Позитивними ознаками застосування фітотерапії для лікування симптомів менопаузи слід уважати виражений вплив на ранні клімактеричні симптоми, меншу кількість побічних ефектів, кращий комплайєнс з боку пацієнток, а також більшу налаштованість лікарів загальної практики на використання даного виду терапії.

Фітотерапія менопаузальних розладів здійснюється з використанням двох груп фітопрепаратів.

1. Препарати, подібні за ефектами до естрогенів (соя та її похідні, червона конюшина). Ще декілька десятиріч тому було встановлено, що в регіонах, де населення вживає більше продуктів із соєю, воно менше страждає на серцево-судинні захворювання, особливо це стосувалося жінок, ефективність лікування яких пов'язували з естрогеноподібними ефектами даної рослини. Також було продемонстровано, що білки сої мають здатність зменшувати клімактеричні розлади, особливо кількість та інтенсивність приливів. Ефективними виявилися досить високі дози білка сої (60-80 г/доб) – частота приливів зменшувалася на 45%, проте такі дози часто викликали гастроінтестинальні розлади; застосування менших доз (10-20 мг/доб) за ефективністю практично не відрізнялось від плацебо. Крім того, соя не має здатності зменшувати нічну пітливість. Натомість харчові добавки, що містять білки сої, активно пропагуються розповсюджувачами для лікування КС, хоча дані щодо їх ефективності залишаються недостатньо переконливими. Окрім того,

необхідні дослідження стосовно серцево-судинного й онкоризику при застосуванні даного виду лікування, тому що за наявності естрогеноподібних ефектів соя може мати й побічні дії. Саме тому жінкам з обтяженим сімейним анамнезом щодо гормонозалежного раку (молочної залози, яєчників, матки), тромбоемболічних чи серцево-судинних захворювань не рекомендовано застосовувати харчові добавки на основі сої (рівень доказовості D).

2. **Фітомодулятори естрогенових рецепторів (фіто-СЕРМ)**, до яких відносять препарати циміцифуги рацемози (*Cimicifuga racemosa*). Дана рослина традиційно використовувалася індіанцями Північної Америки для лікування ендокринно-гінекологічних порушень, зокрема КС. Цікавою властивістю препаратів, що містять її екстракт, є те, що дана рослина виявляє не лише естрогеноподібні дії за рахунок модулюючого впливу на естрогенові рецептори, а й ефекти, пов'язані з впливом на дофамінергічні рецептори. У зв'язку з цим препарати циміцифуги мають виражені позитивні ефекти не лише на вегетосудинні симптоми менопаузи (зокрема, приливи), а й на емоційно-психічні симптоми завдяки наявності антидепресивної дії. Основною проблемою при застосуванні даного виду терапії до останнього часу вважалась неможливість точного дозування в різних настоях, таблетках із сухим екстрактом активно діючої речовини. Однак завдяки розробкам німецької компанії «Біонорика АГ», впровадженій нею концепції фітонірингу – ретельного моніторингу вирощування лікувальних рослин (лише в певних вузько обмежених географічних, часових та кліматичних умовах) та виробництву високоякісних стандартизованих фітопрепаратів дослідження цих лікарських засобів перейшло на якісно новий рівень й уможливило вивчення їх дозозалежних ефектів. Один з таких препаратів – **Клімадинон**, що містить спеціальний стандартизований екстракт циміцифуги рацемози (BNO 1055) і має фіто-СЕРМ дію. Рецептатура Клімадинону сформована на основі відкриття естрогеноподібних речовин, що містяться в корені циміцифуги, та завдяки великій експериментальній роботі з підбору оптимальної дози активної речовини. 1 таблетка містить 1,66-2,86 мг сухого екстракту, а 100 мл розчину – 12 г рідкого екстракту кореня рослини. Селективні модулятори естрогенових рецепторів, що містяться в препараті, виявляють естрогеноподібну дію на ЦНС, кісткову тканину, печінку, не впливають на естрогенові рецептори матки. Крім того, Клімадинон має і дофаміноподібні ефекти з вираженим позитивним впливом на психічну сферу. Було проведено багатоцентрове подвійне контрольоване (з обстеженням груп порівняння, яким призначали плацебо та ЗГТ) дослідження щодо ефективності Клімадинону при лікуванні симптомів менопаузи. За отриманими даними, препарат є однаково ефективним у порівнянні зі ЗГТ при лікуванні приливів у менопаузі, більш виражено впливає на симптоми депресії, не виявляє проліферативної дії на ендометрій і має позитивний (відмінний від естрогенів) вплив на метаболізм кісткової тканини за рахунок підтримки процесу репарації кістки.

Важливе значення для корекції менопаузальних розладів має **негормональна терапія**. Рецептурні препарати, зокрема клонідин, антидепресанти, протисудомні засоби,



можуть покращувати стан жінок у менопаузі. Як пробне лікування їх можна призначати всім пацієнткам, в яких немає особливих протипоказань щодо їх прийому (рівень доказовості В), або ж мають місце інші показання до застосування цих лікарських засобів (АГ, клінічно маніфестована депресія та ін.). Щодо безрецептурних препаратів, то більшість з них не пройшли випробування в клінічних дослідженнях. Невідомими залишаються особливості їх можливої взаємодії з іншими лікарськими засобами або одночасного впливу на інші (окрім менопаузи) стани. Певні перспективи можуть мати препарати комплексної гомеопатичної дії, деякі препарати беладонни, що здатні значно зменшувати кількість приливів у жінок у постменопаузі. Разом з тим, зважаючи на досить вузький спектр дії вказаних препаратів (практично лише щодо ранніх симптомів клімактерію) та велику кількість побічних ефектів при використанні даних препаратів, їх не застосовують для лікування патологічного перебігу менопаузального періоду. Засобів негормонального лікування менопаузальних розладів, які пройшли значущі багатоцентрові плацебо-контрольовані клінічні дослідження, дуже небагато, — це фітоестрогени, вітамін Е та циміцифуга рацемоза. Результатами дії саме цих препаратів були полегшення менопаузальних симптомів, корекція деяких метаболічних порушень і безпека застосування.

У деяких європейських країнах та в США для лікування постменопаузальних розладів використовується **гормональна терапія андрогенами**. Основою таких призначень є той факт, що в здорових жінок у постменопаузі на 50% знижується рівень андростендіону в плазмі крові внаслідок зменшення його продукування наднирниками, а також зменшення утворення тестостерону шляхом периферичного перетворення. Рівень наднирникових андрогенів — ДГЕА (дегідроепіандростерону) і ДГЕАС (дегідроепіандростерону сульфату) також з віком зменшується, і в 40–50 років складає половину показника, характерного для жінок молодого віку. Симптоми, що властиві андрогенній недостатності — зниження лібідо, послаблення сексуального збудження, погіршення здатності концентрувати увагу, втомлюваність та втрата відчуття фізичної повноцінності — насправді можуть бути також ознаками естрогенної недостатності. На сьогодні отримані суперечливі дані щодо ефективності ЗГТ андрогенами стосовно покращання статевої функції у жінок постменопаузального періоду. Порівняно з естрогенотерапією, призначення тестостерону в понадфізіологічних дозах посилює лібідо, статевої потяг, частоту сексуальних фантазій, сексуальну функцію, покращує будову тіла, стан м'язів і кісток та поліпшує якість життя. Застосування фізіологічних доз тестостерону такої дії не спричиняє. Побічні ефекти понадфізіологічних доз андрогенів виникають у вигляді акне, гірсутизму та достовірного зниження рівня холестерину в складі ліпопротеїнів високої щільності. Фактично проведення андрогенотерапії у жінок у період менопаузи на сьогоднішній день офіційно не рекомендовано жодними установами. Цей варіант лікування застосовується тільки за показаннями off-label (поза інструкцією) (рівень доказовості С).

phytoneering

Розкриваючи силу рослин

Клімадинон® Уно

Рациональне лікування
клімактеричних розладів без гормонів



Регістраційний номер:
РП. МОЗ України № UA/2541/01/01 (таблетки) від 25.01.05,
№ UA/5021/01/01 (таблетки), № UA/5021/02/01 (краплі) від 18.08.06
Перед застосуванням ознайомитися з інструкцією
Зберігати в недоступності для дітей місце

Рослинний препарат з Німеччини

- Містить стандартизований екстракт циміцифуги BNO 1055
- Усуває вегетосудинні та психоемоційні розлади
- Покращує метаболізм кісткової тканини

270 млн прийнятих добових доз!

Не здавайся в полон рокам!

BIONORICA®
The phytoneering company

"Біонорика АГ" (Німеччина)
Представництво в Україні:
02094, м. Київ, вул. Мінська, 9, 1-й поверх, окремі вхід.
Тел.: (044) 575-92-03, факс: (044) 451-83-09
E-mail: office@bionorica.com.ua



Генитальный герпес и его роль в патологии у женщин

О.В. Ромащенко, д.м.н., главный научный сотрудник
отдела андрологии и сексологии, Институт урологии АМН Украины



В последнее время наблюдается повышение частоты воспалительных заболеваний гениталий герпетической этиологии с преобладанием латентного, хронического рецидивирующего течения с развитием различных нарушений репродуктивного и соматического здоровья [1].

Учитывая разнообразие клинических проявлений, биологические особенности возбудителей, их способность к распространению различными путями, Европейское региональное бюро ВОЗ включило герпетическую инфекцию в список заболеваний, предопределяющих будущее инфекционной патологии человека.

Слово «герпес» (от древнегреческого *ερπυσσος* [герпейн] – ползучий) использовалось в медицине на протяжении 25 веков. Герпетическая лихорадка была описана Геродотом еще в 100-м году до н.э. О генитальном герпесе (ГГ) впервые сообщил французский акушер-гинеколог J. Astruc в 1736 г.

В начале XX столетия проводились многочисленные экспериментальные исследования по изучению герпетической инфекции, в 1925 г. вирус был выделен *in vitro*. В 60-х годах прошлого столетия ученые Германии и США доказали, что при использовании нейтрализационного теста вирус простого герпеса (ВПГ) может быть разделен на два антигенных типа. Эти данные способствовали усовершенствованию научных программ по изучению биологических особенностей возбудителя, клинического течения и возможных последствий герпетической инфекции.

Согласно данным экспертов ВОЗ, в настоящее время 65-90% населения Земли инфицировано одним или несколькими типами вируса герпеса. У 30-50% инфицированных на протяжении первых 2-3 лет наблюдаются рецидивы заболевания, а хроническая герпесвирусная инфекция отмечается у 2-12% [2].

ГГ – распространенное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем. Его возбудителем является вирус простого герпеса, как правило, 2-го типа (ВПГ-2). Согласно данным литературы, в настоящее время только ВПГ-2 инфицировано около 20% популяции, а количество вновь заболевших ГГ ежегодно возрастает более чем на 10% [3].

Анализ проведенных социально-эпидемиологических исследований показал, что при распространении ВПГ-2 половым путем наблюдается стойкая закономерность, которая может быть представлена схематически. Эпицентром источника инфицирования являются сексуально активные подростки, гомосексуалисты, лица, ведущие беспорядочную половую жизнь. Второй уровень представлен мужчинами, женщинами, подростками. Третий уровень – члены семьи, близкое окружение.

Государственные лечебные учреждения, как правило, обслуживают контингент третьего уровня и частично – второго, в то время как эпицентр инфицирования остается за пределами медицинского наблюдения и в первую очередь требует проведения своевременных диагностических мероприятий и адекватного лечения [4].

Кроме того, неблагоприятная экологическая обстановка, ухудшение социальных условий жизни, постоянные стрессы, либерализация половых отношений при недостаточном уровне сексуальной культуры, проблема одиночества, повышение частоты венерических и инфекционных заболеваний, снижение иммунологической реактивности организма и многие другие факторы привели к тому, что классическая картина течения ГГ несколько изменилась.

Как известно, герпетическая инфекция может проявляться поражением центральной нервной системы (энцефалит, менингит, энцефаломиелит), глаз (кератит, кератоконъюнктивит, увеит) и кожи (экзема, везикулярные высыпания). Результаты ряда клинико-экспериментальных наблюдений подтверждают этиологическую роль биотипов ВПГ в развитии карциномы шейки матки [5]. Так, при эрозии и дисплазии шейки матки ВПГ-2 выявляется в 27,2% случаев непосредственно в соскобах со слизистой оболочки цервикального канала и сопровождается повышением титра специфических иммуноглобулинов в крови до диагностических уровней. По мнению некоторых авторов, такая патология может привести к раку шейки матки, особенно при наличии ассоциации ВПГ-2 с вирусами папилломы человека, когда происходит направленная индукция процессов малигнизации эпителиальных клеток [6]. Бессимптомное носительство ВПГ-2 установлено у 45-78% женщин репродуктивного возраста [7].



В зависимости от локализации поражения и степени тяжести у больных с ГГ условно выделяют три стадии заболевания:

1. Герпетическое поражение наружных половых органов.
2. Герпетические кольпиты, цервициты, уретриты.
3. Герпетические эндометриты, сальпингиты, циститы.

Симптомы заболевания развиваются через 3-7 дней после инфицирования вирусом (преимущественно половым путем) слизистых оболочек: сначала появляется локальная эритема, затем — герпетические пузырьки-везикулы. Пузырьки лопаются, образуя небольшие изъязвления, которые заживают в течение нескольких дней без формирования рубца. Локализация очагов болезни, как правило, ограничивается входными воротами вируса и нервной тканью, иннервирующей место инокуляции вируса, а особенности развития и течения определяются состоянием иммунной системы больного. Состояние иммунодефицита обуславливает увеличение частоты рецидивов и длительности течения данного заболевания [8].

Особенность ВПГ-2 — способность к латентному сохранению в организме после первичного инфицирования с последующей активацией и развитием клинических проявлений заболевания. Установлено, что местом латентного сохранения ВПГ-2 в организме человека являются ганглии тазовых нервов.

Реактивация герпетических вирусов из латентного состояния наблюдается при первичном инфицировании, при диссеминированной (генерализованной) и локализованной формах [9]. Адекватный иммунологический ответ при этом может ограничивать инфекцию местом реактивации. На фоне иммунодефицитных состояний, особенно у ВИЧ-инфицированных, реципиентов трансплантированных органов, больных, получающих инвазивную противораковую терапию, активно развивается генерализованное заболевание, представляющее угрозу для жизни.

Выделяют несколько видов клинических проявлений ГГ:

1. Острую первичную генитальную герпетическую инфекцию (в крови определяются специфические иммуноглобулины М [IgM] на 5-7-й день; IgG отсутствуют).
2. Вторичную генитальную герпетическую инфекцию (наличие специфических IgG к ВПГ-2 при отсутствии в анамнезе эпизодов ГГ).
3. Рецидивирующую герпетическую инфекцию (наличие специфических IgM и IgG при обследовании, эпизоды ГГ в анамнезе).
4. Бессимптомную герпетическую инфекцию [10].

Особого внимания заслуживает влияние ГГ на течение беременности, состояние матери и плода. ГГ у беременных может привести к целому ряду осложнений, главным образом при рецидивирующих генитальных формах инфекции. Активация латентной герпетической инфекции в организме беременных способствует увеличению потенциальной опасности трансплацентарной передачи ВПГ плоду. Наличие ВПГ в нижних отделах генитального тракта, особенно в последнем триместре беременности, связано с высокой степенью риска инфицирования ребенка при прохождении через родовые пути матери.

Известны три пути инфицирования эмбриона и плода:

1. Трансцервикальный — ВПГ со слизистой оболочки влагалища или цервикального канала попадает через плодные оболочки в околоплодные воды на фоне снижения показателей местного иммунитета слизистых цервикального канала или в связи с проведением манипуляций.

2. Гематогенный (трансплацентарный) — ВПГ, находящийся в крови матери, передается плоду через плаценту по пупочной вене.

3. Трансовариальный — ВПГ проникает из брюшной полости по маточным трубам в полость матки.

Новорожденные могут инфицироваться ВПГ внутриутробно, во время родов (75-80% случаев) и постнатально. Клинические проявления генитальной инфекции у плода предопределены сроком гестации, во время которого произошло инфицирование, и путем передачи ВПГ. У большинства детей внутриутробная инфекция проявляется после рождения и характеризуется триадой клинических проявлений: герпетическими пузырьками или рубцами на коже, заболеваниями глаз, микроцефалией [11].

ГГ у женщин сопряжен с большей степенью психоэмоциональных осложнений, чем у мужчин. Кроме эстетических аспектов проблемы, часто рецидивирующее и длительное течение ГГ вызывает тяжелые физические страдания, способствует возникновению сексуальной дисгармонии. Так, у 48% женщин с ГГ специализированное обследование позволило установить отклонение личности, у 11% — неврастенические, депрессивные синдромы [12].

Герпетические заболевания органов мочеполовой системы все чаще наблюдаются у пациентов с микстинфекцией. При выявлении бактериально-вирусных ассоциаций необходимо учитывать синергическое действие (взаимодействие) различных возбудителей в развитии воспалительного процесса гениталий. Имеются данные о том, что гонококковая, хламидийная, трихомонадная инфекции могут активизировать герпетическую инфекцию, предопределяя возникновение рецидивов герпетического заболевания гениталий [13].

ГГ способствует распространению ВИЧ, а также других инфекций, передающихся половым путем (эпидемиологический синергизм). При этом необходимо учитывать следующие аспекты:

- как правило, течение ГГ сопровождается нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек с образованием изъязвлений, которые служат «входными воротами» для ВИЧ при половых контактах;
- в кожных герпетических изъязвлениях содержится большое количество CD4⁺-лимфоцитов, которые являются идеальной мишенью для ВИЧ, вследствие чего даже при очень низкой концентрации ВИЧ возрастает вероятность инфицирования полового партнера;
- герпес-вирусы способствуют экспрессии генов ВИЧ, что создает дополнительные условия для эффективной репродукции вируса [14].



В этиологической структуре воспалительных заболеваний гениталий значительный удельный вес имеют хламидии (18-48%), которые в 68-75% случаев выявляются в ассоциации с ВПГ 1-го и/или 2-го типов.

Анализ литературных данных, а также результаты собственных наблюдений показали, что рецидивирующий ГГ протекает не в виде самостоятельного заболевания, а, как правило, сопутствует другим воспалительным процессам мочеполовой системы. Вследствие ассоциированных инфекций и общего влияния возбудителей на организм развивается более тяжелое, иногда с атипичной симптоматикой, заболевание. Следовательно, для установления этиологического диагноза необходимо использовать комплекс адекватных методов обследования с учетом особенностей клинического развития болезней.

При обосновании этиотропной и патогенетической терапии в каждом конкретном случае недопустимо ставить диагноз только при визуальном осмотре и наличии везикул. Подобные высыпания могут быть обусловлены и другими возбудителями — стрептококковой, стафилококковой, микотической, папилломавирусной инфекциями, а также могут наблюдаться при сифилисе, трихомониазе, аллергических реакциях. Более того, визуальная диагностика невозможна при глубоком поражении тканей и органов, при бессимптомном протекании патологического процесса. Диагностика ГГ предусматривает исследование материала из возможных участков поражения, а также сыворотки крови методами иммуноферментного анализа (ИФА), реакции непрямой иммунофлуоресценции, полимеразной цепной реакции (ПЦР). В периоде между рецидивами заболевания необходимо выполнять серологическое исследование сыворотки крови методом ИФА, что позволяет подтвердить наличие инфицирования путем определения уровней специфических иммуноглобулинов классов G и M. Параллельно следует проводить обследование на наличие сопутствующих возбудителей (хламидий, микоплазм, уреаплазм и других бактерий, простейших вирусов).

Схема обследования больных:

1. Регистрация клинических проявлений первичной или рецидивирующей герпетической инфекции с учетом поражения гениталий, уретры, близлежащих участков кожи.
2. Лабораторная диагностика:
 - определение специфических антител (IgM, IgG) в сыворотке крови методом ИФА;
 - определение специфического антигена с помощью меченых флюорохромами антител при проведении исследования биоматериала, полученного из участков поражения.
3. Детекция ДНК ВПГ-2 методом ПЦР в соскобах с места поражения [15].

В случае герпетической инфекции следует проводить адекватную терапию с учетом характера поражения (локальная, генерализованная форма), первичного или рецидивирующего течения заболевания. При этом важно учитывать, что достижение положительного результата при лечении ГГ сопряжено с рядом сложностей. Полная элиминация возбудителя невозможна.

Именно потому основной целью проводимой терапии является предупреждение развития острого процесса или рецидива; укорочение, а также облегчение течения рецидива заболевания; увеличение длительности периода между рецидивами; предупреждение дальнейшего распространения возбудителя.

При лечении вирусных инфекций используют следующие подходы:

- применение эффективных противовирусных химиопрепаратов, а также средств, повышающих специфическую и неспецифическую резистентность организма (интерферон и его индукторы, иммуномодуляторы, вакцины);
- серотерапия и серопротекция, предусматривающие использование специфических иммуноглобулинов человека или иммунизированных животных.

Перечень используемых противовирусных препаратов с противогерпетической активностью невелик. Он включает ацикловир в различных лекарственных формах, ганцикловир и другие. Однако их наличие не уменьшает реальную необходимость и актуальность разработки новых химиотерапевтических препаратов и терапевтических средств другой природы. Это обусловлено быстрым образованием штаммов вируса, резистентностью к действию определенных химиопрепаратов. К тому же большинство известных противогерпетических средств относятся к аномальным нуклеозидам и имеют определенные противопоказания, особенно при их длительном использовании (при лечении генерализованных форм герпетической инфекции) [16].

Особое место в лечении различных клинических форм герпетической инфекции занимают интерфероны и их индукторы [17-19]. Достаточно эффективным средством предупреждения рецидивов герпетической инфекции считается отечественная лечебная противогерпетическая вакцина [20].

Научным обоснованием серотерапии вирусных инфекций является современная концепция процесса нейтрализации инфекционной активности вирусов антителами как основного механизма реализации гуморального иммунитета при вирусных инфекциях и освобождения макроорганизма от возбудителя. Перспективным является комбинированное использование специфических иммуноглобулинов и антивирусных химиопрепаратов для лечения тяжелых вирусных инфекций. Это повышает эффективность лечения, позволяет уменьшить дозу и длительность химиотерапии и способствует снижению риска образования резистентных штаммов.

В современных условиях, с учетом распространенности хронических форм воспалительных заболеваний гениталий герпетической этиологии и их устойчивости по отношению к традиционным схемам терапии, перспективным является усовершенствование методов лечения представленной патологии с использованием Протефлазида — препарата растительного происхождения отечественного производства, с характерным противовирусным и иммуномодулирующим действием [21].



Оценку эффективности лечения ГГ проводят через 1 и 3 мес с учетом отсутствия:

- клинических симптомов заболевания (боли, высыпаний, отека на слизистых оболочках, коже, наружных и внутренних гениталиях);
- этиологического фактора воспалительного процесса, нормализации уровней титра антител в сыворотке крови;
- рецидивов заболевания в период наблюдения.

Профилактические мероприятия, направленные на предупреждение инфицирования ребенка герпес-вирусами, следует проводить до планирования желанной беременности с учетом критических моментов:

- Выявление пациенток группы риска герпетической инфекции. В такую группу следует включать женщин с часто рецидивирующими кольпитами, эктопией шейки матки, хроническим сальпингитом, эндометритом, первичным и вторичным бесплодием, дизурией в анамнезе. Целесообразно учитывать особенности течения предшествующих беременностей (самопроизвольные аборты, замершая беременность, аномалии развития плода, хроническая плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия или/и задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды, внутриутробная инфекция и антенатальная гибель плода) и заболевания новорожденного (конъюнктивит, пневмония, респираторный дистресс-синдром, воспалительное поражение головного мозга, гипотрофия, тимо- и гепатоспленомегалия, сепсис).
- Тщательное клинико-лабораторное обследование женщин группы риска с верификацией инфекции путем использования современных диагностических тестов (не менее двух), с учетом особенностей иммунного и интерферонового статуса, выявления наличия экстрагенитальных заболеваний.
- Проведение комплексного лечения основного и сопутствующих заболеваний независимо от уровня поражения органов репродуктивной системы.
- Планирование и подготовка к беременности [22].

Планирование желанной беременности возможно при стойкой и длительной ремиссии герпетической инфекции (более 6 мес), а также после устранения нарушений со стороны органов репродуктивной системы.

Таким образом, своевременная и достоверная диагностика ГГ, рациональная и адекватная терапия с учетом клинических форм заболевания, частоты и длительности рецидивов, планирование и подготовка к беременности будут способствовать сохранению репродуктивного и соматического здоровья, снижению частоты внутриутробного инфицирования, осложнений течения беременности, родов, послеродового периода.

В то же время в современных условиях по-прежнему сохраняется необходимость в создании комплексных профилактических программ с учетом положительного мирового опыта по предупреждению возникновения и распространения инфекций, передающихся половым путем, в том числе и ГГ.

Литература

1. Sulak P. Sexually transmitted diseases. Am J Obstet Gynecol 2003; 21 (4): 399-413.
2. Henry-Suchet J. MST: Depistage et Traitement precices. Contracept Fertil Sex 1999; 20 (1): 61-66.
3. Ashley R., Wald A. Genital Herpes: Review of the Epidemic and potential Use of type-specific serology. Clin Microbiol Reviews 1999; 12 (1): 1-8.
4. Ромашенко О.В., Руденко А.В., Кругликов В.Т. та ін. Сучасні проблеми генітального герпесу // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 6. — С. 97-101.
5. Kjaer S.K. Hummen papillomavirus, herpes simplex virus and other potential risk factors cervical cancer. Br J Cancer 1993; 67 (4): 830-837.
6. Руденко А.В., Кругликов В.Т. Герпес и его роль в патологии у женщин // Здоровье женщины. — 2001. — № 2 (6). — С. 42-46.
7. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. — Минск: Высш. школа, 1998.
8. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.Т. Иммуитет и генитальный герпес. — Нижний Новгород — М.: Нижегородская государственная медицинская академия, 1997. — 224 с.
9. Идентификация вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов при эрозивно-язвенных поражениях урогенитального тракта / Дробышева Н.Н., Киселев В.И., Масюкова С.А. и др. // Инфекции, передающиеся половым путем. — 2001. — № 3. — С. 22-25.
10. Кругликов В.Т., Руденко А.В., Ромашенко О.В., Гулей Я.Т. Особенности течения генитального герпеса на современном этапе // Сучасні інфекції. — 2002. — № 4. — С. 20-23.
11. Никонов А.П., Асуатунова О.Р. Генитальный герпес и беременность // Акушерство и гинекология. — 1997. — № 1. — С. 11-13.
12. Mindel A. Psychological and psychosexual implications of a herpes simplex virus infections. Scand J Infect Dis 1996; 100 (1): 27-32.
13. Ratnam I., Chiu C., Kandala N., Easterbrook P. Incidence and risk factors for immune reconstitutone inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. AIDS 2006; 3: 418-427.
14. HIV in women: Recogniti on of the Sings. Medscape Women s Health 1996; 1 (11): 34-48.
15. Руденко А.В., Ромашенко О.В., Кругликов В.Т. та ін. Генітальний герпес та його роль у патології; нові методи лікування // Здоровье мужчины. — 2005. — № 2. — С. 157-160.
16. Naesens L., Clerq E. New methodes in treatment of herpical infectione. The Journal of the IHMF «Herpes» 2001; 8 (1): 1-16.
17. Яковенко Л.Ф., Ромашенко О.В., Співак М.Я. та ін. Препарати інтерферону в комплексній терапії інфекційних захворювань бактеріальної етіології // Ліки. — 2001. — № 1-2. — С. 28-40.
18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4-7.
19. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005.
20. Писарева С.П., Дяченко Н.С. Отечественные специфические иммуноглобулины на страже здоровья // Здоровье женщины. — 2003. — № 3 (15). — С. 137-141.
21. Рибалко С.Л., Дюдюн С.Т., Атаманюк В.П. та ін. Вивчення герпетичної активності протезфлазиду // Вісник Вінницького державного медичного університету. — 2002. — № 6 (2). — С. 42-47.
22. Инфекция в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / Под ред. В.К. Чайки. — Донецк: Альматео, 2006. — 640 с.



Внутрипеченочный холестаз беременных

В.С. Грицько, врач акушерского отделения, Н.И. Сопко, д.м.н., научный директор, С.Ф. Майло, врач-терапевт; клиника «Исида», г. Киев

В последнее десятилетие в практике врачей все чаще встречаются гепатозы беременных, различные формы которых имеют много общих симптомов, однако их течение, осложнения и прогноз для беременной и плода могут быть разными. Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) — наиболее часто встречающаяся форма патологии печени у беременных.

Ввиду слабо выраженной клинической симптоматики ВХБ легкой степени эта патология не привлекает к себе достаточного внимания клиницистов и зачастую рассматривается как вариант нормального течения беременности. По этой причине ВХБ вовремя не диагностируется, и, следовательно, беременная не получает своевременного и адекватного лечения, что, в свою очередь, может привести к серьезным осложнениям у плода и новорожденного.

ВХБ характеризуется уменьшением тока желчи и ее поступления в двенадцатиперстную кишку при отсутствии механического повреждения и/или обструкции внепеченочного билиарного тракта. Он возникает в результате нарушения механизма образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов или при повреждении внутрипеченочных протоков [3].

ВХБ в литературе еще называют идиопатическим внутрипеченочным холестазом или гепатозом беременных. Это транзиторная печеночная дисфункция, которая может развиваться на любом сроке беременности, но чаще возникает в III триместре и проходит через 1-3 нед после родов.

Частота ВХБ определяется географическими и этническими различиями и колеблется от 0,1 до 1,5% случаев среди беременных в Европе, Северной Америке и в Австралии и от 9,2 до 15,6 % — в южноамериканских странах (Боливия, Чили) [11].

Высокая частота этого осложнения в некоторых племенах чилийских индейцев (до 24%) свидетельствует о влиянии генетических факторов на патогенез заболевания [10, 13]. В Украине распространение ВХБ

окончательно не исследовано. На рисунке представлена распространенность ВХБ в различных странах мира.

Риск возникновения ВХ у беременных старше 39 лет в 3 раза выше по сравнению с женщинами моложе 30 лет. Многоплодная беременность, в свою очередь, также повышает риск ВХ в 5 раз [14].

Более высокая частота выявления данного заболевания наблюдается в весенне-осенний период и свидетельствует о влиянии сезонных факторов.

Впервые симптомы ВХБ были описаны в 1883 г. Ф. Алфелдом [9]. Однако более подробное исследование этиологии, патогенеза и клинических симптомов этой патологии было начато только в 1954 г. А. Сванборгом и Л. Торлингом [10].

Тем не менее этиология холестаза беременных на сегодняшний день не вполне ясна. Выделяют три фактора риска развития ВХБ: многоплодную беременность, отягощенный семейный анамнез и наличие ВХ во время прошлой беременности. Важную роль играют наследственная предрасположенность и гормональные факторы. Данный факт подтверждается тем, что заболевание часто носит семейный характер и развивается у близких родственников, причем у некоторых из них ранее отмечались эпизоды кожного зуда при приеме пероральных контрацептивов. Предполагают, что у гетерозиготных матерей дисфункция билиарного транспорта вызвана мутацией генов, кодирующих транспортные протеины (таблица).

Таблица. Генетические нарушения и ВХБ (З.А. Горшкова, 2005)

Тип прогрессирующего семейного ВХБ	Мутация	Функция гена	Исходы мутаций
Первый	FIC 1	Кодирует Р-тип АТФазы, фермента внутриклеточного транспорта аминокислот	Синдром Биллера — цирроз печени в детском возрасте. Доброкачественный рецидивирующий холестаз
Второй	ABCB 11	Кодирует АТФ-зависимую канальную транслокацию (насос), обеспечивающую транспорт желчных кислот из гепатоцитов	Доброкачественный рецидивирующий холестаз
Третий	MDR 3 или ABCB 4	Кодирует канальную фосфатидилхолинтранслокацию, внутриклеточный транспортер фосфатидилхолина	Обусловленный дефицитом фосфатидилхолина доброкачественный рецидивирующий холестаз, сопровождающийся повышением концентрации маркера токсичности желчных кислот γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП)

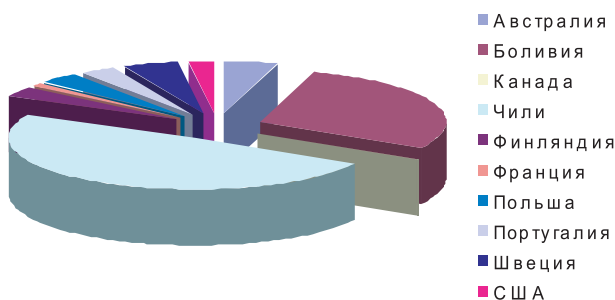


Рисунок. Распространенность ВХБ в различных странах на 10 000 беременностей (З.А. Горшкова, 2005)



У членов семьи беременных, больных холестазом, антигены тканевой совместимости HLA B8 и HLA w16 обнаруживают чаще, чем в популяции.

Заслуживает внимания теория, согласно которой останавливать ток желчи при нормальной беременности может избыточная продукция эстрогенов. Это подтверждается развитием ВХБ в период наивысшей гормональной концентрации и его исчезновением через несколько суток после рождения ребенка в связи с возвратом к норме уровня плацентарных гормонов. В пользу роли гормональных факторов свидетельствуют рецидивы кожного зуда при повторных беременностях, а также в связи с менструациями и приемом эстрогенов [4, 5, 6, 8].

Функциональные изменения, происходящие в печени во время беременности, так же как и изменения в других органах и системах организма, направлены прежде всего на обеспечение нормального течения беременности. В этот период существенно возрастает нагрузка на печень в связи с изменением углеводного, жирового и белкового обмена, усиливается инактивация стероидных гормонов, несколько снижается дезинтоксикационная функция. Именно поэтому даже при физиологически протекающей беременности можно выявить некоторые отклонения при проведении клинического и лабораторного исследований функции печени.

При осмотре женщин с нормальным течением беременности можно обнаружить эритему ладоней и сосудистые звездочки. Печень не пальпируется. При проведении биохимического исследования сыворотки в последнем триместре беременности выявляют умеренное повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), уровня холестерина, α -1- и α -2-глобулинов. При этом большую часть ЩФ составляет плацентарная фракция. Активность ГГТП в сыворотке крови остается в пределах нормы. Уровень желчных кислот незначительно повышен, скорость выделения бромсульфалеина снижена [3, 5].

На основании этих данных можно сделать вывод, что в III триместре физиологической беременности имеет место слабовыраженный холестаз. Уровень билирубина и активность сывороточных трансаминаз — аланинотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) сохраняются в пределах нормы; концентрация альбумина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке снижается. При гистологическом исследовании биоптата печени у женщин с нормальной беременностью не обнаруживают изменений. Печеночный кровоток поддерживается в пределах нормы, несмотря на увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса. Это достигается за счет уменьшения печеночной фракции сердечного выброса с 35% у небеременных до 28% у беременных в результате шунтирования части крови через плаценту [1, 8].

Формирование желчи проходит в три этапа:

1. Захват из крови ее компонентов на уровне базолатеральной мембраны.
2. Метаболизм, а также синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцитов.
3. Выделение их через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные каналулы.

В физиологических условиях транспорт желчных кислот (ЖК) из плазмы в гепатоцит происходит благодаря наличию в составе базолатеральных мембран K^+-Na^+-ATP азы. Внутриклеточный транспорт ЖК от базолатеральной до каналикулярной мембраны гепатоцита осуществляется цитозольными протеинами.

Выделение компонентов желчи из цитоплазмы гепатоцитов в просвет каналулов против градиента концентрации осуществляют АТФ-зависимые транспортные белки, которые синтезируются в гепатоцитах наряду со ЩФ. В результате функционирования этих транспортных систем в каналулы поступают ЖК и их соли, а также ряд осмотически активных веществ (глутатион, бикарбонаты), обеспечивающих поступление воды в каналулы по осмотическому градиенту из синусоидов. Ток желчи во всей системе протоков зависит от темпов ее образования. Из каналулов желчь через вставочные каналы Геринга поступает в желчные протоки, которые, соединяясь между собой, образуют интралобулярные, а затем и общий желчный проток. Эпителий протоков секретирует бикарбонаты и воду, тем самым формируя окончательный состав желчи, поступающей по внепеченочному желчному протоку (холедоху) в двенадцатиперстную кишку.

Для ВХ характерно поступление в кровь, а следовательно, и в ткани, различных компонентов желчи, преимущественно ЖК, и их дефицит или отсутствие в просвете двенадцатиперстной кишки и других отделах кишечника. При холестазе избыточная концентрация компонентов желчи в печени и тканях организма вызывает печеночные и системные патологические процессы, обуславливающие соответствующие клинические и лабораторные проявления болезни. Независимо от этиологии и нозологии ВХ, постоянное присутствие в избыточном количестве желчи в гепатоцитах и каналулах приводит к некрозу гепатоцитов и развитию печеночно-клеточной недостаточности.

В основе формирования клинических симптомов ВХБ лежат три фактора:

- избыточное поступление желчи в кровь и ткани;
- уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике;
- воздействие компонентов желчи и ее токсических метаболитов на печеночные клетки и каналы [3].

Клинически легкая форма ВХБ проявляется кожным зудом, возникающим чаще в III триместре беременности, а иногда в более раннем сроке. Причем это не сопровождается патологическими изменениями на коже. Общее состояние пациентки не ухудшается. Кожный зуд обычно предшествует появлению желтухи. При более тяжелых формах отмечаются слабость, сонливость, раздражительность, нарушение сна, тупые боли в правом подреберье, стойкие запоры, мучительная изжога, интенсивность которой нарастает с увеличением срока беременности. Возможно развитие диспепсии (тошнота, редко рвота, тяжесть после еды, чувство быстрого насыщения). Объективно, кроме желтухи, на коже могут определяться следы от расчесывания. При осмотре больные заторможены, вялы, апатичны; при отсутствии адекватной терапии постепенно нарастают явления энцефалопатии.

Кроме того, для ВХБ характерны симптомы, связанные с недостатком желчи в просвете кишечника и нарушением всасывания жиров (стеаторея, похудание, дефицит жирорастворимых витаминов). При длительно существующем заболевании может возникнуть дефицит витамина D (оссалгии, проксимальная миопатия, остеопороз, иногда остеомаляция), витамина E (мышечная слабость, мозжечковая атаксия), витамина K (геморрагический синдром, гипопротромбинемия), витамина A («куриная слепота», гиперкератоз кожи, ксерофтальмия, кератомалиция). При ВХБ может отмечаться значительное уменьшение массы тела [7].



После родов симптомы постепенно регрессируют. Зуд исчезает через 1-2 нед. При последующих беременностях заболевание обычно рецидивирует, однако тяжесть и время появления ВХ варьируют у одних и тех же больных.

Диагностическим критерием для ВХБ является сочетание зуда неповрежденной кожи с повышенным уровнем печеночных трансаминаз и/или ЖК.

К специфическим маркерам ВХБ относят повышение в крови уровней ГГТП, ЩФ, холестерина, прямого билирубина, ЖК (особенно глицин- или таурин-конъюгированных). Увеличение в крови более чем в 1,5 раза соотношения холевой и ксенодезоксихолевой кислот рассматривается некоторыми специалистами как свидетельство ВХБ. Активность ЩФ повышается преимущественно за счет термолabileного (печеночного) изофермента. Активность трансаминаз чаще всего бывает нормальной или слегка повышенной, хотя иногда может повышаться значительно. Чаще наблюдается повышение уровня АЛТ и АСТ в 2-3 раза, однако в некоторых случаях он может повышаться в 8-10 раз.

В диагностике патологии печени при беременности иногда применяют коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ). При гепатитах и гепатозах беременных он существенно ниже контрольных значений. Его средний уровень при холестазах беременных — 0,965, при гепатитах — 1,0, а в контрольной группе — 2,14. Снижение коэффициента де Ритиса при повышенной активности аминотрансфераз характерно для поражения гепатоцитов. Его изменение коррелирует с тяжестью гепатоза. При наиболее тяжелых формах ВХБ он снижается до 0,23-0,35. Следовательно, данный коэффициент может применяться для оценки тяжести гепатоза.

Следует отметить, что нарастание уровня трансаминаз на 1-2-е сутки после родов возможно связано с резким выбросом эстрогенов. Кроме того, несколько снижается коэффициент де Ритиса. Таким образом, цитолиз резко усиливается на 1-2-е сутки после родов, что может привести к развитию коагулопатии за счет дефицита витамина К. Коагулопатия проявляется нарастанием протромбинового времени и АПТВ по данным коагулограммы. К 14-15-м суткам после родов уровень трансаминаз постепенно снижается. Концентрация холестерина и ЩФ остается повышенной к концу 1-го месяца после родов. Протромбиновое время увеличивается в связи с дефицитом витамина К. Холестирамин усиливает гипопротромбинемию.

Расширение внутрипеченочных желчных ходов, изменение акустической плотности печени по данным УЗИ могут служить косвенными признаками холестаза.

При гистологическом исследовании печени выявляют незначительно выраженный местный, неоднородный холестаз, который ничем не отличается от других типов холестаза. Сонография также помогает исключить обструкцию желчных путей.

Дифференциальный диагноз ВХБ следует проводить с заболеваниями кожи, аллергическими реакциями, абдоминальными стриями (в случае когда зуд — единственное проявление), HELLP-синдромом, гестозом второй половины беременности, острой жировой дистрофией печени, острыми и хроническими гепатитами различной этиологии, наследственными заболеваниями печени (гемохроматозом, дефицитом α -1-антитрипсина, болезнью Вильсона) [2].

Под клиническим диагнозом гепатоза беременных часто скрываются нозологически разнородные группы патологического течения беременности, которое в большинстве случаев представлено холестазом на фоне предшествующей хронической патологии печени и желчевыводящих путей, реже — гестозом, протекающим с нарушением функций печени. В пользу обострения хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей во время беременности указывают анамnestические данные, сезонность заболевания, сонографические показатели и результаты проводимой терапии. Бывает трудно дифференцировать холестаз беременных от вирусного гепатита и желтухи другой этиологии. Поставить диагноз позволяют отсутствие общих симптомов, выраженный кожный зуд и характерные для холестаза биохимические сдвиги.

Для дифференциальной диагностики с вирусными гепатитами необходимо исследование сыворотки крови методом ИФА на наличие HbsAg, HBcIgM, HBcIgG, HCV, IgM к ЦМВ, IgM к вирусам простого герпеса (ВПГ).

Если зуд не исчезает после родов, можно заподозрить первичный билиарный цирроз и исследовать сыворотку на наличие антимитохондриальных антител. Необходимость в проведении биопсии печени возникает редко.

Каков же прогноз течения беременности на фоне ВХБ для состояния плода и новорожденного?

ВХБ может серьезно ухудшить плацентарный клиренс фетальных ЖК и привести к их опасному накоплению у плода и новорожденного, что является чрезвычайно опасным. Согласно гипотезе итальянских ученых, ВХБ и высокие (>10 ммоль/л) уровни ЖК у женщин во время беременности изменяют действие фосфолипазы А2 в альвеолах младенцев, что приводит к относительной несостоятельности сурфактанта и повышению риска развития респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных [11].

По данным финских авторов, при ВХБ в 38% случаев обнаруживаются признаки РДС плода, который проявляется нарушением сердечного ритма и/или наличием меконияльных околоплодных вод. Другие литературные данные также показывают, что ВХБ приводит к возникновению преждевременных родов в 12-44% случаев, дистрессу плода в 10-44%, внутриутробной гибели плода в 1-3% [14].

Относительно прогноза для матери большинство авторов придерживаются мнения, что холестаз, как правило, не сопровождается серьезными осложнениями. В то же время при тяжелых формах ВХБ из-за возникающего дефицита витамина К роды могут осложниться выраженным послеродовым кровотечением. У женщин с холестазом беременных чаще развиваются воспалительные послеродовые заболевания. При беременности снижается сократительная способность желчного пузыря и нарушается его опорожнение, поэтому беременность способствует развитию клинических проявлений желчнокаменной болезни. Так, в 30% случаев первые симптомы появляются во время беременности, в 30% — в течение первого года после родов. Через год после родов практически у всех женщин уровень холестерина и ЩФ был на верхних границах нормы или слегка повышен, у 30% пациенток — выявлена гипербилирубинемия. По данным литературы, у женщин, перенесших во время беременности ВХ, в дальнейшем значительно чаще диагностировали гепатит С, неалкогольный цирроз, желчнокаменную



болезнь, холецистит и неалкогольный панкреатит. Риск сочетанных поражений печени также был значительно выше. ВХ может повторяться в 40-60% последующих беременностей. Женщинам с холестазами беременных в анамнезе не показаны пероральные контрацептивы.

В то же время во многих странах, несмотря на многочисленные исследования высокого риска внутриутробной гибели плода, клиницисты предпочитают выжидательную (в плане родоразрешения) тактику с тщательным наблюдением за беременными начиная с 34-й недели гестации. С этой целью проводят еженедельные кардиотокографию, мониторинг уровней ЖК, трансаминаз, билирубина, ЩФ, ГГТП, а также других показателей, характеризующих функциональное состояние печени [12].

С целью пролонгирования беременности и уменьшения риска внутриутробной гибели плода осуществляют лечение холестаза, направленное на снижение содержания в крови ЖК. Важное значение придают рациональному питанию с ограничением содержания жиров и увеличением белков (до 120 г/сут), использованию продуктов питания, обогащенных липотропными ферментами (овсяная и гречневая каши, творог), витаминами группы В, линолевой, фолиевой кислотами.

В настоящее время среди лекарственных средств предпочтение отдается препаратам урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Полагают, что благодаря своей гидрофильности УДХК способствует защите от повреждения желчных протоков гидрофобными ЖК и стимулирует экскрецию всех гепатотоксических компонентов; тем самым устраняются предпосылки для проявления ВХБ, улучшаются функциональные показатели печени. Кроме того, УДХК снижает транспорт ЖК через трофобласт к плоду, что уменьшает вероятность развития его токсического повреждения. Обычно УДХК назначают в дозе 600-1000 мг/сут с однократным (перед сном) или дробным приемом. Чаще применяется препарат Урсофальк, назначаемый при ВХ внутрь по 250 мг два-три раза в сутки в течение длительного периода; возможно сочетание с Гепталом.

Адеметионин-1,4-бутандисульфат (S-адеметионин, Гептал) — биологическое вещество, входящее в состав тканей и жидких сред организма и участвующее в реакциях транسمетилирования. Обладает антидепрессивной и гепатопротекторной активностью. В ряде случаев, особенно при выраженной астенизации женщины, положительный эффект наблюдается при применении Гептала. Вместе с тем при проведении в 1990 г. контролируемого двойного слепого исследования эффективность данного препарата не была подтверждена. Гептал назначают в дозе 800 мг внутривенно капельно на 200,0 мл физиологического раствора в течение 5-10 сут. В дальнейшем принимают внутрь по 400 мг (одну таблетку) 2-4 раза в сутки натощак.

Положительный эффект наблюдается при применении препарата артишока (Хофитол). Предпочтительнее начинать терапию с внутривенного введения 6-12 мл препарата в 200,0 мл физиологического раствора в течение 6-12 сут, затем по 2 таблетки 3 раза в сутки за 15-20 мин до еды. Терапию гепатопротекторами растительного происхождения нужно проводить осторожно, с контролем активности трансаминаз и АПТВ не реже 2 раз в неделю, поскольку их применение может привести к нарастанию цитолитического синдрома и, как следствие, к повышенной кровоточивости, развитию ДВС синдрома в раннем послеродовом периоде.

С целью профилактики кровотечения за несколько дней до родов и в послеродовом периоде целесообразно назначение витамина К.

Применявшиеся ранее в лекарственной терапии ВХБ антигистаминные препараты, ионообменные смолы, фенобарбитал не получили широкого распространения из-за сомнительной эффективности и наличия неблагоприятных реакций.

Прием дексаметазона при доброкачественном течении ВХБ нормализует уровень ЖК и трансаминаз, значительно снижает зуд. В то же время, с учетом системности эффектов глюкокортикоидов, его использование требует дальнейшего всестороннего изучения и обсуждения.

Ввиду серьезности осложнений ВХБ для плода родоразрешение показано на 38 нед путем индукции родов. Иногда при тяжелом холестазе, во избежание перинатальной смертности, индукцию проводят на 36 нед. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием плода; при его гипоксии проводят досрочное родоразрешение. Кесарево сечение в этой группе беременных выполняется чаще в связи с угрожающей или начавшейся асфиксией плода. Родоразрешение, как правило, приводит к исчезновению симптомов ВХБ.

Этой важной клинической проблеме долгое время не уделяли должного внимания. Считалось, что зуд — это естественный симптом, сопровождающий беременность.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что ВХБ значительно повышает риск недоношенности, РДС, гипоксии плода, способствует развитию и проявлению ряда других заболеваний у матери. Дальнейшее изучение этой темы поможет разобраться в механизмах развития данного состояния и определить новые перспективные пути профилактики и лечения ВХБ.

Литература

1. Блюгер А.Ф. Основы гепатологии. — Рига: Звайгзне, 1975. — 441 с.
2. Горшкова З.А. Внутрипеченочный холестаз беременных // *Medicus Amicus*. — № 5. — 2005.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Внутрипеченочный холестаз при болезнях печени: от диагноза до лечения // *Лечащий врач*. — № 6. — 1999.
4. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. — М.: Медицина, 1987. — 269 с.
5. Подымова С.Д. Болезни печени. — М., 1998. — С. 622-627.
6. Рычнев В.Е. Холестазы и желтухи у беременных. — Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1981. — 96 с.
7. Тимофеева Т.В., Петрищев Н.Н., Зайнулина М.С., Мухина И.Н. К вопросу о холестазе беременных // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2001. — Выпуск 2.
8. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М., 1999. — С. 268-273.
9. Ahlfeld F. Berichte und Arbeiten aus der Geburtshilflich Gynaekologischen Klinik zu Giessen 1881 1882. Mit Beiträgen von F. Marchand / Leipzig, Grunow, 1883. — S. 148.
10. Davidson K.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Semin. Perinatol.* — 1998. — Vol. 22. — P. 104-111.
11. Enrico Zecca et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome, *Pediatrics*. May 2006; 117: 1669-1672.
12. Lammert F., Marschall H.U., Glantz A., Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*; 33: 1012-1021 (2000).
13. Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease // *Semin. Liver Dis.* — 1993. — Vol. 13. — P. 289-301.
14. Roponen A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy — genetic background, epidemiology and hepatobiliary consequences. Academic Dissertation. Helsinki University Central Hospital. May 19, 2006 — P. 10, 22-25, 42.



Застосування Глутаргіну у вагітних з хронічною патологією гепатобіліарної системи

І. В. Чибісова, к.м.н., Луганський державний медичний університет

Згідно з даними літератури та з нашими особистими спостереженнями, ураження печінки та біліарної системи — широко розповсюджена екстрагенітальна патологія у вагітних, що негативно впливає на організм матері та дитини. Відомо також, що часто та захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи суттєво зростає у жінок дітородного віку, які проживають на території з високим рівнем забруднення довкілля гепатотоксичними ксенобіотиками [2], однак таких даних щодо вагітних недостатньо. Актуальною залишається проблема вдосконалення лікування вагітних з ураженням гепатобіліарної патології з метою створення сприятливих і безпечних умов для розвитку плода. Задля вирішення цієї проблеми дуже перспективним є можливість використання в комплексній терапії вагітних нового вітчизняного препарату Глутаргін, який має гепатопротекторну та антиоксидантну дію [1].

Метою дослідження стало вивчення впливу Глутаргіну на клінічні показники, активність ферментів антиоксидантного захисту та процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у вагітних з хронічною патологією гепатобіліарної системи, які проживають в екологічно несприятливих регіонах.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 52 вагітні з хронічною патологією печінки та жовчних шляхів віком від 18 до 36 років, хворих на хронічний гепатит (ХГ) та хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) у фазі загострення або нестійкої ремісії. Пацієнтки з хронічною патологією гепатобіліарної системи у фазі стійкої ремісії до нашої вибірки не ввійшли. Контрольну групу склали 26 вагітних того ж віку без хронічної гепатобіліарної патології. Середній вік у групі обстежуваних становив $27,2 \pm 1,8$ року, а в контрольній групі — $25,4 \pm 0,9$.

Більшість жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи 32 (61,5%) були зайняті у виробництві на промислових підприємствах та у сфері сільського господарства; 6 (11,5%) пацієнток не працювали взагалі. Обстежені жінки постійно мешкали в індустріальній зоні Донбасу, в тому числі 27 (51,9%) — безпосередньо поряд з екологічно шкідливими підприємствами металургійної та коксохімічної промисловості; 25 (48,1%) — у сільськогосподарських районах, де господарства широко використовували пестициди та отрутохімікати. Вищезазначені обставини обумовлювали постійний

вплив викидів та відходів промислових підприємств, що містять значну кількість гепатотоксичних сполук, а також пестицидів та отрутохімікатів на організм обстежених жінок ще до настання вагітності.

Хронічний неспецифічний реактивний гепатит мав місце у 15 (28,8%) вагітних, хронічний токсичний гепатит — у 20 (38,5%), ХГ нез'ясованої етіології — у 9 (17,3%), у 8 (15,4%) — діагностовано жировий гепатоз. Гепатити вірусної етіології (В і С) в обстежених осіб не були виявлені. Хронічне ураження гепатобіліарної системи спостерігалось у 46 (88,5%) з числа обстежених вагітних, у тому числі ХНХ — у 32 (61,5%) та дискінезії жовчних шляхів — у 14 (26,9%). У 22 (42,3%) жінок вищезазначена хронічна патологія печінки була виявлена ще до настання вагітності, в інших пацієнток (57,7%) ознаки цієї патології вперше мали місце під час вагітності. На момент обстеження у 28 (53,9%) вагітних встановлено діагноз загострення гепатобіліарної патології середнього ступеня тяжкості, водночас у решти 24 (46,1%) — захворювання перебувало у фазі нестійкої ремісії.

Обстежені вагітні до початку лікування були розподілені на дві групи по 26 осіб — основну та порівняльну — та рандомізовані за віком, паритетом та клінічним перебігом гепатобіліарної патології, схеми лікування яких відрізнялися. Вагітні з порівняльної групи отримували звичайне лікування гепатобіліарної патології [4], тим часом як пацієнткам основної групи додатково призначали Глутаргін по 0,25-0,5 г двічі на день усередину, незалежно від прийому їжі, протягом 14-20 днів відповідно до перебігу захворювання.

Паралельно зі стандартним лабораторним обстеженням проводили спеціальні біохімічні тести. Активність ПОЛ оцінювали за вмістом у крові малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК) [3], а також за рівнем показника перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Активність ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ), супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ), вивчали за допомогою спектрофотометричного методу дослідження [5] з обчисленням індексу Ф за формулою СОД-КТ/МДА [5]. Як нормативні показники використовували дані міжкафедральної лабораторії Луганського державного медичного університету, отримані при обстеженні 20 соматично здорових жінок, вагітність яких проходила без ускладнень. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office 97 на комп'ютері з процесором Intel Pentium III 800.



Результати дослідження

У результаті проведених досліджень встановлено, що у вагітних з хронічною патологією гепатобіліарної системи під час загострення та у фазі нестійкої ремісії мала місце чітко виражена тенденція до зростання рівня метаболітів ПОЛ. Так, у разі загострення даної екстрагенітальної патології рівень кінцевого метаболіту — МДА перевищував показник норми в середньому в 3,4 разу ($12,3 \pm 0,8$ ммоль/л; $p < 0,001$); у фазі нестійкої ремісії захворювання даний показник підвищився лише в 1,9 разу (дорівнюючи в середньому $6,8 \pm 0,5$ ммоль/л при нормі $3,6 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,01$). Аналогічна тенденція спостерігалася й стосовно рівня проміжної фракції ПОЛ — ДК. Так, середньоарифметичне значення цього показника на момент обстеження вагітних з нестійкою ремісією патології печінки та біліарної системи складало $16,1 \pm 0,6$ ммоль/л (норма $9,8 \pm 0,3$ ммоль/л; $p < 0,01$), водночас під час загострення даної екстрагенітальної патології цей показник зростав у 2,6 разу порівняно з нормою (дорівнюючи в середньому $25,6 \pm 1,2$ ммоль/л; $p < 0,001$). Разом з тим виявлено збільшення показника ПГЕ, який визначався за рівнем перекисної резистентності еритроцитів. Так, у разі нестійкої ремісії гепатобіліарної патології, показник ПГЕ на початку лікування становив $6,6 \pm 0,2\%$ (норма $3,1 \pm 0,3\%$; $p < 0,05$), а під час загострення захворювання кратність його збільшення була більш значною і складала 5,2 разу ($16,2 \pm 1,1\%$; $p < 0,001$). Отже, ступінь зростання активності ПОЛ та дестабілізації клітинних біомембран у вагітних з хронічною патологією гепатобіліарної системи корелював з тяжкістю процесу в печінці та біліарній системі.

В обстежених вагітних були виявлені також порушення з боку функціональної активності ферментів системи АОЗ. У 8 (15,4%) пацієнток даний показник був дещо підвищеним, позаяк у 15 (28,9%) осіб спостерігалися різнобічні зміни активності цих ферментів. У решти 29 (55,7%) пацієнток відзначалася чітка тенденція до зниження активності як каталази, так і СОД, більш виражена в разі загострення поєднаної гепатобіліарної патології. Активність каталази в середньому в жінок з нестійкою ремісією гепатобіліарної патології складала 324 ± 10 МО/мг Нб (норма 356 ± 15 МО/мг Нб; $p > 0,05$), тоді як у вагітних під час загострення даної патології — $226 \pm 8,5$ МО/мг Нб ($p < 0,05$). Аналогічна динаміка спостерігалася й під час проведення аналізу активності СОД. Водночас даний показник в останній групі до лікування складав у середньому $13,4 \pm 0,6$ МО/мг Нб (норма $28,4 \pm 1,2$ МО/мг Нб, тобто кратність різниці становила 1,99 разу; $p < 0,01$), тим часом як у разі нестійкої ремісії хвороби — $24,6 \pm 0,7$ МО/мг Нб.

Під час проведення аналізу значення індексу Φ , який сумарно відображає антиоксидантний потенціал крові, виявлено, що незважаючи на різний ступінь змін активності ферментів системи АОЗ, він у всіх вагітних з хронічною патологією гепатобіліарної системи мав виражену тенденцію до зниження (норма 2808 ± 36 ; $p < 0,001$), що була більш вираженою під час загострення поєднаної патології печінки та жовчного міхура, складаючи в середньому 1172 ± 23 в разі нестійкої ремісії хвороби; $p < 0,01$; та $246,2 \pm 12$ — під час її загострення; $p < 0,001$. До початку лікування в обстежених хворих

виявлено підвищення рівня загального та прямого білірубіну, активності амінотрансфераз, показника тимолової проби, активності екскреторних ферментів, ЛДГ та ізоферментів ЛДГ4+5, зниження коефіцієнта альбуміні/глобуліни.

Повторні обстеження дали можливість встановити, що в більшості пацієнток порівняльної групи спостерігалася поступове й більш тривале за часом поліпшення загального стану та рівнів біохімічних показників. Водночас в основній групі симптоми захворювання зникали значно швидше. Під впливом лікування, до складу якого входило додаткове введення Глутаргіну, скорочувалися тривалість загальної слабкості порівняно з другою групою в середньому на $13,6 \pm 1,2$ доби ($p < 0,01$), нездужання — на $12,5 \pm 0,9$ ($p < 0,01$), періоду суттєвого зниження фізичної та розумової працездатності — на $14,2 \pm 1,6$ ($p < 0,05$), підвищеної дратівливості — на $10,1 \pm 1,4$ ($p < 0,01$), значної емоційної лабільності — на $14,0 \pm 1,6$ ($p < 0,01$), підвищеної стомлюваності — на $11,7 \pm 1,4$ ($p < 0,01$), суттєвих порушень сну — на $8,4 \pm 0,9$ ($p < 0,01$), головного болю — на $10,7 \pm 0,9$ ($p < 0,05$), запаморочення — на $6,9 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), ломоти в усьому тілі — на $8,4 \pm 0,5$ ($p < 0,01$), дифузного болю в м'язах — на $9,1 \pm 0,6$ ($p < 0,01$ доби), що свідчило про прискорення ліквідації ознак токсикозу.

У вагітних основної групи швидше нормалізувався апетит (у середньому на $10,9 \pm 1,2$ доби; $p < 0,01$), зникала гіркота або присмак металу в роті (на $6,5 \pm 0,6$ доби; $p < 0,01$) і тяжкість у правому підребер'ї (на $6,5 \pm 0,5$ доби; $p < 0,01$). Свербіж шкіри у вагітних основної групи зникав уже на другу-третю добу від початку застосування Глутаргіну, тоді як у порівняльній групі він зберігався протягом 7-10 діб. Водночас в основній групі суттєво скорочувалася тривалість збереження субіктеричності склер (на $5,3 \pm 0,5$ доби; $p < 0,05$), гепатомегалії (на $10,4 \pm 0,8$ доби; $p < 0,01$), прискорилися зникнення чутливості печінкового краю при пальпації (на $4,4 \pm 0,25$ доби; $p < 0,05$), ліквідація обкладеності язика брудно-білим або жовтуватим нальотом (на $8,1 \pm 0,8$ доби; $p < 0,01$). Показовим є те, що лікування Глутаргіном сприяло прискоренню нормалізації розмірів селезінки (на $8,2 \pm 0,4$ доби; $p < 0,01$), зникненню лімфаденопатії, поступовому зменшенню, а згодом і ліквідації болючості м'язів при пальпації в разі наявності даної ознаки до вагітності.

Повторне обстеження вагітних основної групи дозволило також установити чітку тенденцію до відновлення даних біохімічних показників у 45 (86,5%) вагітних уже наприкінці першого тижня лікування, в той час як у порівняльній групі більшість показників ще відрізнялися від норми (таблиця). Так, в основній групі вагітних після завершення лікування спостерігалася практично повна нормалізація показників ПОЛ і активності ферментів системи АОЗ — зниження до норми концентрації МДА і ДК у сироватці крові та ПГЕ, підвищення активності ферментів системи АОЗ-КТ та СОД. Грунтуючись на цих даних, можна зробити висновок, що значення показника Φ в основній групі підвищилося в 10,2 разу порівняно з початковим показником, тобто мало чітку тенденцію до нормалізації. У порівняльній групі досліджувані показники також мали тенденцію до покращання, але значно меншу, ніж в основній групі. Дійсно, концентрація ДК у порівняльній групі була



в 1,6 разу вищою, ніж в основній групі ($p<0,005$), вміст МДА — у 1,9 ($p<0,001$), показник ПГЕ — в 1,8 разу більшим ($p<0,001$). Водночас активність антиоксидантних ферментів у порівняльній групі залишалася вірогідно нижчою, ніж в основній групі — КТ в 1,3 разу ($p<0,005$) та СОД — в 1,4 ($p<0,01$). Заслугує на увагу те, що інтегральний коефіцієнт Φ був у порівняльній групі в 3,4 разу нижчим, ніж в основній групі та в 3,9 — меншим порівняно з нормою ($p<0,01$).

Таблиця. Динаміка показників ПОЛ та системи АОЗ у вагітних з хронічною гепатобілярною патологією (М $\pm$ т)

Досліджувані показники	Норма	Основна група (n=28)	Порівняльна група (n=24)	p
МДА, ммоль/л	3,6 $\pm$ 0,2	12,6 $\pm$ 0,6	12,1 $\pm$ 0,5	>0,1
		3,5 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,35**	<0,01
ДК, ммоль/л	9,8 $\pm$ 0,3	26,4 $\pm$ 0,8	24,8 $\pm$ 0,9	>0,05
		10,5 $\pm$ 0,4	16,6 $\pm$ 0,5**	<0,05
ПГЕ, %	3,1 $\pm$ 0,3	17,1 $\pm$ 1,2	15,0 $\pm$ 1,1	>0,05
		5,6 $\pm$ 0,5*	10,2 $\pm$ 0,8***	<0,01
КТ, МО/мг Нб	356 $\pm$ 15	234 $\pm$ 8,8	218 $\pm$ 8,2	>0,05
		328 $\pm$ 12	264 $\pm$ 15*	<0,05
СОД, МО/мг Нб	28,4 $\pm$ 1,2	13,0 $\pm$ 0,5	14,1 $\pm$ 0,4	>0,05
		26,3 $\pm$ 1,1	18,6 $\pm$ 0,5**	<0,01
Φ	2808 $\pm$ 36	241 $\pm$ 11	254 $\pm$ 10	>0,05
		2465 $\pm$ 15	722 $\pm$ 12***	<0,001

Примітка: значення p розраховано між показником основної та порівняльної груп; у числівнику — показник до лікування; у знаменнику — після першого курсу терапії; вірогідність різниці між показником після лікування та нормою при $p<0,05$ — *, $p<0,01$ — **, $p<0,001$ — ***.

Введення Глутаргіну до складу програми лікування гепатобілярної патології у вагітних здебільшого сприяло досягненню протягом 15-18 діб повноцінної клініко-біохімічної ремісії. При проведенні терапії звичайними засобами (порівняльна група) клініко-біохімічна ремісія була досягнута у 9 (37,5%) вагітних, у середньому на 26-28-й добі лікування, тобто на 10,6 $\pm$ 0,8 доби пізніше ($p<0,01$), тоді як у решти пацієнток процес залишався у фазі нестійкої ремісії та потребував продовження лікування.

Ускладнений перебіг вагітності серед жінок порівняльної групи виявлено у 87,5% випадків, зокрема виникнення фетоплацентарної недостатності спостерігалось у 33,3% випадків та гестозів — у 41,5%. Передчасні пологи відбулися у 3 (12,5%) вагітних порівняльної групи, ускладнений перебіг пологів — у 10 (41,7%), народження дітей у стані асфіксії — у 3 (12,5%) осіб, ускладнений перебіг раннього неонатального періоду та післяпологового періоду — у 4 (16,7%) дітей та 7 (29,2%) породіль відповідно. Водночас у 2 (8,3%) породіль порівняльної групи спостерігалось загострення гепатобілярної патології. Разом з тим в основній групі частота

пізніх гестозів була меншою в 2,2 разу, а фетоплацентарної недостатності — в 2,0; частота передчасних пологів була на 5% нижчою; всі діти (100%) народилися в задовільному стані, у них не було випадків гіпотрофії (показник у порівняльній групі — 20,8%). Частота ускладненого перебігу раннього неонатального періоду в дітей, народжених від матерів основної групи, була в 2,2 разу меншою, ніж у порівняльній групі. Ускладнений перебіг післяпологового періоду в породіль основної групи спостерігався лише в одній жінці (3,6%), що було в 8,1 разу менше, ніж у порівняльній групі.

При диспансерному нагляді за жінками обох груп, який здійснювався протягом одного року після пологів, встановлено, що у всіх 28 жінок основної групи спостерігалася стійка клініко-біохімічна ремісія, і самопочуття пацієнток залишалося задовільним. У порівняльній групі лише у 8 (33,3%) осіб тривалість клініко-біохімічної ремісії досягала одного року, що було в 1,9 разу менше, ніж в основній групі ($p<0,05$). У решти пацієнток порівняльної групи за період диспансерного обстеження виявлено активацію патологічного процесу в печінці та біліарній системі різного ступеня вираженості.

Висновки

1. У вагітних з хронічною патологією гепатобілярної системи виникають істотна активація процесів ПОЛ, зменшення резистентності еритроцитарних біомембран на фоні пригнічення активності ферментів системи АОЗ, ступінь вираженості якого корелює з тяжкістю перебігу захворювання. Це свідчить про патогенетичну значущість метаболічних порушень у генезі прогресування гепатобілярної патології у вагітних.

2. Введення Глутаргіну до складу комплексного лікування вагітних з хронічною гепатобілярною патологією сприяло скороченню терміну досягнення клініко-біохімічної ремісії, підвищенню кількості вагітних з досягнутою та стійкою ремісією хвороби; водночас покращувався перебіг пологів та стан фетоплацентарного комплексу.

Література

1. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата Глутаргин в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 2 (12). — С. 85-89.
2. Бердник О.В., Антомонов М.Ю., Серих Л.В. Чинники навколишнього середовища як фактори ризику розвитку патології вагітності у жінок і порушень здоров'я новонароджених // Проби, екологіч. та медич. генетики і клінічної імунології. 36. наук. праць. — Київ; — Луганськ; — Харків, 2001. — Вип. 4 (36). — С. 23-29.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. — 1983. — №3. — С. 33-36.
4. Диагностика и лечение заболеваний печени у беременных: Метод, рекомендации / Под ред. В.Т. Германова, В.М. Фролова, Е.Т. Михайленко. — Луганск, 1991. — 26 с.
5. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение // Лабораторное дело. — 1991. — № 10. — С. 9-13.

**ВОСТАНАВЛИВАЕТ
ПЕЧЕНЬ**

**Принципиально
новый препарат
для лечения и
профилактики
заболеваний
печени**

**ОБЕЗВРЕЖИВАЕТ ТОКСИН-
АММИАК**

ОЧИЩАЕТ КРОВЬ





Психоемоційний стан і нейроендокринна адаптація у вагітних з артеріальною гіпертензією та їх ефективна корекція

Н.А. Гайструк, к.м.н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вагітність і пологи є надзвичайно потужними емоційними чинниками, що істотно впливають на всі психосоматичні складові жінки [1, 2]. Відомо, що навіть у здорових осіб при фізіологічному перебігу вагітності мають місце певні зміни психоемоційного стану [1, 3]. Уже в I триместрі вагітності в деяких жінок спостерігається збільшення частоти скарг на наявність вегетативно-емоційних симптомів (підвищена дратівливість, відчуття серцебиття, загальна слабкість, пітливість тощо). Разом з тим зростають показники реактивної тривожності на фоні зниженої самооцінки. Також виявлено підвищення частоти скарг, незадовільне загальне самопочуття у жінок зі строком вагітності 29-30 тиж, а перед пологами — поліпшення настрою та самопочуття. Це вказує на психоемоційну адаптацію до пологів [4, 6]. Таким чином, уже в організмі здорових вагітних виникають певні психологічні зрушення, але вони є фізіологічними й забезпечують адаптацію жінки до вагітності, зокрема до пологів.

Психологічні зміни, що виникають під час розвитку різних ускладнень вагітності, відносяться до групи патологічних, оскільки вони викликають розвиток дизадаптації, підтримують патологічні процеси в організмі жінок і призводять до їх прогресування [1, 5, 6, 7].

Останніми роками активно зростає захворюваність вагітних на пізні гестози, в тому числі й на артеріальну гіпертензію (АГ). Ця тенденція особливо характерна для регіонів з несприятливими соціально-економічними й екстремальними кліматичними умовами. Отже, АГ у вагітних — це не лише акушерська, а й психологічна проблема. У пацієнток з АГ вже на початкових етапах вагітності спостерігається симптомокомплекс вазомоторних і нервово-психічних порушень. Він є головним і найбільш раннім у перебігу цього захворювання, вказує на причетність психологічних зрушень у патогенезі даного ускладнення.

Таким чином, питання щодо психоемоційного стану вагітних є досить актуальним, однак ще недостатньо вивчене. Погіршення психоемоційного стану значно впливає на виникнення та прогресування АГ і до того ж потребує нових наукових підходів до корекції з метою покращання прогнозу захворювання у вагітних з даною патологією і зменшення кількості ускладнень, у тому числі й показників ante- та постнатальної смертності.

Мета дослідження: оптимізація та індивідуалізація програм діагностики й лікування пацієнток з АГ на основі поглибленого аналізу функціональної психовегетативної та нейроендокринної систем.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено рівень психоемоційного стану та нейроендокринної адаптації в 100 вагітних, із яких 20 — здорові жінки і 80 — з АГ. Вагітні з АГ були розподілені на дві групи. До першої групи ввійшли 40 пацієнток, яким проводили загальноприйнятують симптоматичну терапію, до другої — 40 вагітних, що отримували розроблене нами лікування за участю психолога.

Задля уточнення характеру та об'єктивізації ступеня психовегетативних розладів усім учасницям дослідження було проведено опитування за допомогою спеціально розробленого опитного листа. При визначенні рівня вираженості синдрому вегетативної дистонії, з метою виявлення ознак вегетативних змін використовували анкету. Наявність і ступінь вираженості гіпервентиляційного синдрому оцінювали за гіпервентиляційною анкетой. Параметри сну вивчали за спеціально розробленою анкетой бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну, що складалась із 15 запитань. Дослідження больового синдрому проводили з використанням візуальної аналогової шкали — прямої лінії з нанесеними на неї міліметровими позначками або без них, від 0 (відповідає відсутності болю) до 10 (вкрай інтенсивний біль).

Емоційні розлади вивчали за допомогою тестів Спілберга та Бека.

Психоемоційний стан вагітних визначали методом анкетування за допомогою тесту індивідуальних рівнів стресових навантажень. Для кожної з пацієнток встановлювали суму балів, що характеризує її адаптивність, емоційність і стресостійкість. За отриманими даними визначали індекс стресостійкості для кожної вагітної зокрема.

Для оцінки нейрогормонального статусу пацієнток визначали концентрацію адреналіну, норадреналіну та серотоніну в сироватці крові.

Рівень адреналіну й норадреналіну досліджували за методом Фоліна, а серотоніну — за методикою Юденфренда.

Суть розробленого нами комплексу полягала в проведенні консультацій психолога та призначенні лікарських засобів, що підвищують стресостійкість (Магне-В₆ по 2 табл. 3 рази на добу та Нервохеель по 1 табл. 3 рази на добу).

**Результати дослідження та їх обговорення**

У процесі дослідження вивчалися судинно-вегетативні, емоційні, когнітивні, мотиваційні та емоційно-афективні розлади.

Судинно-вегетативні розлади мали середній ступінь тяжкості. Найбільш частим проявом судинно-вегетативного синдрому в досліджуваних був головний біль (86,6%). За рівнем інтенсивності переважав слабкий (45,2%) і помірний (44,6%), а у 10,2% жінок – сильний головний біль.

Підвищена пітливість виникала у 96,0% вагітних, підвищена емоційна збудливість – у 98,4%, порушення сну – у 96,0%.

Серед емоційних, когнітивних та мотиваційних розладів найчастіше мали місце втома (98,2%), плаксивість (93,3%), зниження пам'яті (86,5%) та зміна настрою (85,2%).

З метою уточнення емоційно-афективних розладів у вагітних з АГ нами були проаналізовані результати тестів Бека і Спілберга. За тестом Бека визначали ступінь депресії, середній бал якої становив $18,86 \pm 0,65$, що відповідає помірній депресії. Депресивні розлади у вагітних зустрічалися досить часто. Виражений ступінь депресії був виявлений у 37,4%, помірний – у 16,0% та слабкий ступінь – у 26,6% пацієнток. Слід зазначити, що в структурі депресивних розладів переважали слабка та виражена форми депресії.

За тестом Спілберга оцінювали рівень реактивної й особистісної тривожності. Результати розрахунків з подальшим співставленням їх з нормативними межами різних ступенів тривоги показали високий ступінь тривожності як реактивної, так і особистісної (середні значення – $51,66 \pm 0,6$ і $54,0 \pm 0,7$ бала відповідно). Таким чином, проведене анкетування у вагітних з АГ свідчить про наявність психовегетативних розладів – вегетативно-судинних, больових, емоційно-афективних. Результати дослідження індексу стресостійкості наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Характеристика стресостійкості у вагітних з АГ

Групи вагітних	n	Рівень стресостійкості					
		Високий рівень		Помірний рівень		Низький рівень	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%
Вагітні з АГ	80	2	2,5	20	25,0	58	72,5
Здорові	20	10	50,0	6	30,0	4	20,0

Отримані дані вказують на значні зміни показників стресостійкості у вагітних з АГ. Таким чином, порівняно зі здоровими жінками, серед яких 50% – з високим і 30% – з низьким індексом стресостійкості, у вагітних з АГ переважають низький та помірний індекси стресостійкості. Це вказує на зниження процесів адаптації до стресових впливів у даної групи пацієнток.

Стан, що розвивається на фоні АГ, у вагітних може супроводжуватися розвитком різних нейроендокринних розладів у вигляді порушень функції гіпоталамічної та лімбічної систем, зокрема секреції нейрогормонів. Нами були вивчені механізми нейроендокринних розладів на

рівні гіпоталамічної і лімбічної систем в динаміці, шляхом оцінки показників серотонінергічної системи, яка є стрес-лімітуючою, та норадренергічної і адренергічної, що відносяться до стрес-індукуючих систем (табл. 2).

Таблиця 2. Стан нейротрансмітерних систем у жінок з АГ

Групи вагітних	n	Рівень серотоніну (нмоль/л)	Рівень адреналіну (нмоль/л)	Рівень норадреналіну (нмоль/л)
Вагітні з АГ	80	$0,82 \pm 0,06^*$	$2,68 \pm 0,58$	$7,86 \pm 1,11^*$
Здорові	20	$1,41 \pm 0,11$	$2,26 \pm 0,86$	$4,75 \pm 1,2$

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з групою здорових вагітних ($p < 0,05$).

Під час проведеного дослідження нами були отримані наступні результати. У групі жінок з АГ концентрація серотоніну в сироватці крові була нижчою в порівнянні з нормативними показниками та становила $0,82 \pm 0,06$ нмоль/л. Отже, в досліджуваній групі за рахунок нижчої активності серотонінергічної системи, що відноситься до стрес-лімітуючої, спостерігається зниження резистентності до стресових впливів.

Наступним етапом дослідження стало порівняння рівня адреналіну та норадреналіну в плазмі крові. У вагітних з АГ рівень адреналіну в плазмі крові був дещо підвищеним і становив $2,68 \pm 0,58$ нмоль/л, а вміст норадреналіну достовірно підвищився у середньому до $7,86 \pm 1,11$ нмоль/л.

Отже, нами була виявлена статистично достовірна різниця між концентраціями адреналіну та норадреналіну першої і другої груп.

Отримані дані об'єктивно підтверджують підвищення вмісту вищезазначених гормонів у сироватці крові, що свідчить про високий рівень стресогенності, емоційності та напруженості й призводить до виражених порушень адаптаційного процесу у вагітних з АГ.

Показники психоемоційного статусу змінювалися в залежності від характеру проведеної терапії (табл. 3).

Таблиця 3. Показники стресостійкості у вагітних під впливом лікування

Групи вагітних	n	Рівень стресостійкості		
		Високий, %	Помірний, %	Низький, %
Перша	40	$13,8 \pm 2,2$	$45,7 \pm 6,2$	$44,3 \pm 3,4$
Друга	40	$21,2 \pm 1,8^*$	$51,6 \pm 5,4$	$30,2 \pm 2,6^*$
Здорові	20	$50,0 \pm 1,4$	$30,0 \pm 3,8$	$20,0 \pm 1,4$

Примітка: * – достовірність різниці $p < 0,05$ між першою і другою групами вагітних.

Як видно з таблиці, показники стресостійкості наблизилися до нормативних значень як при проведенні традиційного (перша група), так і запропонованого нами лікування (друга група). При цьому в другій групі ефективність терапії була більш вираженою. Достовірно збільшилася кількість вагітних з високим рівнем стресостійкості і водночас достовірно зменшилася – з низьким рівнем стресостійкості.

Показники рівня гормонів стресу на фоні лікування наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Гормони стресу в обстежених вагітних при лікуванні

Групи вагітних	n	Серотонін, нмоль/л	Адреналін, нмоль/л	Норадреналін, нмоль/л
Перша	40	0,96±0,08	2,52±0,73	6,54±1,15
Друга	40	1,22±0,09*	2,35±0,62	5,23±1,18*
Здорові	20	1,41±0,11	2,26±0,86	4,75±1,20

Примітка: * – достовірність різниці ($p < 0,05$) між першою і другою групами пацієнток.

Як видно з таблиці, при проведенні терапії вагітних з АГ за запропонованою нами схемою відбувається достовірне наближення концентрації гормонів стресу до нормативних значень.

Таким чином, розроблене нами лікування досить ефективно впливає як на стресостійкість, так і на нейрогормональний стан.

Висновки

Здорові жінки з фізіологічним перебігом вагітності мають психоневрологічний профіль, що характеризується психічною рівновагою, вегетативно-емоційною стійкістю і низьким ступенем неспокою.

Одноразове анкетування вагітних з АГ показало наявність у них психовегетативного синдрому, у вигляді вегетативно-судинних, больових, мотиваційних та емоційно-афективних розладів.

Показники гормонального статусу свідчать про низьку резистентність до стресорного впливу й високий рівень стресогенності, емоційності та напруженості.

Запропонований нами лікувальний комплекс виявився досить ефективним для корекції як порушеного психоемоційного стану, так і нейрогуморального дисбалансу.

Література

1. Абрамченко В.В. Психосоматическое акушерство. — СПб.: Сотис. — 2001. — 311 с.
2. Акимова К.Б., Гарагуля И.С., Смирнов В.А. Психологические критерии прогноза развития позднего гестоза у беременных // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. — 2000. — № 2 (7). — С. 24-26.
3. Астахов В.М., Максименко Ю.Б. Автоматизация клинико-психологических исследований в акушерско-гинекологической практике. — Донецк: Новый мир, 1996. — 84 с.
4. Каплун И.Б. Психическое состояние при нормальном и осложненном течении беременности. Автореф. дисс. к.м.н. — СПб, 1995. — 22 с.
5. Лзяк Г.В., Воронин К.В., Харкота В.Б. Особенности центральной гемодинамики и психологического статуса у беременных с нейрциркуляторной дистонией по гипертензивному типу // Украинский радиологический журнал. — 1997. — № 3. — С. 29.
6. Оsepашвили М.Н., Айламазян Э.К., Спивак Д.Л. Психические состояния у беременных и их коррекция методом биологической обратной связи // Журнал акушерства и женских болезней. — 2004. — № 3. — С. 5-9.
7. Писарева С.П., Анюта С.М., Ткаченко В.Б. Значения хронического психоемоционального стресса у возникновении та розвитку прееклампсии // Педиатрия, акушерство та гінекологія. — 1999. — № 3. — С. 83-86.

Уважаемые читатели!

Нас интересует ваше мнение относительно информационного наполнения журнала: какие темы, на ваш взгляд, заслуживают особого внимания, что бы вы хотели видеть на страницах журнала, какая информация вам необходима в работе? Участие в дискуссии и открытый диалог позволит журналу «Медицинские аспекты здоровья женщины» стать для вас по-настоящему интересным.

Заполненную анкету (или ее ксерокопию) пришлите по адресу:

ул. Богдановская, 10, оф. 20, г. Киев, 03049 или

E-mail: mazz@medmail.info

Анкета читателя

Фамилия, имя, отчество

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Специальность Должность, ученая степень.

Ваше мнение о журнале

Назовите три лучших материала из него:

1.

2.

3.

Какие темы следует освещать в следующих номерах?

Публикации каких авторов вы хотели бы читать в нашем журнале?

Информация о каких лекарственных средствах представляет для вас интерес?

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно

Укажите сведения, необходимые для отправки следующего номера журнала

Ф.И.О.

Индекс город

село район

область

улица дом корпус квартира

Телефон: дом. раб. моб.

**НАМ З ВАМИ
ПОТРІБЕН
МАГНІЙ**



таб. №50. Р.П. МОЗ України № П.02.02/04334, амп. №10. Р.П. МОЗ України № П.02.02/04333 від 26.01.07
Лікарський засіб. Перед застосуванням уважно читайте інструкцію. Виробник: Санofi-Авентіс

БЕЗПЕЧНА ВАГІТНІСТЬ — ЗДОРОВІ ДІТИ

Найбільш ефективно
усування дефіциту магнію
в організмі



МАГНЕ-B₆
Вам під силу все!

◆ **Нормалізує вміст магнію в організмі**

◆ **Усуває психо-емоційні
прояви дефіциту магнію**

◆ **Попереджає розвиток
пізнього гестозу**

◆ **Усуває явище
невиношування вагітності**

◆ **Нормалізує показники
гормонального балансу**

◆ **Для періоду росту у дітей**



UA.MGP.07.04.01


sanofi aventis
Здоров'я - це важливо



Астенический синдром

Континуум состояний: от психического и физического истощения до хронической слабости и астенической несостоятельности

И.А. Марценковский, д.м.н., профессор,
заведующий отделом медико-социальной реабилитации детей
и подростков с психическими и поведенческими расстройствами
НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, г. Киев



Утомляемость (психическая и физическая) — распространенная жалоба, с которой пациенты обращаются к врачу не реже, чем с болью.

Утомляемость и чувство усталости — обычные явления, не требующие помощи врача. Нормализация режима деятельности и полноценный отдых, как правило, улучшают самочувствие. Лицам с чувством хронической психической усталости прежде всего следует обратить внимание на то, сколько они спят, сколько времени проводят перед телевизором, монитором компьютера, за чтением газет, журналов. Для того чтобы восстановить работоспособность, людям с хронической усталостью нередко достаточно пересмотреть свой рабочий график. Не будут лишними и умеренные занятия спортом: плавание, бег, другие подвижные виды спорта, желательно на свежем воздухе. Если нет возможности заниматься спортом, рекомендуется длительная ходьба, например часть пути на работу можно проходить пешком.

Если повышенная усталость и снижение работоспособности не сопровождаются головной болью, раздражительностью, бессонницей, для нормализации самочувствия можно принимать растительные тонизирующие препараты из группы адаптогенов: элеутерококк, женьшень, родиолу, лимонник, левзею, аралию.

Однако если мышечная и психическая усталость развиваются спонтанно, вне связи с физическими и интеллектуальными перегрузками, не проходят после отдыха, сопровождаются повышением температуры, болью, нарушениями сна, снижением социальной активности, следует говорить не об усталости, а об астении. Причина астении обязательно должна быть выяснена, так как данный симптом может быть проявлением серьезной патологии органов или психического расстройства.

Врач общей практики, способный оценить эту жалобу, играет основную роль в обследовании и лечении больных с астенией. Хорошо зная своих пациентов, их историю болезни и, следовательно, имея представление о процессе, послужившем основой для возникновения астении, он, как никто другой, способен точно выявить заболевание органов или клиническую аномалию, наличием которой пациент пренебрегает; помочь ему вспомнить те или иные симптомы или факт приема не предписанных медикаментов; провести обследование и, в итоге, — всесторонне оценить клиническое состояние больного.

По своей клинической сущности астения является психическим расстройством — психопатологическим синдромом, который характеризуется повышенной психической утомляемостью, физической слабостью, некоторым снижением когнитивного функционирования, вегетативной и эмоциональной лабильностью.

При астении часто могут наблюдаться и разнообразные неприятные телесные ощущения, такие как головокружение, головная и мышечно-суставная боль.

Астения считается полиморфным синдромом. Различают астению, которая сопровождается сенсорной гиперестезией (непереносимостью обычных раздражителей, шума, яркого света, острых запахов, протопатических ощущений), и варианты синдрома со снижением болевого порога, чувствительности к привычным сенсорным сигналам, мышечной и головной болью, тяжестью в руках и в ногах.

Неприятные телесные ощущения при астении обычно носят характер гиперпатий — чрезмерных, воспринимаемых как дискомфорт или боль, связанных с вегетативной лабильностью и функциональными нарушениями со стороны внутренних органов протопатических ощущений (гиперестезий).

Эмоционально-волевые нарушения, входящие в структуру астенического синдрома, клинически проявляются многообразной симптоматикой. В одних случаях утомляемость сочетается с повышенной раздражительностью, ранимостью, обидчивостью, возбудимостью, эмоциональной лабильностью, в других — на фоне психической и физической усталости наблюдаются апатия и безынициативность, снижение речевой экспрессии, двигательной активности.

Нарушения познавательных процессов при астении наблюдаются во всех случаях, но выражены в различной степени. Для астенического синдрома характерны нарушения сосредоточенности и концентрации внимания, неприятные отвлекающие ассоциации и воспоминания, общая неэффективность мышления, в тяжелых случаях — снижение ясности сознания, недомыслие.

Этиология астенических синдромов различна. Появлению астении могут предшествовать органические (45%) или функциональные (55%) нарушения в организме человека.

Наиболее частые причины, вызывающие развитие органического варианта астенического синдрома, — инфекционные, эндокринные, психические, онкологические, гематологические заболевания, а также нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Функциональные астении обычно ассоциированы с переутомлением, стрессами, беременностью и родами, употреблением алкоголя и наркотиков. Прием целого ряда лекарственных препаратов, влияющих на центральную нервную (ЦНС) и эндокринную системы, может привести к ухудшению концентрационной функции внимания, снижению умственной и физической рабо-



тоспособности, появлению раздражительности и сонливости. Чаще всего указанные явления отмечают на фоне приема или после окончания курса лечения препаратами следующих фармакологических групп: антигипертензивных средств центрального действия (резерпина, клонидина, метилдопы), β -адреноблокаторов, снотворных препаратов, транквилизаторов, нейролептиков, антигистаминных средств, пероральных контрацептивов.

Астению как психическое расстройство при заболеваниях внутренних органов и психической сферы следует отличать от мышечной слабости при патологиях, сопровождающихся нарушением нейромышечной проводимости и развитием миопатий. Астенический синдром следует дифференцировать от мышечной слабости вследствие парализации или полиневрита; от миастении при синдроме Ламберта-Итона, при генетических миопатиях; от миопатии, связанной с длительной терапией кортикостероидами; от дерматомиозита; от миопатий, обусловленных множественным склерозом, болезнью Шарко-Мари-Тута, амиотрофическим латеральным склерозом.

Астенический синдром образует континуум различных по этиологии и патогенезу состояний:

- состояния истощения (реакции психики на стрессы, психоэмоциональные и физические перегрузки, например неврастения);
- состояния выгорания (расстройства, связанные с длительной деятельностью во фрустрирующих условиях);
- соматогенные астении (принято различать астенические состояния, сопровождающиеся повышенной температурой, и астенические состояния метаболического, эндокринного, гематологического, опухолевого происхождения);
- органические астении (церебрастении) — состояния, связанные с метаболическими, дисциркуляторными, атрофическими мозговыми нарушениями;
- астенодепрессивный синдром (различают резидуальные депрессии и депрессии истощения Киелхольца);
- эндогенная витальная астения (юношеская астеническая несостоятельность) (процессуальная астения при шизофрении).

Таким образом, астенический синдром одновременно является самым легким и самым тяжелым психическим расстройством.

Соматогенные астении

Астенические состояния, сопровождающиеся повышенной температурой. В клинике внутренних болезней иногда используется дефиниция синдрома хронической слабости, под которым понимают выраженную астению, продолжающуюся более 6 мес, ассоциированную с лихорадкой, мышечной болью, тошнотой, нарушениями настроения и сна, потливостью, шейной лимфаденопатией.

Астенические состояния, сопровождающиеся повышенной температурой, часто являются единственным клиническим проявлением при вялотекущих энцефалитах вирусного генеза. Нередко синдром хронической слабости развивается после мононуклеоза, энтеровирусных, аденовирусных инфекций.

Туберкулез также часто выступает причиной продолжительного астенического синдрома с лихорадкой. Тяжелая астения более характерна для внелегочных форм туберкулеза — урогенитальной, суставной. Острый бруцеллез в настоящее время встречается редко, но врачам-инфекционистам следует помнить, что он обычно сопровождается витально-астеническим симптомокомплексом. Астенический синдром может

наблюдаться при безжелтушных формах острого вирусного гепатита А, В, С, при обострении хронического вирусного гепатита, нередко является единственным клиническим проявлением серопозитивности к ВИЧ.

Наибольшие сложности при диагностике в клинике внутренних болезней вызывает инфекционный эндокардит. Обычно он вызывается стрептококками, но описаны случаи инфицирования и другой флорой, например коксиеллами, хламидиями. Воспалительный процесс часто развивается на протезах сердечных клапанов. Больные месяцами получают симптоматическую терапию, направленную на коррекцию астенического симптомокомплекса. Такое лечение не только неэффективно, но и существенно удлиняет время до постановки правильного диагноза и начала этиологической и патогенетической терапии, что ухудшает прогноз заболевания.

Астении метаболического происхождения. Наиболее частыми их причинами являются: гипергликемия при сахарном диабете, гиперкреатинемия при почечной недостаточности, гиперкальциемия при миеломной болезни или гиперпаратиреозидизме, гипонатриемия при приеме диуретиков или неадекватной секреции антидиуретического гормона. Определение уровня сахара, креатинина, электролитов в сыворотке крови позволяет заподозрить или исключить данную патологию.

Астении эндокринного происхождения наиболее часто встречаются при гипотиреозе и болезни Аддисона. Определение содержания тиреотропного гормона и кортизола в сыворотке крови позволяет выявить эти заболевания.

Снижение уровня кортизола в сыворотке крови может быть связано не только с эндокринной, но и с психической патологией, в частности свидетельствовать о наличии у больного депрессии или витальной астении. Кортизол модифицирует протекание большинства поведенческих, когнитивных, гомеостатических процессов: сон, аппетит, либидо, вигинитет, мотивационную сферу, концентрационную функцию внимания, память. Концентрация глюкокортикоидов в гиппокампе и сыворотке крови зависит от того, как протекали первые три недели жизни ребенка: от уровня удовлетворения насущных потребностей, дефицита материнской заботы и чувства безопасности. Доказана также роль эмоциональной депривации, детской травмы, например сексуальных домогательств у девочек, патологических родов.

Астении гематологического происхождения наиболее часто встречаются при хронических железодефицитных анемиях с уровнем гемоглобина ниже 80 г/л, хроническом миелоидном лейкозе, миелодиспластическом синдроме, болезни Рустицкого-Каллера (миеломной болезни). При хроническом миелолейкозе астения наблюдается постоянно и является манифестным симптомом. В случае миеломной болезни астения без гиперкальциемии — единственный симптом заболевания. При миелодиспластическом синдроме выраженный астенический синдром выявляется в стадии его трансформации в лейкоз.

Астении опухолевого происхождения. Астения может быть единственным симптомом при некоторых злокачественных новообразованиях: глубоко первичном раке, локализованном в почках, яичниках, печени, легких, лимфоидной системе, при метастазах в легкие или печень.

Астении и беременность

Повышенная утомляемость характерна для беременных, также часто наблюдается после родов. Астения является патологической, если она возникает при соблюдении обычных гигиенических рекомендаций,



правильном питании и симптоматическом лечении. Такая астения наиболее часто встречается в I и III триместрах беременности и требует полного медицинского и акушерского обследования.

Астенические состояния в I триместре беременности. Тошнота, рвота, нарушения сна, запоры, головная боль в I триместре беременности могут обуславливать формирование транзиторного астенического симптомокомплекса, исчезающего после отдыха. Наличие постоянного чувства усталости требует исключения у беременной органической патологии. Нарушение общего состояния беременной, сопровождающееся интенсивной астенией, снижением массы тела, биологическими расстройствами, требует немедленной госпитализации.

Выраженная астения часто наблюдается при многоплодной беременности, может быть связана с высоким уровнем артериального давления (АД), поликистозом яичников, высоким уровнем хорионического гонадотропина при хорионаденоме.

Неукротимая рвота в I триместре беременности обычно сочетается с астеническими и эмоционально-волевыми нарушениями и, по мнению большинства психиатров, является следствием нарушенных отношений в семье и неопределенности, связанной с появлением ребенка.

Астенические состояния во II и III триместрах беременности. В эти сроки чувство утомляемости может быть обусловлено увеличением массы тела и объема плодного яйца. В большинстве случаев астенические симптомы сочетаются с функциональными нарушениями ЖКТ (гастрозофагеальным рефлюксом, запорами), бессонницей, зудом кожи, ишиалгией, костно-мышечной болью; носят транзиторный характер и проходят после отдыха.

Занятия спортом оказывают незначительное влияние на организм матери и, как правило, не являются причиной формирования астенического синдрома. Однако в некоторых случаях физические нагрузки могут быть противопоказаны, например при угрозе преждевременных родов, сосудистой патологии (высоком уровне АД, гипотрофии плода в анамнезе), заболеваниях плода. В таких случаях чрезмерные физические нагрузки могут привести к формированию астенического синдрома и рождению недоношенного ребенка.

Тяжелый астенический синдром может наблюдаться при нефропатии беременных, многоводии, доброкачественной возвратной холестатической желтухе, обусловленной беременностью, жировой дегенерации печени (синдроме Шихена), железодефицитной анемии. Астения наиболее часто встречается у первородящих, женщин, страдающих головной болью, нарушениями зрения, слуха и ЖКТ.

С выраженностью астении в III триместре беременности коррелируют три нефропатических симптома: высокий уровень АД, отеки и альбуминурия. При многоводии астения сопровождается беспокойством, нарушением дыхания, болью в животе и пояснице, значительным нарушением трудоспособности. Причиной данного состояния могут быть сахарный диабет, резус-иммунизация, вирусная инфекция у матери и пороки развития плода, синдром фето-фетальной трансфузии у плода.

Анемия выявляется у 10-15% беременных. Астенический синдром наблюдается при анемии с уровнем гемоглобина ниже 110 г/л. Лечение оправданно при уровне гемоглобина ниже 80 г/л или при высоком риске кровотечений — предлежании плаценты или ретроплацентарной гематоме.

Астении при психических заболеваниях

Астении при психических заболеваниях вследствие органического поражения мозга составляют континуум психических расстройств от органического эмоционально лабильного расстройства как самого легкого, например после перенесенного гриппа, до тяжелой астении, неотделимой от начальных проявлений деменции и входящей в структуру психоорганического синдрома.

В остром периоде органического заболевания мозга (энцефалита, черепно-мозговой травмы, токсико-аллергической энцефалопатии, инсульта) в структуре астении преобладают адинамические проявления; в периоде отдаленных последствий на первый план выступают явления раздражительности и истощаемости в различных соотношениях.

Клиническая картина астенического синдрома при органических заболеваниях мозга отличается полиморфизмом и динамичностью. Раздражительностью обусловлены несдержанность, нетерпеливость, придирчивость и вздорность, реакции недовольства и неудовлетворенности. Вспышки раздражения непродолжительны, заканчиваются раскаянием. Помимо повышенной физической и психической утомляемости, у больных отмечаются обидчивость, нерешительность, неверие в свои силы и возможности. Легко возникают тревожные опасения и реакции слабодушия. Больные с церебрастенией повышено ранимы, чувствительны к мелким жизненным неприятностям. Многие пациенты сознательно стремятся избегать психотравмирующих, в том числе конфликтных, ситуаций. У больных с церебрастенией наблюдается постоянная выраженная в различной степени гиперестезия к разнообразным внешним раздражителям. Во всех случаях имеют место те или иные вазовегетативные расстройства: перепады АД со склонностью к гипотонии, лабильность пульса, гипергидроз, сосудистая лабильность, проявляющаяся чередованием гиперемии и бледности. Имеются многочисленные жалобы на церебрально-органические расстройства, прежде всего на головную боль и головокружение, рассеянность, забывчивость, трудности сосредоточения. Нередки вестибулярные нарушения, особенно проявляющиеся во время езды в транспорте, при просмотре телевизионных передач. Часто встречаются разнообразные и стойкие нарушения сна.

Интенсивность астенических расстройств меняется. Различные внешние факторы как физические (переутомление, перепады барометрического давления при изменениях погоды, интеркуррентные заболевания), так и психические ухудшают состояние больных. В наиболее легких случаях они постоянны, а нередко и интенсивны. Преобладание раздражительности над истощаемостью говорит о меньшей тяжести астении.

В наиболее тяжелых случаях симптомы астении включены в структуру формирующейся деменции. В клинической картине у таких пациентов преобладает повышенная истощаемость, сочетающаяся с вялостью, замедлением темпа психических процессов, резким снижением побуждений, значительными нарушениями запоминания. Интересы больных ограничиваются узким кругом вопросов, главным образом бытовых.

С выраженностью нарушений познавательных функций связана тяжесть социальной дезадаптации пациентов с астеническим синдромом. При этом следует отметить, что даже в случае органического эмоционально лабильного расстройства она значительна.



Астении при невротических и связанных со стрессом заболеваниях. В большинстве случаев утомляемость сочетается с отдельными симптомами, характерными для тревожно-фобических расстройств: раздражительной слабостью, непереносимостью шума, душных помещений, вспыльчивостью, эмоциональной неустойчивостью, неспособностью к расслаблению, сложностями при засыпании, головной болью. У части пациентов в структуре астенического симптомокомплекса просматриваются отдельные депрессивные симптомы: ранние утренние пробуждения, апатия, снижение речевой экспрессии и двигательной активности. В первом случае речь может идти о неврастении, во втором — об астенодепрессивном синдроме.

Термин «неврастения» и первое клиническое определение этого понятия принадлежат американскому врачу G. Beard (1868, 1880). Он рассматривал неврастению как состояние раздражительной слабости, связанное с истощением нервной системы. Круг нарушений, относимых к неврастению, в последующем значительно сузился. В настоящее время неврастения определяется как реакция психики на истощение ЦНС. Тем самым подчеркивается патогенная роль психического и физического переутомления, хронического недосыпания, эмоциональных перегрузок, психотравмирующих ситуаций.

Для клинической картины неврастения не характерны депрессивные симптомы, фобии, навязчивые состояния, истерические стигмы, но астеноневротические нарушения могут выступать первым этапом динамики при формировании депрессий истощения Киелхольца.

Астении при депрессиях. Астению трудно отделить от депрессии. Очень часто депрессия начинается с астенического симптомокомплекса и заканчивается затяжным резидуальным астеническим состоянием.

С астенической симптоматики манифестируют депрессии истощения Киелхольца. В астеноневротической стадии депрессии преобладают астенические нарушения (разбитость, постоянная физическая усталость, раздражительность, гиперестезия). Сенестоипохондрическая стадия депрессии истощения определяется тревожными опасениями по поводу своего физического благополучия, многообразием вегетативных расстройств и телесных ощущений. В стадии собственно депрессивных нарушений больные жалуются на общее плохое самочувствие, упадок физических и умственных сил, отсутствие бодрости, разбитость, слабость, непереносимость обычных нагрузок. В связи с ощущением предельной усталости каждый поступок, даже движение, требуют значительных усилий. Нарушение цикла «сон-бодрствование» относится к основным симптомам депрессии истощения. Почти весь день больные испытывают сонливость, а по ночам спят тревожно, с пробуждениями («кивающий сон») и обильными сновидениями, содержанием которых являются дневные заботы и детали психотравмирующей ситуации. В той или иной степени «страдает» как засыпание, так и пробуждение. С вечера больные долго не засыпают, а утром встают с большим трудом, с чувством разбитости, головной болью. В течение первой половины дня они подавлены, раздражительны, всем недовольны; затем их самочувствие несколько улучшается.

Особое место астенический симптомокомплекс занимает в клинической структуре посттравматических астенодинамических депрессий, сезонных депрессий.

Астении при немедицинском употреблении психоактивных веществ. Астенический синдром встречается у пациентов

со всеми формами зависимости от психоактивных веществ. Наиболее тяжелые, достигающие состояний астенической спутанности сознания, астенические синдромы наблюдаются в структуре состояния отмены кокаина.

Астеническая симптоматика нередко определяет клиническую картину постинтоксикационных состояний после опьянения психостимуляторами. При выходе из эфедренового опьянения наблюдается тяжелая астения с вялостью, чувством полного изнеможения, мучительным соматическим дискомфортом — ноющей болью в разных частях тела, особенно в затылке, парестезиями, нарушениями сна. Потребность во сне сочетается с невозможностью уснуть, а сонливость — с беспокойным сном. У многих больных астения сочетается с артериальной гипертензией и тахикардией. Постинтоксикационное состояние после первичного опьянения характеризуется дисфорией, озлобленностью, подозрительностью. На фоне дисфории прогрессируют вялость, адинамия, апатия. При продолжении злоупотребления психоактивными средствами формируются затяжные астенодинамические депрессии.

Юношеская астеническая несостоятельность — астенический симптомокомплекс, который манифестирует в возрасте 16–20 лет (чаще у юношей) и проявляется трудностями при длительной произвольной концентрации внимания, чувством мучительной психической усталости при любой интеллектуально-мнестической деятельности, ощущением измененности. Молодые люди суживают сферу социальных контактов до крайне необходимых, испытывают проблемы с обучением или работой, вплоть до астенической несостоятельности. По сути, синдром является вариантом дебюта простой формы шизофрении.

Принципы терапии астенических состояний

В случае развития астенического синдрома на фоне какого-либо соматического или психического заболевания при правильной постановке диагноза соответствующее лечение основного заболевания, как правило, приводит к исчезновению или существенному ослаблению симптомов астении.

При астенических состояниях любого генеза лечение целесообразно начинать с психогигиенических мероприятий.

Общие рекомендации для пациентов должны включать:

- оптимизацию режима труда и отдыха;
- введение тонизирующих физических нагрузок;
- прекращение контакта с возможными токсическими химическими веществами, отказ от алкоголя;
- оптимизацию рациона питания: увеличение удельного веса продуктов — источников протеинов (мяса, сои, бобовых); продуктов, богатых углеводами, витаминами группы В (яиц, печени) и триптофаном (хлеба грубого помола, сыра, бананов, мяса индейки); введение продуктов питания с выраженными витаминными свойствами (черной смородины, плодов шиповника, облепихи, черноплодной рябины, цитрусовых, яблок, киви, клубники, разнообразных овощных салатов, фруктовых соков и витаминных чаев).

Медикаментозная терапия астенического синдрома допускает назначение адаптогенов (женьшеня, аралии маньчжурской, золотого корня [родиолы розовой], левзеи сафлоровидной [маральего корня], китайского лимонника, стеркулии платанолистной, элеутерококка колючего, заманихи высокой, пантокрина); высоких доз витаминов группы В; ноотропных препаратов; антидепрессантов —



селективных ингибиторов обратного нейтрального захвата серотонина (сертралина, циталопрама); антидепрессантов — ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина (милнаципра); антидепрессантов с центральным антисеротонинергическим действием (тианептина); психостимуляторов (ингибиторов обратного нейронального захвата дофамина); препаратов с прохалинергическим действием (энериона).

При процессуально-астенических состояниях показана терапия атипичными антипсихотиками (рисперидоном, кветиапином) и высокопотентными конвенционными нейролептиками (флюпептиксолом). Тяжелые астенические состояния с выраженной когнитивной недостаточностью, входящие в структуру психоорганического синдрома, можно лечить при помощи блокаторов нейромедиаторных рецепторов (мемантина), ингибиторов холинэстераз (донепезила, галантамина).

Первыми препаратами в мировой практике для лечения астении стали адаптогены, механизм которых реализуется через повышение синтеза дофамина (амфетаминоподобный эффект), что сопровождается ощущением бодрости. Адаптогены известны более пяти тысяч лет. Одним из первых описанных растительных адаптогенов была эфедра китайская (сома, мохуан). Впоследствии из растения был выделен эфедрин. В настоящее время эфедринсодержащие препараты применяются для лечения различных заболеваний, но никоим образом не с целью терапии астенического синдрома. В странах бывшего СССР эфедрин используется наркозависимыми лицами для синтеза наркотического стимулянта эфедрона. Эфедрин китайская и сейчас входит в состав некоторых пищевых добавок, рекомендуемых для лечения астенических состояний. Другие адаптогены, такие как препараты элеутерококка, женьшеня, родиолы розовой, имеют подобные механизмы действия и побочные эффекты. В результате курсового лечения вышеперечисленные средства облегчают состояние пациента на непродолжительное время.

В США для лечения астений широко используются большие дозы витаминов группы В. Изучение свойств витаминов, в частности группы В, началось в 1882–1886 гг., когда врач японской армии К. Такаки уменьшил заболеваемость бери-бери у японских матросов, улучшив их рацион питания. В 1912 г. Казимир Функ выделил фактор, препятствующий возникновению болезни бери-бери, из экстракта рисовых отрубей и назвал его витамином — амином, важным для жизни.

Большие дозы витамина В₁ (100–600 мг/сут) стали применять для лечения различных состояний, таких как синдром Вернике-Корсакова, периферический неврит, невралгия седалищного нерва, тригеминальный неврит, паралич лицевого нерва и глазной неврит. Хорошо зарекомендовали себя высокие дозы витамина В₁ и при лечении церебрастенических синдромов. На Западе появился целый ряд биологически активных добавок, содержащих мегадозы данного витамина. Они применяются как в спортивной медицине, так и у пациентов с астеническими синдромами истощения.

Не так давно на украинском рынке появился препарат энерион, имеющий в основе жирорастворимое производное тиамина — салбутиамин.

Салбутиамин интенсивно связывается с нейронами ретикулярной формации, ответственными за бодрствование и бдительность; клетками гиппокампа, контролирующими реактивное и аффективное поведение; клетками Пуркинье коры головного мозга, образующими

интегративный слой и участвующими в регуляции мотиваций и мышечного тонуса. Отмечена также его способность потенцировать центральную серотонинергическую активность. Салбутиамин оказывает выраженное действие и на циркадную систему. Циркадные часы контролируют автономную нервную систему и регулируют биологические ритмы. Нарушение их работы приводит к развитию астении, снижению памяти, расстройствам концентрации внимания и сна. При исследовании старения циркадной системы было установлено, что систематическое потребление салбутиамина предупреждает возрастные нарушения циркадных ритмов.

Антидепрессанты продемонстрировали свою эффективность при лечении астенических расстройств. Астенические состояния часто предшествуют депрессиям. Невозможно провести четкую границу между астеническим, астенодепрессивным и депрессивным синдромами. После купирования депрессивного эпизода у многих больных остается шлейф резидуальной симптоматики, представленной астеническим симптомокомплексом. Антидепрессанты при продолжительной терапии вызывают редукцию этой симптоматики.

Если большинство депрессий, встречающихся в общей медицинской практике, связывают с нарушением обмена серотонина в мозге, то астенодепрессивные состояния объясняют сочетанным нарушением обмена серотонина и норадреналина. При астениях с сенсорной гиперестезией и отдельными тревожно-фобическими симптомами предпочтительнее применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (сертралина, циталопрама) или препарата с центральным антисеротонинергическим действием — тиапептина. При витальных астениях с идеаторной и моторной заторможенностью, дефицитом концентрационной функции внимания наиболее эффективен обладающий норадренергическим компонентом действия милнаципран.

Литература

1. Аведисова А.С. Антиастенические препараты // РМЖ. — 2004. — № 22.
2. Бороан Р.Г. Клиническая фармакология: психиатрия, неврология, эндокринология, ревматология. — М.: МЕДИНФО, 2000. — 422 с.
3. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука, 1990. — 333 с.
4. Головина А.Г. Энерион в терапии астенических расстройств у подростков в амбулаторной психиатрической практике // Психиатрия. — 2004. № 3. — С. 9–43.
5. Михайлова Н.М. Лечение астенических расстройств у пожилых // РАМН. — 2004. — № 22.
6. Фитотерапия с основами клинической фармакологии / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: Медицина, 1999. — 192 с.
7. Acuna V. The use of salbutamine in a group of university students presenting with a psychosomatic fatigue syndrome. *Gaz Med* 1985; 92: 1–3.
8. Consoli S., Mas M. Study of multivalent antifatigue agent, Arcalion, on alertness and stress in high level competitive sports. *Psych Med* 1988; 20: 249–57.
9. Danel J., Cristol R. The rehabilitation of patients with coronary artery disease: contribution of a new drug. *Med Int* 1974; 9: 165–9.
10. Du Boistesselin R. Hydrotherapeutics and biophysiological developments. Roles of certain regulatory structures in asthenia: de tection of Arcalion binding by histofluorescence. *Gaz Med* 1988; 95 (suppl. 3): 21–4.
11. Feuerstein C. Neurophysiological data concerning fatigue. Role of activator reticular formation. *Entretiens de Bichat* 1992; (hors-serie): 11–19.
12. Hugonot R., Israel L., Dell'Accio E. Arcalion and mental training. Value of Arcalion in elderly asthenic patients. *J Med Prat* 1989; (suppl. 3): 19–24.
13. Le Bouedec G., Beytout M., Suzanne E., Jacquetin B. Use of polyvalent antiasthenic agent during the postpartum period: Arcalion. *Trib Med* 1985; April 6–13: 53–4.
14. Waynberg J. Asthenia and male sexual dysfunction *JAMA* (French Ed) 1991; 222: 4–12.



Перинатальна медицина — єднання заради майбутнього

А.В. Ткаченко, секретар Українського товариства перинатальної медицини,
доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л. Шупика

Минулий рік для вітчизняних перинатологів видався надто напруженим і водночас досить вагомим. Нарешті українська медична спільнота (акушери-гінекологи, неонатологи, фахівці в галузі ультразвукової та пренатальної діагностики) здобула європейське та світове визнання. Перший крок до цього було зроблено в лютому 2006 р. всесвітньо відомими вченими та суспільними діячами, що взяли участь у роботі школи-семінару «Сучасні досягнення та перспективи розвитку перинатальної медицини», ініціатором якої була Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (НМАПО). Серед запрошених були почесний президент Світового товариства перинатальної медицини (World Association of Perinatal Medicine, WAPM), професор Асім Кур'як з Хорватії та президент Міжнародної спілки «Плід як пацієнт» (International Society The Fetus As A Patient), професор Френк Червенак із США.

Їх блискучі виступи та відверте спілкування з аудиторією не полишили байдужим жодного з учасників зібрання.

Дружня підтримка та щире бажання допомогти українським фахівцям вийти на міжнародний рівень співробітництва також були відчутними в Празі, під час роботи (24-27 травня) XX Європейського конгресу перинатальної медицини. Саме там Україну було прийнято рівноправним членом до European Association of Perinatal Medicine (EAPM). В історії світової перинатології цей фаховий медичний осередок існує вже понад 40 років. Одноставне рішення було ухвалене відкритим голосуванням за участю представників 58 країн світу. Велику підтримку нашої країні надали президент EAPM, професор Аріс Антсакліс; віце-президент, професор Чіхат Сен та скарбничий цього співтовариства, професор Гжегож Бренборович.

Разом із членством в EAPM Україна отримала запрошення до участі в роботі наступного, XXI конгресу, що відбудеться в Стамбулі 2008 р. Окрім того, для наших учених відкрились нові можливості взаємодії та співпраці з провідними європейськими й світовими центрами перинатальної медицини як у галузі післядипломної освіти, так і в проведенні спільних наукових досліджень.

Наступним етапом на шляху до євроінтеграції була участь української делегації в роботі XXII конгресу міжнародного товариства «Плід як пацієнт», що проходив у середині червня в Польщі. Всебічне сприяння та гостинну зустріч представникам нашої країни надали президент Міжнародної спілки «Плід як пацієнт», професор Френк Червенак та голова оргкомітету, ректор Познанського медичного університету, професор Гжегож Бренборович.



Асім Кур'як та Френк Червенак (у центрі) серед українських колег на теренах НМАПО



Урочисе відкриття школи-семінару



Виступ Ю. Вдовиченка під час роботи XXII Міжнародного конгресу

Українську делегацію на цьому науковому форумі очолював перший проректор НМАПО, професор Юрій Вдовиченко, який привітав учасників конгресу й виступив з доповіддю про можливості та проблеми перинатальної допомоги при багатоплідній вагітності та пологах в Україні.

Окрім того, Ю. Вдовиченко та Г. Бренборович підписали двосторонню домовленість про співпрацю в післядипломній освіті та в підвищенні кваліфікації викладачів вищих медичних навчальних закладів. До того ж було досягнуто принципової згоди з проведення найближчим часом чергового конгресу Міжнародного товариства «Плід як пацієнт» в Україні.

Активну участь в обговоренні шляхів співпраці вітчизняних лікарів та науковців узяли члени ініціативної групи Українського товариства перинатальної медицини (УТПМ) декан педіатричного факультету НМАПО, професор Тамара Романенко та доцент кафедри неонатології Ольга Лакша. До України для прочитання курсу лекцій було запрошено чинного президента WAPM, професора Мануела Каррапато та члена президії багатьох фахових товариств акушерів-гінекологів, перинатологів і спеціалістів з ультразвукової діагностики, головного редактора журналу Perinatal and Neonatal Medicine, професора

Джана Карла Ді Ренцо. У свою чергу пан Ді Ренцо запросив членів української делегації до Флоренції (Італія), де в 2007 р. буде проходити з'їзд WAPM, і разом з Ю. Вдовиченком обговорив тематику та кількість доповідей, з якими українські вчені виступатимуть на з'їзді.

Особливо зворушливою була зустріч з «хрещеним батьком» світової перинатології, професором Еріхом Залінгом, що першим у світі запропонував термін «перинатальна медицина» та сформулював її мету, основні завдання й напрямки наукового пошуку.

Все своє життя та серце професор Еріх Залінг віддав захисту внутрішньоутробних пацієнтів, пошуку шляхів оцінки стану плода, своєчасного виявлення внутрішньоутробної патології, можливостей її прогнозування та попередження, раціональних і ефективних методів лікування та корекції. Тому не дивно, що найбільш престижна нагорода в галузі перинатальної медицини, неонатології та педіатрії – Maternity Prize – заснована його послідовником і другом, професором Асімом Кур'яком на його честь. Найбільшу гордість ми відчули, коли виявилось, що Еріх Залінг – наш земляк, народився в м. Станіславі (теперішньому Івано-Франківську). Незважаючи на те, що вже багато років він не був на батьківщині, однак постійно цікавиться подіями, що відбуваються в Україні, переймається її проблемами та щиро радіє з досягнень і перемог. Незважаючи на поважний вік, всесвітньо відомий науковець і вчитель, якому в цьому році виповниться 82 роки, залюбки бере участь у всіх наукових форумах світових та європейських товариств акушерів-гінекологів, перинатологів і педіатрів. Саме тому з таким задоволенням і вдячністю він прийняв запрошення від керівництва НМАПО про відвідини України в будь-який зручний для нього час.

Наступним кроком у розбудові УТПМ та налагодженні співпраці з іншими країнами стала участь нашої делегації в роботі міжнародного перинатального форуму в м. Санкт-Петербурзі (Росія). Цей науковий симпозіум було організовано Санкт-Петербурзькою Міжнародною перинатальною школою та Російською філією міжуніверситетської школи медичного ультразвуку імені Яна Дональда (Ian Donald Inter-University School of Medical Ultrasound). Українська перинатологія була представлена доповідями професора Ю. Вдовиченка та доцента.



Еріх Залінг (другий праворуч) та Френк Червенак разом з членами української делегації



А. Ткаченка «Багатопліддя в Україні: акушерські ускладнення та перинатальні наслідки». Виступи науковців супроводжувалися жвавим обговоренням, чималою низкою запитань, що викликали задоволення як в учасників форуму, так і в запрошених лекторів. Модератором диспутів виступив директор Санкт-Петербурзької Міжнародної школи перинатальної медицини професор Антон Михайлов. Саме він офіційно запросив делегацію з України взяти участь у роботі конгресу та всебічно сприяв встановленню плідних взаємин між українськими вченими та Європейською науковою спільнотою.

Паралельно з пошуком нових шляхів у розвитку перинатальної медицини, дуже важливо, на нашу думку, не втрачати вже існуючих та перевірених багаторічною творчою співпрацею стосунків. Так, у липні представники української перинатології за запрошенням колег із Грузії взяли участь у роботі II Українсько-грузинського наукового форуму за темою «Пренатальна медицина і перинатологія. Охорона здоров'я матері та дитини», що відбувся в рамках XX ювілейної Міжнародної медичної конференції Грузинської асоціації науковців і лікарів та Грузинського товариства перинатальної медицини. У відкритті конференції взяли участь Сандра Саакашвілі та посол України в Грузії пан Микола Спис.

Загальна кількість зареєстрованих на цьому форумі науковців та лікарів різних спеціальностей переважала за 600 осіб. Делегація з України була представлена акушерами-гінекологами, неонатологами та фахівцями в галузі пренатальної діагностики. Очолювали її професор Тамара Романенко, декан педіатричного факультету НМАПО; професор Єлизавета Шунько, головний неонатолог МОЗ України, завідувач кафедри неонатології НМАПО та Микола Веропотвелян, головний лікар міжрегіонального Центру медичної генетики та пренатальної діагностики, м. Кривий Ріг. У роботі конференції взяли участь учені з Вірменії й Азербайджану, які також виступили з цікавими доповідями про стан надання перинатальної допомоги, проблеми та можливі шляхи вирішення цих проблем.

Організаційний комітет, очолюваний генеральним секретарем Грузинського товариства пренатальної медицини та перинатології, професором А. Папіташвілі, створив усі умови для плідної співпраці представників різних країн. Учасники зібрання мали можливість не лише послухати лекції, але й виступити з власними доповідями, обмінятися досвідом та поділитися своїм баченням проблем під час відкритих дискусій і численних диспутів.

У цілому на конференції панувала атмосфера дружби та взаєморозуміння, як і повинно бути серед однодумців і давніх друзів.

Одразу ж по закінченні форуму в Кобулєті, в м. Фатса (Туреччина) відбувся I Турецько-грузинський симпозіум, присвячений актуальним питанням та новим тенденціям в акушерстві та гінекології. Від України був делегований М. Веропотвелян, який виступив з кількома доповідями з різних проблем, що сприяло налагодженню дружніх і ділових стосунків з грузинськими та турецькими колегами.

Логічним продовженням українсько-грузинської взаємодії в галузі пренатальної діагностики та перинатальної охорони дитини була участь грузинських учених у роботі III наукового симпозіуму з актуальних проблем неонатології, що проводився 14-15 вересня в м. Судак (АР Крим), за підтримки МОЗ України, НМАПО, Асоціації неонатологів України й УТПМ. До участі в заході були запрошені як досвідчені майстри своєї справи, так і молоді лікарі з усіх областей країни: головні фахівці обласних управлінь охорони здоров'я, співробітники кафедр педіатрії, неонатології, акушерства та перинатології вищих медичних учбових закладів, а також клініцисти. Предметом обговорення стали найбільш важливі проблеми сучасної неонатології та педіатрії, можливості пренатального супроводження вагітностей високого ступеня ризику, а також стан репродуктивного здоров'я жінок в Україні. Особлива увага приділялась можливостям лікування та виходження новонароджених з вкрай малою вагою.

За ініціатииви оргкомітету почесними гостями були запрошені вчені зі світовим ім'ям: Луїс Кіт, почесний професор акушерства та гінекології медичного університету м. Чикаго (США); редактор Міжнародного журналу з акушерства та гінекології, засновник Міжнародного товариства по вивченню багатопліддя та Американської асоціації лапароскопії в гінекології (AAGL), член президії Європейського та Всесвітнього товариств перинатальної медицини, керівник групи з вивчення багатоплідних вагітностей WAPM, президент ISTS, професор Ісаак Блікштейн. Це був перший візит в Україну визнаних корифеїв у галузі пренатального супроводження багатоплідних вагітностей.

Їх лекції викликали особливу зацікавленість українських лікарів, які мали можливість з перших уст почути інформацію щодо останніх досягнень та існуючих проблем перинатальної науки, можливостей акушерської допомоги, перспектив пренатальної діагностики та



Посол України в Грузії Микола Спис (у центрі)
серед українських лікарів



Луїс Кіт та Ісаак Блікштейн з українськими колегами



неонатального забезпечення при багатоплідді різного походження. Всі доповіді супроводжувались жвавими дискусіями як під час засідань, так і в перервах між ними. Спілкування та обмін думками проходили в теплій, товариській атмосфері взаємоповаги та порозуміння.

Форум, що проходив у Криму, носив саме міжнародний характер. Так, окрім українських учасників, а також почесних гостей із Росії та Білорусі, вперше в роботі подібного наукового форуму взяла участь група вчених із Грузії на чолі з професором А. Папіташвілі, завідувачем гінекологічного відділення НДІПАГ імені Чачава (м. Тбілісі) Т. Ніколаїшвілі та головним акушером-гінекологом Імеретії Л. Хонелідзе. Це стало ще одним кроком у науково-практичній співпраці фахових товариств неонатологів, акушерів-гінекологів та товариств перинатальної медицини наших країн.

Плідним завершенням цього вельми насиченого зустрічами, спілкуванням і новими знайомствами року стала участь української делегації в III Міжнародній конференції з перинатальної медицини, що 5-6 жовтня проводилася Товариством перинатальної медицини Молдови в Кишиневі. Українську делегацію очолила професор Є. Шунько, а до її складу ввійшли представники оргкомітету УТПМ доценти О. Лакша та А. Ткаченко.

Зустріч у Молдові проходила за підтримки міжнародних організацій і фахових товариств, зокрема EAPM та ESESPM. Слід зауважити, що науковий форум відзначався не тільки чисельністю делегатів з різних країн, але й чудовою організацією його проведення. З промовами до слухачів звернулись професор П.М. Стратулат та президент EAPM, професор Аріс Антсакліс. Президент ESESPM, професор С. Бексас (Туреччина) зауважив, що розвивати та поглиблювати співпрацю потрібно не лише між урядовими структурами та національними асоціаціями, а й безпосередньо між науковими центрами, лікувальними установами, викладачами, науковцями та практичними лікарями з різних країн. Саме в такій співпраці, що полягає в участі в міжнародних конференціях і школах-семінарах, стажуванні в клінічних та навчальних закладах більш розвинутих європейських країн, вільному доступі до літературних джерел та володінні сучасною інформацією за обраним фахом, на його думку, знаходиться ключ до покращання показників надання висококваліфікованої акушерської та неонатальної допомоги населенню країн-учасниць.

Надзвичайно цікавими доповідями з проблем та перспектив перинатальної медицини виступали представники з Молдови, Росії, Румунії, Литви, Туреччини, Греції. Своїми досягненнями та рекомендаціями щодо оптимізації перинатального супроводження вагітностей з акушерськими ускладненнями та алгоритмами неонатальної допомоги, реабілітації новонароджених поділились

науковці зі Швейцарії, США та Франції. Всі виступи викликали жваві дискусії, що зазвичай продовжувались за неформальних умов у перервах між засіданнями та під час відпочинку. Професор Є. Шунько доповіла учасникам конференції про сучасні перинатальні технології лікувально-профілактичної допомоги новонародженим в Україні. УТПМ було представлено також виступами професора Ю. Вдовиченка та доцента кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО А. Ткаченка за темою «Перинатальні аспекти багатоплідної вагітності», що охарактеризували сучасну ситуацію в Україні з надання акушерської та перинатальної допомоги вагітним з багатопліддям та новонародженим. Доповіді викликали зацікавленість аудиторії та велику кількість запитань, зокрема з боку професора Аріса Антсакліса, який відзначив, що тактика пре- та постнатального супроводження багатоплідних вагітностей сьогодні є однією з найактуальніших проблем європейської та світової перинатальної медицини. Учений пообіцяв відвідати Україну і взяти участь у роботі I з'їзду УАПМ, що запланований на 19-21 квітня 2007 р. в м. Києві.

Окрема секція під час проведення перинатальної конференції як у Празі, так і в Кишиневі була організована для середньої ланки медичних працівників — акушерів, медичних сестер жіночих консультацій, медико-генетичних центрів, неонатальних та дитячих відділень, а також відділень інтенсивної терапії новонароджених. Слід зауважити, що подібна практика давно набула поширення в професійних товариствах та фахових медичних осередках більшості країн Європи. Ми повністю поділяємо такий підхід і впевнені, що, створюючи товариство перинатальної медицини з метою захисту інтересів вагітної жінки та новонародженого, слід обов'язково запрошувати до співпраці всіх фахівців — медиків, психологів, науковців, соціальних працівників та організаторів охорони здоров'я, — від яких залежить надання всебічної кваліфікованої допомоги жінці, її родині та майбутній дитині на всіх етапах: від прекоцепційної підготовки до народження дитини та її подальшого виховання.

Повернення додому було сумним і радісним водночас; сумним, бо ми прощались з нашими новими друзями й однодумцями з багатьох країн Європи та світу, з якими нас поєднала доля, спільні турботи та бажання зберегти прийдешнє покоління, починаючи ще з внутрішньоутробного періоду; радісним, тому що попереду нас чекає продуктивна праця та нові зустрічі, а також чимало колег і пацієнтів, заради яких ми мусимо йти вперед, налагоджувати шляхи співпраці, відкривати нові обрії лікувально-діагностичних та профілактичних можливостей, знаходити порозуміння з фахівцями суміжних спеціальностей та, врешті, здобувати гідне місце для нашої країни в Європі та в світі, бо світ у нас один, але ми в ньому не самотні.

До уваги спеціалістів!

I з'їзд Українського товариства перинатальної медицини (УТПМ)
відбудеться 19-21 квітня 2007 р. у м. Києві.

Подробиці на сайті: www.perinatolog.com.ua



Корекція порушень фосфоліпідного обміну при внутрішньоутробній гіпотрофії плода

Г.І. Резніченко, д.м.н., професор кафедри акушерства та гінекології

Запорізької академії післядипломної освіти

Ю.Г. Резніченко, д.м.н., доцент кафедри госпітальної педіатрії

Запорізького державного медичного університету

Проблема збереження та покращання здоров'я населення на сьогодні набула державного значення. Останнім часом дедалі більше уваги приділяється вдосконаленню перинатальної допомоги, оскільки кожний випадок материнської чи дитячої смертності спричиняє погіршення демографічної ситуації в країні.

Одним із найбільш тяжких ускладнень вагітності, що супроводжується високою перинатальною смертністю, є гіпотрофія плода [5]. Актуальність даної проблеми має не лише медичну, але й соціальну значущість, оскільки діти цієї когорти відстають як у фізичному, так і в розумовому розвитку, а забезпечення їхньої соціальної адаптації потребує великих видатків з боку родини та суспільства [1]. Найчастіше гіпотрофія плода виникає внаслідок порушення обміну речовин у фетоплацентарному комплексі, що спричиняється різними гіпоксичними станами, внутрішньоутробними інфекціями, захворюваннями вагітних [2, 3, 4, 8].

Питання корекції цих патогенетичних розладів дотепер залишається остаточно не вирішеним, що пояснюється високою частотою внутрішньоутробної гіпотрофії плода при народженні, і тому привертає більшу увагу науковців щодо подальшого пошуку шляхів їх профілактики та медикаментозного лікування.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 75 вагітних із встановленим діагнозом «гіпотрофія плода» та новонароджені. Доведено, що суттєву роль у розвитку патологічних станів відіграє мембранна патологія, а всі компенсаторно-приспосувальні процеси в організмі супроводжуються модифікацією метаболізму структурних компонентів мембран — фосфоліпідів. Виходячи з цього, пацієнткам призначали препарат фосфоліпідів — Ессенціале форте Н — по 2 капсули 3 рази на добу під час їди протягом 3–4 тиж. Вагітні з гіпотрофією плода були розподілені на дві дослідні групи. До першої групи увійшли 44 особи, які отримували, окрім стандартної терапії, Ессенціале; друга (порівняльна) група складалася з 31 пацієнтки, яким проводили стандартну терапію. 384 жінки, що народили дітей без гіпотрофії, були в контрольній групі.

Всі пацієнтки були обстежені за стандартною методикою. Діагноз «гіпотрофія плода» встановлювали на підставі клінічного перебігу вагітності, даних об'єктивного обстеження матері та плода, ультразвукового дослідження плода, доплерометричного дослідження кровотоку в судинах фетоплацентарного комплексу та визначення концентрації гормонів плаценти — естріолу, плацентарного лактогену та кортизолу.

Рівень різних фракцій фосфоліпідів досліджували з урахуванням порушення гомеостазу та застосування лікарських засобів, що можуть впливати на фосфоліпідний обмін. Як модель клітинної мембрани використовували еритроцити. Концентрацію основних фракцій фосфоліпідів визначали методом тонкошарової хроматографії на силікагелевих пластинах у системі метанол-хлороформ-вода.

Результати дослідження та їх обговорення

Вагітні з гіпотрофією плода та пацієнтки контрольної групи були одного віку та зросту. Маса тіла ($64,4 \pm 1,0$ кг) й питома вага осіб з ожирінням (27,5%) дещо переважали в групі жінок з гіпотрофією плода ($62,5 \pm 0,4$ кг та 17,6% відповідно; $p > 0,05$).

Під час проведення дослідження встановлено, що екстрагенітальна патологія вдвічі частіше виникала в групі жінок з гіпотрофією плода (53,0 проти 25,3%). У цих пацієнток в анамнезі частіше мали місце захворювання органів дихання (10,6 проти 7,6%), серцево-судинної системи (6,7 проти 2,5%), хронічна ЛОР-патологія (28,2 проти 14,8%). Частота гінекологічних захворювань достовірно не відрізнялася (37,2 і 35,5%). Аналізуючи дітородну функцію, ми встановили, що в обох групах досліджуваних були приблизно однакові порядковий номер даної вагітності ($2,2 \pm 0,1$ і $2,3 \pm 0,1$) та кількість жінок з наявністю абортів в анамнезі (36,4 і 37,2%).

Нами вивчалися також соціально-побутові фактори в цих когортах пацієнток. Було встановлено, що в групі вагітних з гіпотрофією плода в 1,9 разу частіше відзначалися випадки паління, в 1,2 — вживання алкоголю, в 1,4 — частіше мали місце стреси на роботі, в 1,6 — несприятливий психологічний клімат, в 1,2 — незадовільне харчування; в 1,6 разу більше жінок були з бідних родин.

Під час вагітності в пацієнток обох груп була незначна різниця у збільшенні маси тіла, проте у вагітних з гіпотрофією плода вона дещо переважала ($11,7 \pm 0,4$ проти $10,4 \pm 0,2$ кг; $p < 0,05$). У групі жінок з ускладненим перебігом вагітності частіше виникала загроза викидня (28,47 проти 17,0%) та передчасних пологів (9,7 проти 3,4%), мали місце гестози другої половини вагітності (22,4 проти 3,1%), анемії (23,5 проти 14,4%), гострі респіраторні захворювання (9,9 проти 5,4%), а також загострення хронічних захворювань.

Отже, різні медико-біологічні та соціально-економічні чинники певною мірою сприяли розвитку гіпотрофії плода. Своєчасне їх усунення, безперечно, запобігатиме виникненню даної патології.

Результати динамічного вивчення рівнів фосфоліпідів наведено в таблиці. Концентрація фракцій фосфоліпідів



Таблиця. Вміст фосфоліпідів у вагітних з гіпотрофією плода

Група обстежених	Фосфатидил-серин	Лізолецитин	Фосфатидил-нозит	Сфінгомелін	Фосфатидил-холін	Фосфатидил-гліцерин	Фосфатиди етаноламін
Вагітні без гіпотрофії плода	387±33,2	441±43,4	796±58,9	1784±88,5	2344±102,2	652,5±75,6	386±36,8
Вагітні з гіпотрофією плода до лікування	338±28,7	456±24,3	542±29,7*	1328±36,2*	1796±48*	673±44,0	352±24,1
Дослідна група II після лікування	352±34,1	438±38,6	601±45,3*	1387±42,3*	1915±109*	637±39,2	367±29,7
Дослідна група I після лікування	369±28,0	486±31,7	723±38,2 ♦	1612±54,3 ♦	2186±77 ♦♦	669±56,3	373±31,5

* – достовірна різниця ($p < 0,05$) у порівнянні з вагітними без гіпотрофії плода;
 ♦ – достовірна різниця ($p < 0,05$) до та після лікування;
 ♦♦ – достовірна різниця ($p < 0,05$) між дослідними групами.

до лікування в жінок дослідних та контрольної груп не відрізнялася, і в таблиці узагальнено результати за двома групами. У жінок з перебігом вагітності, ускладненим гіпотрофією плода, достовірно зменшена загальна кількість фосфоліпідів, а також окремих їхніх фракцій: фосфатидилхоліну, сфінгомеліну, фосфатидилінозиту та ін. Оскільки існує динамічна рівновага між вмістом фосфоліпідів у плазмі та клітинних мембранах, можна стверджувати й про порушення обміну в плазмі крові та клітинах різних систем, у тому числі й у фетоплацентарному комплексі. Відомо, що фосфатидилхолін є структурним елементом сурфактанту, а сфінгомелін бере участь у мієлінізації клітин центральної нервової системи. Саме тому зниження вмісту фосфоліпідів в організмі може суттєво впливати на розвиток плода, що в постнатальному періоді призводить до розвитку синдрому дихальних розладів та патології нервової системи [6, 7].

У процесі лікування вміст фосфоліпідів в організмі обох груп підвищувався. Проте якщо в жінок першої групи через 4 тиж від початку лікування він ще залишався достовірно нижчим, ніж у жінок зі сприятливим перебігом вагітності, то в групі осіб, що отримували Ессенціале, концентрація окремих фракцій фосфоліпідів наближалася до показників у здорових вагітних. Отримана достовірна різниця між рівнями сфінгомеліну та фосфатидилхоліну в жінок першої та другої груп. Окрім того, можна передбачити й відповідні зміни у фетоплацентарному комплексі, що надалі можуть позначитися на розвитку плода. Отже, можна зробити

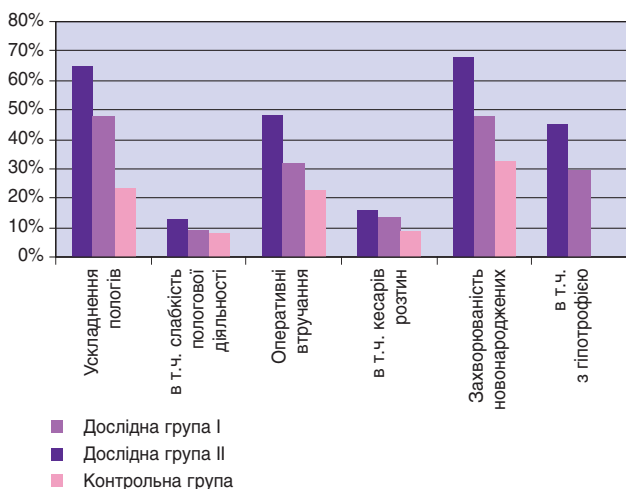
висновок, що застосування Ессенціале дозволяє покращити обмін фосфоліпідів у вагітних з гіпотрофією плода.

Нами проаналізовані перебіг пологів та постнатальний розвиток дітей лікованих жінок. Результати перебігу пологів та стану новонароджених і пацієнток показані на рисунку. У вагітних з діагнозом «гіпотрофія плода» під час пологів виникало значно більше ускладнень, у новонароджених спостерігався вищий рівень захворюваності, ніж у жінок контрольної групи. При порівнянні двох дослідних груп було встановлено, що в жінок першої групи, які додатково отримували Ессенціале, було на 26% менше ускладнень під час пологів. Це дало можливість на 30% зменшити кількість оперативних втручань, у тому числі на 35% – операцій кесарева розтину. Стан здоров'я новонароджених першої групи був значно кращим, про що свідчить менша питома вага хворих дітей та немовлят з гіпотрофією. Своєчасне застосування запропонованого нами комплексу терапевтичних заходів, спрямованих на поліпшення обміну речовин у вагітних із застосуванням Ессенціале, дає можливість значно знизити ризик розвитку ускладнень у новонароджених.

Отже, отримані результати свідчать, що в разі застосування Ессенціале з метою профілактики та проведення терапії внутрішньоутробної гіпотрофії плода можна досягти високої ефективності, і цей препарат слід рекомендувати для широкого впровадження в лікувальну практику. Подальші дослідження варто спрямувати на вивчення стану здоров'я дітей з внутрішньоутробною гіпотрофією на першому році життя.

Література

1. Аряев Н.Л., Циунчик Ю.Г. Принципы диагностики и лечения ЗВУР и гипотрофии. – Одесса, 2005. – 256 с.
2. Вдовиченко Ю.П., Дорошенко И.В. Профилактика фетоплацентарной недостаточности у женщин с патологией печени // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 1. – С. 39-40.
3. Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Заболотна А.В. та співавт. Діагностика та лікування плацентарної недостатності. – К.: 2004. – 23 с.
4. Лук'янова О.М., Резніченко Ю.Г., Антипкін Ю.Г. та співавт. Екосистема великого промислового міста України та діти першого року життя. – Запоріжжя, 2005. – 222 с.
5. Маркін Л.Б., Медведева О.С. Технологія допомоги при затримці розвитку плода // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 1. – С. 116-120.
6. Резніченко Ю.Г. Перинатальні ураження нервової системи. Погляд педіатра. – Харків, 2004. – 96 с.
7. Резніченко Ю.Г., Резніченко Г.І. Хронічна плацентарна недостатність. – Запоріжжя, 2000. – 144 с.
8. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Дон, 2005. – 216 с.



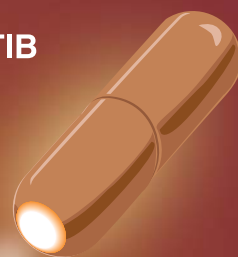
Рисунки. Перебіг пологів і раннього неонатального періоду в дітей після застосування в комплексі лікування препарату Ессенціале



Ессенціалє® форте Н

ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ КЛІТИНА ДО КЛІТИНКИ

- ❁ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ
З ДОВЕДЕНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ
- ❁ УНІКАЛЬНИЙ МЕХАНІЗМ ДІЇ
- ❁ ЗАХИЩАЄ ТА ВІДНОВЛЮЄ ЦІЛІСНІСТЬ МЕМБРАН ГЕПАТОЦИТІВ
- ❁ ВІДТВОРЮЄ ФУНКЦІЮ КЛІТИН ПЕЧІНКИ
- ❁ СКЛАДАЄТЬСЯ З НАТУРАЛЬНИХ КОМПОНЕНТІВ



МЕМБРАННА ТЕРАПІЯ УШКОДЖЕНИХ КЛІТИН ПЕЧІНКИ

Дозування: по 2 капс тричі на добу
Курс лікування 8-12 тижнів



Група
sanofi aventis

Здоров'я - це важливо

Виробник: Санofi-Авентис
Лікарський засіб. Перед застосуванням уважно читайте інструкцію.
Р.Л. МОЗ України № UA/0574/01/01 від 20.02.04, № UA/0576/01/01 від 20.02.04



Биодоступность железа в пренатальный период с использованием мультивитаминных комплексов

Ан (Е. Ahn), Капур (В. Kapur), Корен (G. Koren), Канада

Растущая потребность в железе во время беременности обусловлена развитием плаценты и плода, а также увеличением клеточной массы эритроцитов. Невозмещенный дефицит железа, который вызван неэффективным усвоением, неадекватным или нарушенным всасыванием железа или хронической кровопотерей, может стать причиной развития анемии [1]. В развитых странах 10% женщин в возрасте от 15 до 45 лет страдают от анемии [2], у большинства других отмечают дефицит железа. По данным исследований канадских ученых, у женщин детородного возраста наблюдается недостаток потребления железа при обычном питании [3-6], а многие беременные страдают от анемии [7]. По результатам исследований, проведенных в г. Нью-Брунсуике (Канада) — анемия наблюдается у 21-24% беременных женщин, включая представительниц благополучных семей среднего и высшего класса [8-10]. В Нунавике (арктический район провинции Квебек) распространенность анемии у беременных достигает уровня 40% [11]. Поскольку принято считать, что с помощью одной лишь диеты не удастся восполнить растущие потребности в железе во время беременности [12], Комитет по вопросам материнского питания при Национальной академии наук (Maternal Nutrition of the National Academy of Sciences) рекомендовал принимать двухвалентное железо во время беременности в дозе 27 мг/сут [13].

Наиболее часто побочное действие при назначении препаратов железа проявляется вследствие приема высоких доз. При применении дозы 60 мг в день минимальное побочное действие железа наблюдается в виде повышенного риска возникновения запоров и расстройств желудочно-кишечного тракта, которые исчезают при снижении дозы [14]. При приеме высокой дозы железа *per os* развиваются такие симптомы, как общая слабость, головная боль, тошнота, запор и диарея, которые проходят после прекращения применения препарата [15-16]. Alward и Kevany обнаружили, что побочное действие железа в виде нарушения функции кишечника может возникнуть у 40% беременных, которые принимают пищевые добавки [17]. Другая группа исследователей определила, что около 10% беременных женщин прекращают прием препаратов железа из-за их побочных действий [15]. Назначение сниженной дозы железа в составе пищевых добавок в пренатальном периоде уменьшает частоту возникновения и тяжесть побочных действий [18].

Достаточно подробно было описано угнетающее действие препаратов кальция на всасывание железа при их одновременном употреблении [19-21], вследствие чего

Департамент здравоохранения Канады рекомендовал женщинам принимать эти минеральные пищевые добавки в разное время суток [22]. Цель настоящего исследования заключается в сравнении уровней всасывания железа при назначении в пренатальный период пищевых добавок, содержащих железо и кальций в разных таблетках, и пищевых добавок, содержащих железо и кальций в одной таблетке.

Методы исследования

В исследовании принимали участие 12 здоровых небеременных женщин детородного возраста. Каждая из них дала

Таблица 1. Состав двух пищевых добавок, которые применяются в пренатальном периоде

Компоненты	PregVit (таблетки для дневного и вечернего приема)		Materna (одна таблетка)
Витамин А	2700 МЕ (β-каротин)	день	1500 МЕ (β-каротин) 1500 МЕ (ацетат)
Витамин В ₁ (тиамин)	3 мг	день	3 мг
Витамин В ₂ (рибофлавин)	3,4 мг	день	3,4 мг
Витамин В ₆	10 мг	день	10 мг
Витамин С	120 мг	день	100 мг
Витамин Е	30 МЕ	день	30 МЕ
Медь	2 мг	день	2 мг
Йод	0,15 мг	день	0,15 мг
Железо	35 мг	день	60 мг
Магний	50 мг	день	50 мг
Ниацинамид	20 мг	день	20 мг
Пантотеновая кислота (пантотенат кальция)	5 мг	день	10 мг
Цинк	15 мг	день	25 мг
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)	12 мкг	вечер	12 мкг
Витамин D (холекальциферол)	250 МЕ	вечер	250 МЕ
Кальций	300 мг	вечер	250 мг
Фолиевая кислота	1,1 мг	вечер	1 мг
Биотин	0	0	30 мкг
Хром	0	0	25 мкг
Марганец	0	0	5 мг
Молибден	0	0	25 мкг
Селен	0	0	25 мкг



письменное согласие после изучения протокола, утвержденного Советом по этическому надзору при Госпитале для больных детей (Ethics Review Board at The Hospital for Sick Children). Женщины в случайном порядке получали 1 таблетку, содержащую меньшее количество железа без кальция (препарат PregVit с низким содержанием железа (LI)) либо 1 таблетку с более высокой дозой железа вместе с кальцием (препарат Materna с высоким содержанием железа и кальция (HICA)) по перекрестной методологии. Вечерняя доза препарата PregVit, не содержащего железа, в данном исследовании не использовалась. Составы обеих пищевых добавок представлены в таблице 1. Для измерения базового уровня сывороточного железа в 8.00 утра через введенный катетер отбирали по 5 мл крови. Затем женщины принимали одну таблетку препарата PregVit, после чего у них проводили забор крови через 1; 2; 3; 4; 6 и 8 ч. Через 4 ч после приема исследуемой дозы они съедали завтрак, который состоял из двух кусков хлеба с маслом, яичницы-болтуни из одного яйца и негазированного напитка без кофеина. Такой завтрак включал в себя 2,4 мг железа (таблица 2). Женщины повторяли процедуру в перекрестном эксперименте, получая на следующий день другую таблетку мультивитаминного препарата. Дни, в которые проходили исследования, были спланированы таким образом, чтобы тесты проводились в одинаковые дни менструального цикла для обеспечения адекватного контроля колебаний уровня железа в организме [2].

Образцы крови отбирали в пробирки Vacutainer, кровь оставляли при комнатной температуре на 30 мин до ее свертывания, а затем подвергали центрифугированию при частоте 1500 об/мин в течение 15 мин при

Таблица 2. Содержание железа в стандартизованной пище

Пища	Содержание железа (мг)
1 крупное яйцо	0,6
2 куска белого хлеба	1,8
1 кусок масла	Следовое количество
355 мл напитка без кофеина	0
Итого	2,4

температуре 4 °С. Сыворотку отбирали и немедленно замораживали при температуре -20 °С. Все образцы исследовались группами в течение двух месяцев для обеспечения постоянного значения аналитической погрешности. Уровень сывороточного железа в образцах крови измеряли при помощи аппарата Synchron LX-20 (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA). Погрешность измерения при использовании данного метода исследования составила от 1,9 до 2,2%. Средний уровень сывороточного железа оценивали по значению площади под кривой (AUC), концентрацию железа в сыворотке подсчитывали по правилу трапеции [23] и оценивали при помощи двухфакторного коэффициента Стьюдента. Стандартное значение ионной абсорбции в пересчете на 1 мг железа было подсчитано как отношение значения AUC для каждого из витаминных препаратов к концентрации железа, рассчитанного при помощи того же статистического метода. При исследовании опытной группы, состоящей из 12 женщин, учитывая изменчивость уровня сывороточного железа, было обнаружено 20-процентное различие в значении AUC с вероятностью 80% и уровнем погрешности 5% [24].

ЗАБОТА О ВАС И ВАШЕМ МАЛЫШЕ



АЛФАВИТ® Мама витаминно-минеральный комплекс для беременных и кормящих женщин

- Создан с учетом совместимости витаминов и минералов¹, особенно важных для беременных и кормящих женщин².
- Содержит все необходимые витамины и минералы в дозировках, оптимальных в период беременности и кормления.
- В состав включен фосфор и увеличено содержание кальция, железа³ и фолиевой кислоты, т.к. потребность в них повышена.
- Суточная доза полезных веществ разделена на 3 таблетки. Только такое разделение позволяет избежать нежелательных взаимодействий и обеспечить гипоаллергенность.
- В результате витаминная профилактика становится на 30–50% эффективнее и позволяет получать максимум пользы.



С, В₁, бета-каротин, фолиевая кислота, железо, медь, L-таурин.

Никотинамид (РР), Е, В₆, бета-каротин, В₂, С, магний, цинк, марганец, йод, селен, молибден.

Кальция пантотенат, фолиевая кислота, В₁₂, D₃, К₁, биотин, фосфор, хром.



¹ Согласно E. Ahn, N. et al., 2006, разделение кальция и железа позволяет уменьшить такие неблагоприятные явления, как тошнота, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.
² Согласно Ahn E. Iron bioavailability in prenatal multivitamin supplements with separated and combined iron and calcium. Journal of obstetrics and gynaecology, Canada. 2004; 26(9):809-13 в комплексе для беременных женщин «Прегвит» усилено взаимодействие кальция и железа, от максимального усвоения которых зависит здоровье матери и ребенка.
³ По рекомендации ВОЗ женщины на протяжении II-III триместров беременности и в первые 6 месяцев лактации должны получать препараты железа (в целях профилактики железодефицитной анемии).



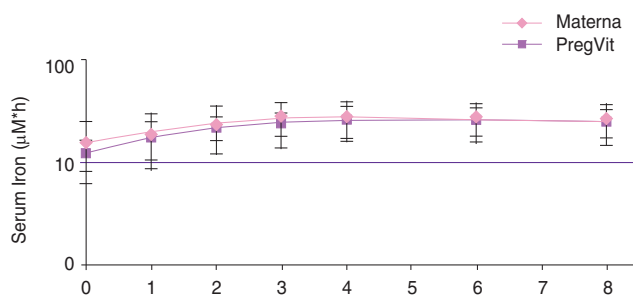


Рисунок 1. Средние значения AUC (+SD) для Materna и PregVit

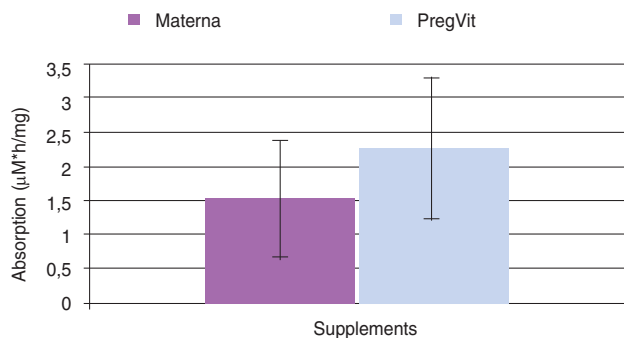


Рисунок 2. Среднее значение относительного всасывания (+SD) для Materna и PregVit

Результаты

Средний возраст 12 женщин составлял 23,7 года (диапазон значений от 18 до 32 лет). Одну из участниц исключили из группы исследования по причине развития вызванного стрессом желудочно-кишечного расстройства через 2 нед после начала исследования. У других женщин побочные эффекты, вызванные приемом одной таблетки мультивитаминного препарата в день, не возникали. Среднее значение AUC для сывороточного железа в группе исследования составляло $79 \pm 36,0$ мкМ/ч для препарата с низким содержанием железа и $91,4 \pm 50,4$ мкМ/ч для препарата с высоким содержанием железа и кальция ($p=0,37$) (рис. 1). Однако при стандартизации значений AUC по дозе уровень относительного всасывания железа по истечении восьмичасового периода для препарата с низким содержанием железа был значительно выше ($2,3 \pm 1,0$ мкМ/ч/мг), чем для препарата с высоким содержанием железа и кальция ($1,5 \pm 0,8$ мкМ/ч/мг) ($p=0,021$) (рис. 2).

Обсуждение

Данное исследование показало, что уровень сывороточного железа был одинаковым при использовании пищевых добавок LI и НИСА, несмотря на то что НИСА содержит почти вдвое меньшее количество железа в одной таблетке по сравнению с LI. Стандартизованная пища, получаемая через 4 ч после приема первой дозы и содержащая 2,4 мг железа, использовалась с целью минимизации количества получаемого железа, а также, исключения всех известных ингредиентов, способных ингибировать его всасывание. Ввиду того, что сывороточный пик (Tmax) железа при употреблении пищевых добавок в пренатальном периоде наблюдался через 3 ч после их приема, женщины принимали пищу через 4 ч после приема пищевой добавки для исключения возможного влияния приема пищи на пик концентрации железа

в плазме крови [24–25]. Общий уровень всасывания железа был рассчитан по кривой AUC, которая является более предпочтительной единичным измерениям уровня, так как данный метод позволяет получить интегрированные значения концентрации железа [24–25]. Относительный уровень абсорбции железа был значительно выше при употреблении LI. Это свидетельствует о том, что при раздельном употреблении кальция и железа увеличивается биологическая доступность последнего. Ингибирование всасывания железа кальцием является частично дозозависимым процессом, начинает проявляться при пороговом значении в 40 мг кальция, достигая максимума ингибирования при дозе 300 мг кальция [26]. Таким образом, прием 250 мг кальция, содержащегося в добавке НИСА, приводит к высокому уровню ингибирования абсорбции железа, равному от 50 до 60% [19]. Результаты данного исследования позволяют предположить, что взаимодействие между кальцием и железом значительно влияет на уровень абсорбции железа. Анализируя эти данные, важно подчеркнуть, что увеличение дозы железа влияет на уровень его всасывания [27–31]. Несмотря на то что некоторые исследования [27, 29] указывают на наличие обратной зависимости между увеличением дозы железа и уровнем его всасывания, исследование, выполненное Middleton et al. [32], показало, что при употреблении пищевых добавок, содержащих железо в количествах 96 мг, 140 мг и 163 мг, значения AUC возрастают в линейной зависимости в течение 7,5 ч. Следовательно, разница между дозами железа в НИСА (60 мг) и LI (35 мг) попадает в линейный участок кривой абсорбции. Таким образом, схожесть значений AUC при приеме двух мультивитаминных препаратов не может быть объяснена только изменением уровня всасывания, обусловленным разницей в дозах.

На уровень абсорбции железа также могут оказать влияние и другие вещества. Например, аскорбиновая кислота также обладает потенциальным эффектом усиления всасывания железа, кроме того, она способна подавлять действие ингибиторов, подобных кальцию [33]. Увеличение всасывания при этом зависит от дозы. Количество аскорбиновой кислоты в добавке LI составляло 120 мг, а в добавке НИСА – 100 мг; а количество железа – 35 и 60 мг соответственно. Более низкое значение отношения железо/аскорбиновая кислота в пищевой добавке LI (1:3,4) по сравнению с НИСА (1:1,6), возможно, увеличивает уровень абсорбции железа при употреблении таблетки LI. Более того, добавка НИСА содержит на 10 мг больше цинка, также известного своей способностью ингибировать абсорбцию железа, чем добавка LI. Кроме того, в ее состав входит 5 мг сульфата марганца, также способного оказать ингибирующий эффект в отношении абсорбции железа [34].

Основываясь на данных результатах исследований, можно прийти к выводу о том, что при употреблении добавки LI риск возникновения осложнений, вызванных железом, более низкий, поэтому LI рекомендуется принимать женщинам, у которых развиваются неблагоприятные эффекты, вызванные употреблением препаратов с повышенной дозой железа. В частности, женщины, у которых отмечаются приступы тошноты, в том числе токсикоз беременных (NVP), склонны к прекращению ежедневного приема пищевых добавок в пренатальном периоде из-за развития побочных эффектов, связанных



с железом, которые осложняют течение беременности. По данным одного исследования, из 196 женщин с NVP 36% прервали прием НИСА из-за появления побочных эффектов, вызванных железом [35].

Чтобы избежать variability, обусловленной тем, что во время беременности у женщин происходит множество физиологических изменений [36], при проведении перекрестного исследования особое внимание было уделено тому, что у беременных женщин могут наблюдаться сильные колебания нормативных значений, в частности уровней железа или массы тела, мы для будущего исследования заранее создали группу еще небеременных женщин.

В I триместре беременности потребность в железе сокращается, что вызвано прекращением менструаций, но в дальнейшем она неуклонно растет. Несмотря на то, что по некоторым данным уровень всасывания железа в течение третьего триместра беременности зависит от уровня железа в организме матери [37], новые открытия подтверждают, что этиология анемии во время беременности частично обусловлена снижением использования железа организмом [38]. Несмотря на присутствие вышеуказанных данных, еще нельзя достоверно утверждать о наличии различного уровня всасывания железа во время беременности.

Выводы

В результате проведенного исследования показано, что уровень всасывания железа при назначении пищевой добавки, содержащей низкую дозу железа, но при разделном употреблении железа и кальция, оказался примерно равным уровню всасывания при назначении пищевой добавки с практически вдвое большим количеством железа. Это может быть связано с исключением дневного приема таблетки LI, содержащей кальций, а также с пониженным количеством других ингибиторов абсорбции железа. Более того, железо в составе пищевой добавки LI имело более высокую относительную биологическую активность по сравнению с железом в добавке НИСА. Требуются дальнейшие клинические исследования для оценки переносимости при употреблении пищевой добавки LI женщинами, чувствительными к побочному действию железа.

Литература

- Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;72:257S-64S.
- Bothwell T.H., Conrad M.E., Cook J.D., Finch C.A. Iron metabolism in man. Oxford Blackwell Scientific Publications; 1979. — p14.
- Nova Scotia Heart Health Program, Nova Scotia Department of Health and Welfare Canada. Report of the Nova Scotia Nutrition Survey. Halifax (NS): Nova Scotia Department of Health; 1993.
- Bertrand L., Les Quebecois et les Quebecois mangent-ils mieux? Rapport de l'enquete quebecoise sur la nutrition, 1990. Montreal: Ministere de la Sante et des Services sociaux, Gouvernement du Quebec; 1995.
- O'Connor D.L. The folate status of Canadian women. In: Koren G., editor. Folic acid for the prevention of neural tube defects. Toronto: The Montherisk Program; 1995. — p 73-87.
- McCourt C. Folic acid and neural tube defects: policy development in the Department of Health Canada. In: Koren G. editor. Folic acid for the prevention of neural tube defects. Toronto: The Montherisk Program; 1995 — p.95-101.
- Turgeon-O'Brien H., Larocque I., Desmeules C. Depletion des reserves en fer chez un groupe d'adolescentes et de femmes enceintes de la region de Quebec. *Journal du Praticien, Revue Medicale de Liege* 1994; 140:529.
- Savoi N. Impact of maternal anemia on the infants iron status at 9 months of age. *Can J Public Health* 2002;93(3):203-7.

- Rioux M.F., Michaud J. Maternal anemia in the southeast and northeast regions of New Brunswick and the impact on hematological parameters and the growth of the newborn. *Can J Diet Pract Res* 2001; 62(2):70-5. French.
- Turgeon-O'Brien H., Santure M., Maziade J. The association of low and high ferritin levels and anemia with pregnancy outcome. *Can J Diet Pract Res* 2000;61:121-7.
- Hodgins S., Dewailly E., Chatwood S., Bruneau S., Bernier F. Iron-deficiency anemia in Nunavik: pregnancy and infancy. *Int J Circumpolar Health* 1998; 57(Suppl):135-40.
- Beaton G.H. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? *Am J Clin Nutr* 2000;72:265S-71S.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington (DC): National Academy Press, 2002. p.770-3.
- Frykman E., Bystrom M., Jansson U., Edberg A., Hansen T. Side effects of iron supplements in blood donors: superior tolerance of heme iron/ *J Lab Clin Med* 1994;123:561-4.
- Galloway R., McGuire J. Determinants of compliance with iron supplementation supplies, side effects, or psychology? *Soc Sci Med* 1994; 39:381-90.
- Sifakis S., Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 2000;900:125-36.
- Alward N., Kevany J. Iron supplementation during pregnancy: a survey of the current situation. *Ir J Med* 1984;77:112-4.
- Committee on Nutritional Status during Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board. Nutrition During pregnancy. Washington (DC): National Academy of Science; 1990,p292.
- Bendich A. Calcium supplementation and iron status of females. *Nutrition* 2001;17:46-51.
- Cook J.D., Dassenko S.A., Whittaker P. Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1991;53:106-11.
- Zlip I.M., Korver O., Tijburg L.B. Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2000;40:371-98.
- Office of Nutrition Policy and Promotion, Health Products and Food Branch, Health Canada. Nutrition for a healthy pregnancy: national guidelines for the childbearing years. Ottawa: Health Canada; 2002.
- Rowland M., Tozer T. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1995. p.469-71.
- Dawson E.B., Evans D.R., McGanity W.J., Conway M.E., Harrison D.D., Torres-Cantu F.M. Bioavailability of iron in two prenatal multivitamin/multimineral supplements. *J Reprod Med* 2000; 45:403-9.
- Rubel H.R., Giep N.N. Effect of food on the availability of iron from three multivitamin/multimineral supplements during pregnancy. *Clin Ther* 1987;9:311-7.
- Hallberg L. Does calcium interfere with iron absorption? *Am J Clin Nutr* 1998;68:3-4.
- Bothwell T.H., Pirzio-Biroli G., Finch C.A. Iron absorption: factors influencing absorption. *N Engl J Med* 1958;51:24-36.
- Harju E. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:69-89.
- Smith M.D., Pannacchiulli I.M. Absorption of inorganic iron from graded doses: its significance in relation to iron absorption tests and the mucosal block theory. *Br J Haematol* 1958;4:428-34.
- Wessling-Resnick M. Iron transport. *Annu Rev Nutr* 2000; 20:129-51.
- Uzel C., Conrad M.E. Absorption of heme iron. *Semin Hematol* 1998;35:27-34.
- Middleton E.J., Nagy E., Morrison A.B. Studies on the absorption of orally administered iron from sustained-release preparations. *N Engl J Med* 1966;274:136-9.
- Bothwell T.H. Overview and mechanisms of iron regulation. *Nutr Rev* 1955;53:237-45.
- Rossander-Hulten L., Brune M., Sandstrom B., Lonnerdal B., Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;54:152-6.
- Ahn E., Koren G. The effects of nausea and vomiting of pregnancy on usage of Materna. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:150.
- Loebstein R., Lalkin A., Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. In: Koren G, editor. Maternal-fetal toxicology. Toronto (ON): Marcel Dekker, Inc.;2001.p.1-21.
- O'Brien K.O., Zavaleta N., Abrams S.A., Caulfield L.E. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2003;77:924-30.
- Whittaker P.G., Barrett J.F., Lind T. The erythrocyte incorporation of absorbed non-haem iron in pregnant women. *Br J Nutr* 2001;86:323-9.



Національна медична виставка-форум "Здорова нація 2007"

29-1

травня — червня

Виставковий центр

**КИЇВ
ЕКСПО
ПЛАЗА**



Друга спеціалізована медична виставка



Здоров'я жінки та дитини

Тематичні напрями виставки:

- МЕДИЧНЕ ОБЛАДНАННЯ
- ЛАБОРАТОРНЕ ОБЛАДНАННЯ
- ДИТЯЧЕ ХАРЧУВАННЯ
- ФАРМАКОЛОГІЯ: лікарські засоби рецептурного і безрецептурного відпуску для акушерства, гінекології, неонатології, педіатрії, мамології

ЗАПРОШУЄМО ДО УЧАСТІ У ВИСТАВЦІ!

Телефон для довідок ➤ **(044) 461-9121**

Оргкомітет
виставки



Тел./факс: (044) 461-9306
E-mail: narinskiy@eindex.kiev.ua;
krot@eindex.kiev.ua
www.medic.euroindex.ua

Генеральні
інформаційні
партнери

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

НОВОСТИ
МЕДИЦИНСКОЙ ФАНАЗИИ

Офіційні
інформаційні
партнери

Здоров'я України
Українська Медична Газета

Здоровье
МЕДИЦИНСКОЕ
ЛИКУВАННЯ

**ВАШЕ
ЗДОРОВ'Я**

Спеціальні
медіапартнери

Здоровье
ребёнка

Медицинские аспекты
здоровья женщины

Перинатология
и Педиатрия

Онлайн-партнери

LIKAR INFO
www.likar.info

Допомога
Допомога