Редакционная коллегия

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

Воробьева Людмила Ивановна
д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии Института онкологии АМН Украины

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 перинатологии 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

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

Медведь 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

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

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

Шунько 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

Ответственный секретарь
Светлана Недогибченко

Медицинский редактор
Олег Цуприков

Литературный редактор
Алла Яворская

Дизайн/верстка
Елена Ткач

Начальник отдела маркетинга и инноваций
Максим Плошенко
max@mail.health-ua.com

Начальник отдела рекламы
Евгений Афанасьев
evgen@health-ua.com

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 455-92-00
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 03.09.07
Заказ № 03/09
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 *** публикуются на правах рекламы. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.

Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции:
03680, г. Киев,
ул. Народного ополчения, 1
тел./факс: (044) 246-83-56
246-83-57

Современные принципы профилактики и лечения постменопаузального остеопороза

В.В. Поворознюк, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата, Н.В. Григорьева, д.м.н., Институт геронтологии АМН Украины, Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

Остеопороз – наиболее распространенное системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и структурными изменениями костной ткани, которые выражены настолько, что даже при незначительной травме возможно возникновение переломов. В последние десятилетия эта проблема приобрела особое значение вследствие тесно связанных демографических процессов: резкого увеличения в популяции доли людей пожилого и старческого возраста, и в частности в значительной мере – женщин в постменопаузе. Приблизительно у каждой третьей женщины после 65 лет случается как минимум один перелом костей (J.A. Kanis, 1993). Остеопоротические переломы существенно влияют на уровень общей заболеваемости и смертность. Переломы бедра приводят к снижению ожидаемой средней продолжительности жизни на 12-15% (B. Lees et al., 1993). После перенесенного перелома бедра до 20% больных умирают в течение первых 6 мес, около 50% – не могут передвигаться без посторонней помощи, а треть теряют способность к самообслуживанию. Суммарный риск остеопоротических переломов в возрасте 50 лет составляет 39,7% для женщин и 13,1% для мужчин (J.A. Kanis, F.A. Pitf, 1992).

Несомненно, что с позиции медицины, а также с учетом социально-экономической стороны проблемы, предотвратить потерю костной массы и грозные осложнения остеопороза (переломы) легче и дешевле, поэтому особое внимание необходимо уделять его профилактике.

Основными задачами профилактики системного остеопороза являются:

- достижение как можно большего пика костной массы в период созревания, формирования скелета с максимальными прочностными характеристиками;
- снижение и предотвращение отрицательного влияния экзогенных и эндогенных факторов на костную ткань;
- предотвращение потери костной массы и (по возможности) повышение плотности костной ткани.

Основными принципами профилактики постменопаузального остеопороза являются:

- соблюдение сбалансированной диеты с адекватным содержанием кальция (особенно в пре- и пубертатном периодах) и витамина D, что чрезвычайно важно в старческом возрасте;
- использование физических упражнений с весовой нагрузкой на скелет (в пре- и постпубертатном периодах – для накопления костной массы; в пожилом и старческом возрасте – для профилактики ее потери). Занятия физическими упражнениями за счет укрепления мышечной системы и улучшения координации движений снижают также вероятность падений;
- прекращение курения. По сравнению с некурящими у курящих женщин раньше наступает менопауза, быстрее катаболизируются экзогенные эстрогены, чаще встречаются остеопоротические переломы;
- применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) (эстрогены или комбинация эстрогенов с прогестагенами) в сочетании с кальцием и витамином D у пациенток с высоким риском развития остеопороза и его осложнений.

Профилактика системного остеопороза, в частности его постменопаузальной формы, предусматривает продолжительное использование препаратов кальция и витамина D.

Кальций и витамин D. Кальций и его соединения играют ключевую роль в процессах минерализации и формирования скелета. В зависимости от возраста относительное содержание кальция в организме колеблется в пределах от 0,8 до 1,7%. В абсолютных цифрах это составляет около 25-30 г у новорожденных и 850-1400 г у взрослых. Приблизительно 98-99% кальция находится в костной ткани в виде кристаллов гидроксилапатита, остальная часть – в мягких тканях и внеклеточной жидкости. Поскольку кальций в основном концентрируется в костях, изменение его баланса непосредственно связано с усилением роста или резорбцией скелета. По мнению многих исследователей (R.R. Recker, 1993; J.A. Kanis, 1994; T.M. Murray, 1996; J.J. Anderson et al., 1996), именно кальцию принадлежит определяющая роль в формировании пика костной массы и в метаболизме костной ткани.

Количество кальция, всасываемое в кишечнике, зависит от уровня его потребления. При недостаточном поступлении его с пищей преобладает активный трансцеллюлярный транспорт в двенадцатиперстной кишке над пассивным парацеллюлярным транспортом, характерным для тонкой и тощей кишок при нормальном или избыточном потреблении кальция.

Таблица 1. Содержание кальция в некоторых продуктах питания

Молоко	мг/100 г	Семена	мг/100 г
3% жирности	100	Подсолнечника	100
1% жирности	120	Тыквы	60
Сыры		**Овощи**	
Твердые	600-1000	Салат-латук	82
Плавленые	300	Лук-порей	60
Творог	95	Кольраби	40
Сметана	100	Фасоль	40
Йогурт	120	Зеленые оливки	77
Мягкий сыр 0,5% жирности	100	Сельдерей	240
Орехи		**Рыба**	
Миндаль	254	Вяленая с костями	3000
Арахис	70	Сардины с костями	350
Лесной	290	**Яйца**	54
Грецкий	83	**Шоколад**	
		Молочный	200
		Черный	60

Биологическая способность кальция к всасыванию при высоком уровне его потребления (более 800 мг/сут) не слишком важна. Достаточное потребление витамина D является еще одним важным моментом, поскольку активный транспорт кальция является прямо пропорциональным наличию в клетках кишечника калбиндина, биосинтез которого полностью зависит от присутствия витамина D.

Выведение кальция из организма обусловлено характером питания. Преобладание в рационе питания продуктов с кислой реакцией среды (мясо, крупа, хлеб) приводит к его выделению с мочой, продуктов с основным pH – к выделению кальция с калом.

Норма потребления кальция для взрослых и связь между его потреблением и возникновением остеопороза в настоящее время являются предметом многочисленных дискуссий. Разные исследователи предлагают как норму потребления кальция значения от 300 мг/сут до величин, в четыре раза и более превышающих этот показатель. Разногласие в этом вопросе можно объяснить существенными различиями в питании и культурных традициях этнических групп, значительными индивидуальными колебаниями потребности в кальции и уровнями физической активности. Большинство ученых придерживаются точки зрения, что для предупреждения отрицательного кальциевого баланса в пожилом и старческом возрасте необходимо потребление кальция в количестве не менее 1000-1500 мг/сут. Доказано, что ранее принятая в ряде стран норма (800 мг/сут) недостаточна; выявлено наличие отрицательного баланса кальция у 34% обследуемых при таком потреблении, что способствует развитию остеопороза и его осложнений. При увеличении поступления кальция до 1200 мг/сут баланс становится положительным, а при дальнейшем увеличении (до 2300 мг) улучшение в балансе не происходит (R.P. Heaney, 1991).

Нами изучен уровень потребления кальция женщинами Украины в постменопаузальном периоде (В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева, 2001). Исследования, проведенные совместно с сотрудниками лаборатории гигиены питания Института геронтологии АМН Украины, показали, что фактический рацион питания женщин украинской популяции в постменопаузальном периоде характеризуется значительным дефицитом основных макро- и микронутриентов, в том числе и кальция. Только у 3,2% лиц содержание кальция в пищевом рационе превышает 1000 мг/сут, у половины пациенток данный показатель составляет менее 200 мг/сут (рис. 1) при норме потребления кальция для женщин в постменопазульном периоде 1500 мг/сут.

Основными источниками кальция являются молочные (молоко, творог, твердые сыры и т.д.), рыбные продукты, лесной орех, цветная и морская капуста (табл. 1). Усвоению кальция препятствуют продукты с высоким содержанием щавелевой кислоты (шпинат, крыжовник, смородина, ревень), а также заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (язвенная болезнь, желчно-каменная болезнь, хронические гепатиты и др.) (В.В. Поворознюк и др., 1995).

Продукты питания также должны включать достаточное количество белков (мясо, бобовые) и, что особенно важно, витамин D, высокое содержание которого отмечено в морской рыбе, яйцах, какао, сливках.

Соответствующее поступление кальция и витамина D в организм рассматривается как один из наиболее рациональных подходов к профилактике остеопороза. У взрослых адекватное потребление кальция достоверно коррелирует со снижением скорости потери костной массы и риска возникновения переломов костей скелета. Важно то, что другие компоненты диеты не влияют так существенно на частоту переломов шейки бедренной кости, а тенденция к увеличению риска переломов сохраняется даже после исключения потенциального влияния других факторов, способствующих развитию остеопороза

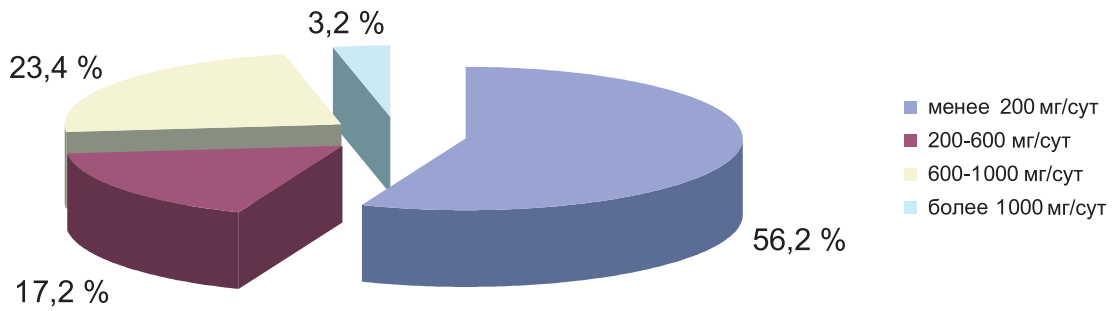


Рисунок 1. Распределение обследованных женщин Украины в постменопаузальном периоде в зависимости от уровня потребления кальция в сутки

(курение, прием алкоголя, уровень физической активности и масса тела). Прием кальция в адекватном количестве приводит к стабилизации минеральной плотности костной ткани (КТ) у лиц пожилого и старческого возраста, в частности у женщин в постменопаузе, снижению уровня биохимических маркеров, которые характеризуют резорбцию КТ, в том числе и у лиц в раннем постменопаузальном периоде, коррекции индуцируемого паратиреоидным гормоном (ПТГ) увеличения костного обмена.

Прием 1 г кальция в вечерние часы в раннем постменопаузальном периоде приводит к снижению резорбции костной ткани. Известно, что у женщин в пре- и в постменопаузальном периодах наблюдаются циркадные изменения резорбции с максимальной ее выраженностью в утренние часы, которые отображают суточные колебания синтеза ПТГ. Именно поэтому препараты кальция наиболее эффективны при приеме в вечерние часы.

Анализ литературных данных свидетельствует, что на фоне приема кальция в рекомендованных дозах побочные эффекты развиваются чрезвычайно редко (приблизительно с такой же частотой, как и в группе больных, которые принимали плацебо).

Экспертами Американского национального фонда по изучению остеопороза разработаны рекомендации по применению кальция и витамина D, среди которых имеются следующие:

1. Лечение препаратами кальция экономически эффективно даже у женщин с нормальными показателями минеральной плотности КТ.
2. На фоне лечения препаратами кальция риск возникновения переломов снижается не менее чем на 10%.
3. У больных с дефицитом витамина D лечение препаратами кальция и витамином D снижает риск развития переломов костей скелета на 30%.
4. Адекватное потребление кальция (с пищей и/или добавление препаратов кальция) следует рекомендовать всем женщинам, независимо от приема других антиостеопоротических препаратов.

Таким образом, дефицит кальция и витамина D следует рассматривать как распространенное патологическое состояние, которое создает предпосылки для развития наиболее частых болезней у лиц пожилого и старческого возраста. В связи с этим соблюдение диетических рекомендаций и прием препаратов кальция и витамина D имеют стратегически большое значение для профилактики остеопороза и его осложнений, увеличения продолжительности и качества жизни населения.

К первому поколению препаратов кальция относятся его простые соли: карбонат, хлорид, моно-, ди-, три- и глицерофосфат, цитрат, глюконат, лактат. Содержание элементарного кальция в различных солях варьирует. Наибольшее относительное содержание кальция имеется в карбонате и трифосфате кальция. Из других простых солей кальция особого внимания заслуживает цитрат, который усваивается независимо от времени приема пищи и состояния ЖКТ. Простые соли кальция стоят недорого и общедоступны. Вместе с тем для полноценного усвоения их необходимо комбинировать с витамином D (из расчета не менее 400 МЕ в сутки) или с его активными метаболитами.

Вышеуказанное обстоятельство послужило стимулом к разработке препаратов второго поколения – комплексов солей кальция (чаще всего карбоната) с витамином D. Результатом этого стало увеличение биодоступности кальция и повышение эффективности лечения. Однако использование этих лекарственных средств требует взвешенного подхода в отношении длительности приема. Общеизвестно, что жирорастворимые витамины, в том числе и витамин D, при длительном приеме склонны накапливаться в организме. Чем больше содержание витамина D в препарате, тем выше риск кумуляции и развития гипервитаминоза. Последствиями гипервитаминоза D могут быть нарушения сократительной способности миокарда, расстройства функций печени, почек, других органов и систем. При длительном приеме таких лекарств обязательным является регулярный контроль уровня кальция в крови и в моче. В связи с этим фармакологи и клиницисты настойчиво искали способ снизить содержание витамина D в препаратах кальция не в ущерб их эффекту.

Результатом этих поисков стало появление препаратов третьего поколения, в которых на помощь витамину D приходят микроэлементы, дублирующие его кальцийсберегающие функции и положительно влияющие на метаболизм костной и хрящевой тканей, – прежде всего бор, цинк, медь и марганец. Например, цинк обеспечивает активность более 200 ферментов, в том числе и щелочной фосфатазы. Медь участвует в синтезе коллагена и эластина, препятствуя деминерализации костей. Марганец нормализует синтез гликозоаминогликанов, необходимых для формирования костной и хрящевой ткани. Бор регулирует активность ПТГ, ответственного за обмен кальция, магния, фосфора. Включение перечисленных микроэлементов в состав препарата позволяет снизить содержание данного витамина, увеличить его безопасность при длительном приеме и расширить сферу применения.

В последнее десятилетие медицина обогатилась значительным арсеналом лечебных антиостеопоротических средств (табл. 2). В настоящее время в Украине дополнительно к препаратам кальция и витамина D для лечения системного остеопороза используют четыре основные фармакологические стратегии: ЗГТ, селективные регуляторы эстрогенной активности – тиболон, бисфосфонаты (алендронат) и кальцитонин лосося.

Таблица 2. Классификация антиостеопоротических средств

Антирезорбенты
ЗГТ (эстрогены, эстрогены в комбинации с прогестагенами и/или андрогенами)
Селективные модуляторы эстрогенной активности (тиболон)
Селективные регуляторы эстрогенных рецепторов (ралоксифен и др.)
Кальцитонин (Миакальцик)
Бисфосфонаты (этидронат, клодронат, алендронат, памидронат, ризедронат, ибандронат, золендронат и др.)
Препараты кальция
Витамин D и его активные метаболиты (альфакальцидол, кальцитриол)
Соли стронция
Тиазидные диуретики
Оссеин-гидроксилапатит (Остеогенон)
Препараты, увеличивающие костную массу
Пептид (1-34, 1-84) паратиреоидного гормона
Соли стронция
Гормон роста
Препараты, которые проходят доклиническое изучение (антагонисты рецепторов ПТГ, синтетические аналоги витамина D)

Вышеуказанные группы препаратов увеличивают показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и снижают риск возникновения перелома. Однако каждая из них имеет свои преимущества и риск побочных осложнений, в связи с чем для практического врача одно лекарственное средство может быть эффективнее по сравнению с другими, в зависимости от клинического состояния больной. Обязательным при их назначении является адекватное ежедневное применение витамина D (400-800 МЕ) и элементарного кальция (1000-1500 мг) (B.L. Riggs, L.J. Melton, 1992; D.W. Isenbarger, B.L. Chapin, 1997). В связи с тем, что более высокие дозы кальция ведут к снижению его эффективной абсорбции, относительно безопасным является добавление его к диете с достижением общей дозы 1500 мг/сут. Очень высокие дозы кальция могут быть причиной заболеваний почек, молочно-щелочного синдрома, гиперкальциемии, гиперкальциурии и побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Одним из важных и патогенетически обоснованных методов лечения постменопаузального остеопороза является ЗГТ половыми стероидами. Основная цель ЗГТ – обеспечение организма женщины минимальными физиологическими концентрациями гормонов, необходимыми для поддержания гомеостаза и профилактики развития менопаузальных нарушений в климактерическом периоде жизни.

Для ЗГТ в постменопаузе могут использоваться препараты, содержащие один гормон или комбинацию половых стероидов яичника – эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Наиболее распространенным и оправданным является применение препаратов, содержащих эстрогены, с возможной комбинацией их с прогестагенами.

Показания к назначению ЗГТ и принципы ее проведения существенно изменились после 2002 г., когда были оглашены результаты исследования Women Health Initiative (WHI). Согласно рекомендациям International Menopause Society, ЗГТ в настоящее время показана для лечения вегетососудистых и психоэмоциональных проявлений менопаузы, а также для профилактики остеопороза; однако не должна использоваться для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Длительность ее использования в большинстве случаев должна быть не более 5 лет (Position Statement on Practice of Climacteric, 2003).

Применяют различные режимы ЗГТ (монотерапию эстрогенами, прогестинами, андрогенами, комбинированную терапию эстрогенами и гестагенами и/или андрогенами в постоянном или циклическом режиме), которые выбирают в зависимости от стадии климактерия, перенесенных оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы и т.д. При выборе наиболее подходящей формы введения эстрогена важное значение имеет индивидуальная чувствительность к эстрогенам, сопутствующая патология, желание пациентки и т.д.

Первый опыт применения заместительной терапии эстрогенами для коррекции структурно-функциональных нарушений КТ был получен у женщин после двусторонней овариоэктомии. На сегодняшний день в экспериментальных исследованиях *in vivo* и в культуре костных клеток человека *in vitro* подтверждена гипотеза о том, что эстрогены действуют на клетки КТ как непосредственно, так и опосредованно.

В многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях доказана защитная роль эстрогенов в первичной и вторичной профилактике остеопоротических переломов (как вертебральных, так и невертебральных) (Lufkin et al., 1992; Hulley et al., 1998; Komulainen et al., 1998). При изучении частоты переломов в когортных исследованиях установлено, что ЗГТ уменьшает риск возникновения переломов лучевой, бедренной кости и тел позвонков на 50-90% по сравнению с контрольной группой (B. Dawson-Hughes et al., 1990). В другом исследовании отмечено снижение частоты остеопоротических переломов на 50-60% (N.S. Weiss et al., 1988).

В рамках проведения рандомизированного плацебо-контролируемого исследования WHI риск развития переломов бедренной кости у женщин, принимавших ЗГТ, составил 0,66 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,45-0,98) – 106 случаев, а оцениваемый уровень риска составил 0,76 (95% ДИ: 0,69-0,85) для переломов разных локализаций (WHI, 2002).

Минимальная длительность терапии, необходимой для профилактики переломов бедра, остается спорной. Так, показана эффективность ЗГТ в течение 5-10 лет, хотя дискуссионным остается вопрос относительно наличия положительного влияния данного вида лечения в возрасте после 75 лет. Это особенно важно в связи с тем, что частота возникновения переломов бедра высокая у женщин именно этого возраста, и пролонгированная терапия необходима, чтобы защитить их от переломов в старости, во время наибольшего риска.

Остеопротекторный эффект эстрогенов тем выше, чем раньше после менопаузы начато их применение. Сложнее увеличивать костную массу при остеопорозе, который уже развился, поэтому ЗГТ следует проводить как можно раньше. Кроме того, важно помнить, что при уже существующем остеопорозе гормонотерапия только блокирует процессы резорбции кости, но не восстанавливает ее архитектонику. Таким образом, половые гормоны следует назначать параллельно с препаратами, стимулирующими формирование КТ (В.В. Поворознюк, Н.В.Григорьева, 2004).

По данным многих авторов (В.П. Сметник, 1995; Г. Чижова, Т.Ф. Татарчук, В.В. Поворознюк, 2000; Т. Алтухова, 2002), длительность проведения ЗГТ для коррекции менопаузальных нарушений должна составлять от нескольких месяцев до полутора-двух лет. Гормонопрофилактика поздних обменно-эндокринных нарушений постменопаузы, а именно остеопороза и остеоартроза, целесообразна при ее длительности не менее 5-7 лет, однако применение ее ограничено в связи с повышенным риском возникновения рака молочной железы (МЖ). После отмены эстрогенов, по одним данным, минеральная плотность КТ быстро возвращается к изначально низкому уровню, по другим – поддерживается на достигнутом уровне.

В случае использования ЗГТ с целью профилактики остеопороза в постменопаузе следует помнить и о возможной сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, репродуктивной систем и желчного пузыря.

Важным принципом профилактики и лечения постменопаузального остеопороза является назначение ЗГТ на фоне приема препаратов кальция и активных метаболитов витамина D, особенно в условиях выраженного кальциевого дефицита, характерного для женщин в постменопаузальном периоде в Украине.

Широкое применение ЗГТ у пациенток в постменопаузе ограничивается рядом противопоказаний (злокачественные новообразования МЖ, яичников и т.д.) и побочных эффектов (менструальноподобные реакции и кровомазания, мастодиния, тромбоэмболические осложнения и др.) В связи с этим в последние годы все большее внимание уделяется поиску эффективных и безопасных препаратов, которые бы уменьшали нейровегетативные проявления постменопаузы, предупреждали потерю костной ткани, положительно влияли на липидный спектр крови. Среди них особое внимание уделяется как препаратам растительного происхождения – фитоэстрогенам (ФЭ), так и искусственно синтезированным лекарственным веществам (препаратам группы селективных модуляторов эстрогенной активности [СТЭАР] и селективных модуляторов эстрогенных рецепторов [СЭРМ]).

Фитоэстрогены являются растительными веществами, обладающими эстрогенной активностью благодаря способности связываться с эстрогенными рецепторами (ЭР). Свидетельства эстрогеноподобного влияния ФЭ в профилактике потери КТ доказаны в нескольких исследованиях. Так, подтвержден положительный эффект двух разных доз соевых изофлавоноидов на минеральную плотность КТ у женщин в постменопаузальном периоде уже через 6 мес от начала лечения (S.M. Potter et al., 1998). Достоверное увеличение минеральной плотности КТ по сравнению с контрольной группой наблюдалось при назначении сои в суточной дозе 90 мг. Однако результаты других наблюдений не подтверждают эти данные (T.M. Knudson Schult, K.E. Ensrud, T. Blackwell et al., 2004), хотя и доказывают положительное влияние сои на метаболизм липидов.

Полезным источником ФЭ считают соевые бобы, поскольку они содержат большое количество изофлавоноидов, использующихся в очищенном виде в качестве лекарственных препаратов и пищевых добавок (C. Gennari et al., 1997).

В 2004 г. проведен анализ 13 рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности сои в коррекции менопаузальных нарушений (A. Huntley, E. Ernst, 2004). В 5 испытаниях подтверждено положительное влияние сои на динамику вегетативно-вазомоторных проявлений климактерического синдрома, в 6 – не обнаружено данной закономерности, а в 2 исследованиях положительная динамика была выявлена как в группе пациенток, получавших сою, так и в группе плацебо.

В последнее время в Украине широко используют препарат из сухого экстракта корневищ Cimicifuga racemosa. Как подтверждают результаты многочисленных исследований, субстанции в экстракте C. racemosa обладают органоселективным действием вследствие связывания с ЭР. Препарат эффективно устраняет климактерические расстройства, воздействуя на центральную нервную систему и гипофиз. Кроме того, в отличие от конъюгированных эстрогенов, он не оказывает отрицательного влияния на состояние эндометрия.

В метаанализе, проведенном F. Borrelli и соавт., представлены результаты 15 испытаний на лабораторных животных, а также 15 исследований *in vitro*, в которых изучена эффективность C. racemosa. Результаты этих наблюдений подтверждают факт влияния C. racemosa на ЦНС, однако механизмы ее действия на сегодняшний день до конца не изучены (F. Borrelli, A.A. Izzo, E. Ernst, 2003).

По данным двойного слепого рандомизированного контролируемого мультицентрового 12-недельного пилотного исследования, проведенного D. Wuttke и соавт. (2002), целью которого было сравнение эффективности, безопасности и переносимости C. racemosa с конъюгированными эстрогенами и плацебо, было показано, что C. racemosa эффективно устраняет климактерические расстройства, воздействуя на ЦНС и гипофиз, вероятно, сочетая в себе эстрогенподобное и допаминэргическое действия. Кроме того, выявлено положительное влияние C. racemosa на динамику биохимических маркеров ремоделирования КТ.

Проведенное нами в клинике исследование эффективности экстракта C. racemosa у женщин в постменопаузальном периоде с выраженными климактерическими нарушениями доказало его эффективность в уменьшении вегетососудистых и психоневротических проявлений постменопаузы, снижении выраженности вертебрального болевого синдрома, профилактике потери КТ (В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева, 2004).

Представителем другого класса препаратов, активно предупреждающим потерю КТ в постменопаузе, является тиболон. Последний принадлежит к группе СТЭАР, является синтетическим стероидом, обладающим слабым эстрогенным, прогестагенным и андрогенным действиями, и больше двадцати лет используется в Европе с целью профилактики и лечения симптомов, связанных с менопаузой (H.J. Kloosterboer, 2002). Тиболон, подобно эстрогенам, уменьшает интенсивность резорбции костной ткани, выраженность климактерических симптомов, не стимулируя клетки эндометрия и МЖ (J.M. Rymer, 1998; S. Palacios, 2001). Эффект тиболона объясняется не тотальным замещением эстрогенодефицита, а его тканеспецифическим действием, которое заключается в превращении тиболона в метаболиты, обладающие различной биологической активностью; в связывании со стероидными рецепторами и в локальном специфическом метаболизме в тканях (S. Palacios, 2001).

Во многочисленных исследованиях изучена эффективность тиболона в предупреждении потери КТ, особенно у женщин в раннем и позднем постменопаузальных периодах (Rymer J. et al., 1994; Berning B. et al., 1996). Двухлетнее исследование МПКТ у пациенток в ранней постменопаузе показало, что за период лечения показатели МПКТ увеличились на 4-5% в группе, принимавшей тиболон, и снизились приблизительно на 3% в группе плацебо (Berning B. et al., 1996).

Тиболон положительно влияет на костную массу у женщин с установленным остеопорозом. В двухлетнем плацебо-контролируемом исследовании лечение тиболоном приводило к увеличению костной массы на 8%, в то время как у женщин группы плацебо наблюдалась 4% потеря КТ (P. Geusens et al., 1991). В другом двухлетнем плацебо-контролируемом исследовании применение тиболона привело к увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 6,9% и в области шейки бедра на 4,5% (P.W. Pavlov et al., 1999).

Проведенное нами экспериментальное исследование доказало, что тиболон на фоне адекватного потребления кальция у овариоэктомированных самок крыс зрелого

возраста достоверно улучшает структурно-функциональное состояние КТ за счет увеличения ее прочностных характеристик, положительных изменений в химическом составе костей (В.В. Поворознюк, В.И. Лузин, Н.В. Григорьева, 2002). Применение тиболона в клинике у женщин в постменопаузальном периоде с нарушениями структурно-функционального состояния КТ доказало его эффективность в снижении выраженности вертебрального болевого синдрома, увеличении индекса прочности КТ через 6 и 12 мес после лечения (В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева, 2002).

Селективные эстроген-рецепторные модуляторы являются агонистами эстрогенных рецепторов в отношении КТ, липидного спектра крови и их антагонистами в отношении МЖ и матки. СЭРМ взаимодействуют с ЭР, однако оказывают различное влияние в зависимости от типа ткани, системы органов и физиологического состояния пациентки.

Одним из первых нестероидных антиэстрогенов был тамоксифен, который является антагонистом эстрогенов в МЖ и широко используется у больных раком МЖ. При этом он оказывает положительное влияние на состояние КТ и на уровень липидов в сыворотке крови. Однако, несмотря на противоопухолевое действие тамоксифена при раке МЖ, препарат может оказывать пролиферативный эффект на эндометрий и привести к развитию рака (B.M. Fischer, J.P. Constantino, C.R. Redmond et al. 1994; B.H. Mitlak, F.J. Cohen, 1997; F Cosman., R. Lindsay, 1999), что предполагает необходимость назначения на фоне терапии тамоксифеном прогестагенов в течение 10-12 сут курса лечения с целью снижения уровня гиперпластических процессов в эндометрии.

Эффект тамоксифена в профилактике потери КТ доказан как у здоровых пациенток, так и у лиц с перенесенным раком МЖ. В трехлетнем исследовании (T.J. Powles, T. Hickish., J.A. Kanis et al., 1996) у 54 женщин в постменопаузе, получавших химиотерапию по поводу перенесенного рака МЖ, показано, что терапия тамоксифеном приводит к достоверному (по сравнению с плацебо) увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника (на 4,7%, $p<0,05$) и в шейке бедренной кости (на 3,6%, $p<0,005$).

Препараты СЭРМ второго поколения являются более селективными по сравнению с тамоксифеном. Так, ралоксифен, связываясь с ЭР, положительно влияет на состояние КТ (F. Cosman, R. Lindsay, 1999), выражает антиэстрогенное действие на клетки МЖ, однако не оказывает эстрогенподобного влияния на эндометрий (B.H. Mitlak, F.J. Cohen, 1997; F. Cosman, R. Lindsay, 1999). Так, по данным Cohen и соавт. (2000), ралоксифен не вызывает пролиферирующего влияния на эндометрий и не повышает риск развития рака эндометрия после 40 мес лечения у женщин в постменопаузе.

В настоящее время, несмотря на то что количество веществ, относящихся к группе СЭРМ, достаточно большое, только ралоксифен одобрен для лечения и профилактики остеопороза. Следует отметить, что как тамоксифен, так и ралоксифен обладает рядом побочных эффектов, среди которых наиболее важными являются вазомоторные симптомы (приливы и ночная потливость), связанные с дефицитом эстрогенов (F. Cosman, R. Lindsay, 1999).

Многочисленные клинические исследования по применению ралоксифена у женщин в постменопаузе доказали его эффективность в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза. Так, ралоксифен достоверно повышает МПКТ и предотвращает дальнейшую потерю костной массы, улучшая биохимические показатели костного обмена, а также снижает риск возникновения вертебральных и невертебральных переломов.

В трехлетнем рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании (C.C.J. Johnston, N.H. Bjarnason, F.J. Cohen et al., 2000) с участием 576 здоровых лиц, находящихся в раннем постменопаузальном периоде, установлено достоверную разницу показателей МПКТ у женщин, принимавших ралоксифен по схеме 60 мг/сут, по сравнению с пациентками группы плацебо (1,7% для всего скелета, 2,6% – для поясничного отдела позвоночника и 2,5% – для шейки бедренной кости; $p<0,05$ для всех показателей).

Эффективность ралоксифена в предупреждении новых вертебральных переломов костей была доказана в результате проведения рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evalution) (B. Ettinger, D.M. Black, B.H. Mitlak, 1999). После двухлетнего лечения ралоксифеном относительный риск развития вертебральных переломов у пациенток составил 0,56 от соответствующего показателя в группе плацебо, то есть уменьшился на 44%. Различий между группами в отношении возникновения новых непозвоночных переломов не было. Трехлетнее продолжение лечения ралоксифеном привело к снижению риска вертебральных переломов на 30-50%. Относительный риск возникновения новых переломов позвонков у женщин с остеопорозом и предшествующими переломами составлял 0,5 (95% ДИ: 0,3-0,7), а для пациенток без вертебральных переломов в анамнезе – 0,7 (95% ДИ: 0,6-0,9). Кроме того, отмечено достоверное увеличение МПКТ на 2-3% (2,6% в поясничном отделе позвоночника и 2,1% в шейке бедренной кости) в группе пациенток, принимавших ралоксифен, по сравнению с показателями в группе плацебо (B. Ettinger, D.M. Black, B.H. Mitlak, 1999).

Таким образом, в настоящее время установлено, что СЭРМ являются эффективными препаратами для профилактики и лечения остеопороза, рака МЖ и, возможно, сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе.

Кальцитонин (синоним тиреокальцитонин) – пептидный гормон, физиологическая функция которого состоит в регуляции обмена кальция и фосфора. Кальцитонин экскретируется преимущественно парафолликулярными клетками (С-клетками) щитовидной железы (Р.А. Красноперов и соавт., 1996; D.H. Copp, 1994). Последнее десятилетие изучения природы кальцитонина дало возможность получить этот гормон синтетическим путем и использовать его в качестве лекарственного средства. Он замедляет снижение МПКТ в скелете, в первую очередь в поясничном отделе позвоночника при остеопорозе, воздействует не только как лечебное, но и профилактическое средство (P.N. Sambrook, J. Jones, 1995; I. Arnala, J. Saastamoinen, E.M. Alhava, 1996; PROOF Study Group, C.H. Chesnut, S. Silverman et al., 2000).

Первичным местом влияния кальцитонина (его органом-мишенью) является КТ. Основной эффект кальцитонина проявляется гипокальциемией и гипофосфатемией, а его продукцию стимулирует гиперкальциемия. Биологическое действие гормона состоит в торможении

резорбтивных процессов в КТ. Гипокальциемический эффект, обусловленный способностью подавлять резорбцию КТ, проявляется лишь тогда, когда костная резорбция замедлена до уровня снижения выделения кальция из кости в кровь. Кальцитонин способствует репаративному формированию костей при переломах и ингибирует не только спонтанную костную резорбцию, но и остеолиз, который может стимулироваться ПТГ, витамином D и другими факторами (Н.Т. Старкова, 1996).

Антикатаболический эффект кальцитонина используется для лечения системных заболеваний скелета с активными процессами остеолиза (болезни Педжета, гиперпаратиреоза, метастаз злокачественных опухолей в кости). Кальцитонин также обладает выраженным анальгетическим эффектом, который напоминает действие опиоидных анальгетиков. Комбинированный анальгетический и антирезорбционный эффект кальцитонина чрезвычайно ценен при лечении клинически активной фазы остеопороза.

В клинической практике используют четыре препарата кальцитонина: лосося, угря, свиньи и человека. Гипокальциемический эффект кальцитонина лосося и угря в десятки раз превышает эффективность такового у человека или свиньи. Это объясняется неодинаковой чувствительностью кальцитониновых рецепторов (M. Azria et al., 1995). В настоящее время наиболее эффективным и популярным в мировой клинической практике является синтетический кальцитонин лосося, поступающий в аптечную сеть Украины в виде двух лекарственных форм: ампул для парентерального введения и аэрозоля для интраназального применения. Интерес к кальцитонину в профилактике и в лечении остеопороза существенно возрос после появления новой клинической формы для интраназального введения, биодоступность которой на 10-25%, а фармакологическая биоэквивалентность на 40% выше по сравнению с парентеральными формами (K. Overgaard et al., 1991).

Ряд авторов считают кальцитонин вторым по эффективности средством профилактики и лечения постменопаузального остеопороза при помощи проведения ЗГТ (В.С. Лукьянчиков, А.П. Калинин, 1997). Многочисленные исследования подтвердили его эффективность как в профилактике, так и в лечении установленного остеопороза. Препарат назначают ежедневно или через день парентерально по 50-100 МЕ, интраназально по 100-200 МЕ непрерывными или прерывистыми курсами (по 3-4 мес с такими же перерывами).

Проведен метаанализ рандомизированных клинических исследований, изучавших частоту возникновения вертебральных и других остеопоротических переломов (шейки бедра, предплечья) при лечении кальцитонином (J.A. Kanis, E.V. McCloskey, 1999). Относительный риск возникновения любого перелома для пациентов, получавших кальцитонин, по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат, составил 0,43. Эффект был очевидным как для вертебральных (0,45), так и невертебральных (0,34) переломов. Таким образом, лечение кальцитонином приводит к значительному уменьшению количества вертебральных и невертебральных переломов.

Подкожные или внутримышечные инъекции кальцитонина часто (25-50%) сопровождаются побочными эффектами: гиперемией, тошнотой, рвотой, головной болью, повышением артериального давления и эпигастральными спазмами (W. Horst-Sikorska et al., 1996). Частота побочных эффектов снижается при дальнейшем приеме препарата, достигая 10% (S.J. Wimalawansa, 1992). Различные исследования показали, что кальцитонин в аэрозольной форме для интраназального введения не только более удобен по сравнению с инъекционными формами, но и значительно лучше переносится больными – побочные эффекты встречаются достаточно редко и носят невыраженный характер.

Бисфосфонаты. Главное действие бисфосфонатов на скелет – замедление минерализации кости и хряща, а также ингибирование вызываемой остеокластами резорбции КТ. В случае этидроната ингибирование минерализации происходит в дозах, почти эквивалентных дозам, тормозящим резорбцию КТ (N.B. Watts et al., 1990; C. Vitte et al., 1990; S.T. Harris et al., 1994). Благодаря этой особенности, этидронат используется при гетеротопной кальцификации после хирургических вмешательств на бедре при параплегии. Замедление минерализации связывают с ингибированием роста кристаллов. Для алендроната доза, нарушающая минерализацию КТ, в 6000 раз выше эффективной антирезорбтивной дозы.

Действия различных бисфосфонатов на резорбцию кости существенно отличаются. Существуют также различия в их сравнительной активности с разными системами тестов. В перспективе клинического использования вызывают интерес новые бисфосфонаты с минимальным нежелательным эффектом на минерализацию и выраженным антирезорбтивным действием. В этом аспекте аминопроизводные проявляют значительную активность без увеличения влияния на минерализацию кости или изменения их сродства к гидроксиапатиту. Памидронат приблизительно в 100 раз мощнее этидроната в отношении предотвращения резорбции метафиза у крыс. Алендронат в 10 раз более мощный, чем памидронат. Имеется некоторая корреляция между активностью бисфосфонатов и длиной боковой цепочки. Однако удлинение боковой цепочки за счет более 4 атомов углерода приводит к уменьшению активности (например неридронат). Расширение антирезорбтивного действия может быть достигнуто добавлением боковых цепочек к аминогруппе (ибандронат) или циклической заменой, особенно содержащей азот (ризедронат).

В последние годы увеличился интерес к возможности использования бисфосфонатов в лечении остеопороза (J.E. Compston, 1994; G.A. Rodan, H. Fleisch, 1996; H. Fleisch, 1997). Все представители данной группы лекарственных препаратов способны существенно замедлять перестройку КТ. При этом препараты последних генераций оказывают существенное влияние на резорбцию КТ. Этидронат – наиболее изученный бисфосфонат. Непрерывная терапия постменопаузального остеопороза этидронатом впервые была применена 20 лет назад с результатом, который вызвал определенное недоумение: у больных развивалась остеомаляция и гиперфосфатемия (A. Heaney et al., 1997). Через десятилетия исследователи остановились на циклических режимах применения бисфосфонатов. Этидронат в таком режиме приема был одобрен для лечения остеопороза в нескольких странах, но не в США. Недавно проведенное многоцентровое исследование показало, что прерывистая циклическая терапия этидронатом (400 мг/сут в течение 2 нед, каждые

13 нед в сочетании с кальцием и витамином D) в течение четырех лет приводит к увеличению минеральной плотности КТ позвоночника и бедра (соответственно на 4 и 2% выше показателей в контрольной группе), но частота переломов увеличилась на протяжении третьего года исследования (D.W. Axelrod, S.L. Teitelbaum, 1994). Таким образом, вопрос о том, снижает ли этидронат риск возникновения вертебральных переломов при прерывистом циклическом режиме приема, все еще остается открытым (H. Fleish, 1999). В настоящее время исследователи сосредоточили свое внимание на новых бисфосфонатах, таких как алендронат, тилудронат, памидронат и ризедронат.

Ризедронат (3-пиридинил-2-гидрооксиэтилидин бисфосфонат) оказывает более быстрое и существенное влияние на КТ осевого скелета по сравнению с этидронатом (S.A. Khan et al., 1994; В.В. Поворознюк, 1999). Существенное влияние бисфосфонатов на скелет в первую очередь объясняется снижением скорости ремоделирования в трабекулярной кости осевого скелета. При этом влияние на компактную кость незначительно, что обусловлено более низким метаболизмом компактной КТ по сравнению с губчатой. Бисфосфонаты второго и третьего поколений не вызывают нарушений минерализации КТ или избыточного угнетения процессов костного ремоделирования. Они представляют собой высокоэффективные средства для лечения остеопороза, однако их способность предотвращать новые переломы до конца не изучена.

Алендронат натрия – аминобисфосфонат – действует как мощный специфический ингибитор остеокластиндуцированной резорбции кости и таким образом нормализует скорость перестройки кости, что позволяет относить его к патогенетическим антирезорбтивным средствам. В результате лечения алендронатом натрия формируется кость нормальной структуры, без нарушения минерализации. Присутствие P-C-P структуры определяет резистентность алендроната натрия к гидролизу и ограничивает его возможность проникать через клеточные мембраны, что объясняет низкую токсичность данного препарата. В экспериментальных исследованиях было показано, что это лекарственное средство избирательно концентрируется на поверхностях резорбции кости под присоединившимся остеокластом. В процессе резорбции, остеокласты могут потерять активность, что определяется отсутствием щеточной каймы (плазмолеммной оборки), характеризующей активную резорбцию кости, так как в этой области происходит выделение остеокластами лизосомальных ферментов (в том числе кислой фосфатазы и проколлагеназ) и кислоты. Следовательно, формирующиеся в процессе резорбции лакуны будут мелкими и менее определяемыми, что в дальнейшем приведет к установлению положительного баланса между формированием и резорбцией кости. Уменьшение количества резорбированной кости менее выражено, чем связанное с ним увеличение вновь сформированной нормальной кости, что приводит к приросту костной массы, повышению ее минеральной плотности при лечении алендронатом. Исследования последних лет показали, что длительное использование бисфосфонатов приводит к уменьшению частоты переломов у пациентов с остеопорозом.

Алендронат имеет достаточно широкое терапевтическое окно; он относительно безопасен и достаточно эффективен в предотвращении потери КТ у лиц с установленным остеопорозом. Алендронат обычно назначают в дозе 10 мг ежедневно, однако в связи с частыми побочными эффектами со стороны ЖКТ была предложена доза 70 мг один раз в неделю. Она оказалась такой же эффективной, как и доза в 10 мг в лечении постменопаузального остеопороза, а частота осложнений была значительно ниже (T. Schnitzer et al., 2000; N. Watts , 2001).

В проведенном недавно метаанализе (A. Cranney, G.Wells, A. Willan et al., 2002) сравнивали эффективность различных бисфосфонатов в снижении риска остеопоротических переломов (табл. 3).

Таблица 3. Эффект различных бисфосфонатов в снижении риска остеопоротических переломов

Терапевтический агент	Число исследований (пациентов)	RR (95 % CI)	p
Вертебральные переломы			
Алендронат	8 (9360)	0,52 (0,43-0,65)	<0,01
Ризедронат	5 (2640)	0,64 (0,54-0,77)	0,01
Этидронат	9 (1076)	0,63 (0,44-0,92)	0,02
Невертебральные переломы			
Алендронат	8 (8603)	0,87 0,73-1,02	0,09
Алендронат	6 (3723)	0,51 (0,38-0,69)	<0,01
Ризедронат	7 (12958)	0,73 (0,61-0,87)	<0,01
Этидронат	7 (867)	0,99 (0,69-1,42)	0,97

Интересными представляются исследования, изучающие аддитивный эффект бисфосфонатов и ЗГТ (S.J. Wimalawansa, 1998; R. Lindsay, F. Cosman, R.A. Lobo, 1999; H.G. Bone, S.L. Greenspan, C. McKeever et al., 2000; S. Palomba, Jr.F. Orio, A. Colao et al., 2002). Доказано, что комбинированное назначение препаратов ЗГТ и этидроната у женщин в постменопаузе в течение четырех лет приводит к более выраженному увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедре по сравнению с монотерапией каким-либо одним препаратом.

Препараты стронция. На сегодняшний день установлено, что некоторые элементы, в том числе и стронций (Sr) имеют химическое сродство к кальцию. Однако в предыдущие годы использование стронция в медицине не нашло широкого применения в связи с непониманием разницы между эффектами природного стабильного стронция и радиоактивного изотопа Sr 90, который образуется при ядерной реакции.

Стронций и кальций имеют одни и те же механизмы всасывания в стенки ЖКТ, хотя аффинитет выше для кальция, чем для стронция (P.J. Marie, P Ammann., G. Boivin, C. Rey, 2001). Активная кишечная абсорбция стронция опосредована действием витамина D и снижается при старении, применении хелатов, потреблении пищи, высоком содержании кальция и/или фосфатов в рационе питания. Поскольку стронций является элементом, химически и физически сродным с кальцием, он обладает способностью накапливаться в скелете в той же степени, что и кальций. Распределение стронция в скелете пропорционально его уровню в плазме, при этом его эффект является дозозависимым (G. Boivin, P. Deloffre, B. Penrat et al., 1996). Содержание стронция в кости зависит от длительности

экспозиции, пола и локализации в скелете. Преимущественно стронций инкорпорируется в трабекулярную кость (S.G. Dahl, P. Allain, P.J. Marie et al., 2001) в основном в виде кристаллов апатита (R.Z. LeGeros, 1990). Кристаллы, содержащие стронций, являются более стабильными и имеют более правильные формы. (P. J. Marie, P. Ammann, G. Boivin, C. Rey, 2001).

В настоящее время установлена антирезорбтивная активность препаратов стронция и его анаболический эффект на кость, в связи с чем в последние годы все больше внимания уделяется применению данных препаратов для профилактики и лечения остеопороза.

Высокие дозы стронция могут вызывать скелетные аномалии, в том числе индуцировать развитие рахита, дефектов минерализации и нарушений минерального состава кости, особенно у животных с низким уровнем кальция в рационе питания (T. Morohashi, T. Sano, S. Yamada, 1994; P.J. Marie, P. Ammann, G. Boivin, C. Rey, 2001).

Во многочисленных экспериментальных исследованиях на здоровых животных показано, что стронций в низких дозах снижает интенсивность костной резорбции (J. Buehler, P. Chappuis, J.L. Saffar et al., 2001) и способствует формированию КТ, в результате чего увеличивается костная масса. Доказано, что введение солей стронция в низких дозах здоровым животным стимулирует увеличение объема трабекулярной кости (без изменения минерального состава КТ) эндостальное (M.D. Grynpas, E. Hamilton, R. Cheung et al., 1996) и периостальное костеобразование (P. Ammann, R. Rizzoli, P. Deloffre et al., 1995), при этом полученные данные свидетельствовали о прямом эффекте стронция на формирование КТ.

При изучении влияния различных солей стронция у лиц с остеопорозом было установлено, что стронция лактат усиливает у них задержку кальция в скелете, улучшает процессы минерализации в позвонках большинства женщин в постменопаузе, а введение стронция в виде карбоната в дозах 6,8-8,0 ммоль/сут в течение 6 мес у пациентов с остеопорозом стимулирует эндостальное костное формирование, увеличивает поверхность активных остеобластов и соответственно формирование костного матрикса при отсутствии влияния на минерализацию. Многочисленные обзорные и рандомизированные исследования доказали эффективность стронция ранелата в дозе 5,9 ммоль/сут (0,1 мг/кг/сут для пациента весом 60 кг) в лечении постменопаузального остеопороза (P.J. Meunier, D.O. Slosman, P.D. Delmas et al., 1996; P.J. Meunier, D.O. Slosman, P.D. Delmas et al., 1997; J.Y. Reginster, C. Roux, I. Juspin et al., 1998; J.Y. Reginster, C. Roux, Y. Tsouderos, I. Juspin 1998).

Установлено дозозависимое повышение МПКТ у женщин, получавших стронция ранелат, с 1,4% в группе принимавших 0,5 г/сут препарата до 3,0% в группе пациенток, получавших 2 г/сут стронция, что было достоверно выше по сравнению с группой плацебо ($p<0,01$). Повышение МПКТ сопровождалось достоверными изменениями маркеров костного ремоделирования (повышение активности костной фракции щелочной фосфатазы и снижение экскреции N-телопептида). Кроме того, отмечено достоверное уменьшение количества пациенток с новыми вертебральными переломами через 2 года терапии стронцием в дозе 2 г/сут (относительный риск = 0,56 (0,35-0,89) 95% ДИ). В проведенных исследованиях отмечается хорошая переносимость препарата (P.J. Meunier, D.O. Slosman, P.D. Delmas, 2002; J.Y. Reginster, P.J. Meunier, 2003).

У больных, получавших стронция ранелат в течение трех лет, выявлено повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 12,7%, в шейке бедренной кости на 7,2% и на всем бедре на 8,6% ($p<0,001$) по сравнению с исходными показателями, соответственно разница с группой плацебо и леченной группой за три года составила: для поясничного отдела позвоночника 14,4% ($p<0.001$), шейки бедренной кости 8,3% ($p<0,001$), всей бедренной кости (total hip) – 9,8%. Прочность кости увеличивалась прямо пропорционально МПКТ (P.J. Meunier, C. Roux, E. Seeman et. at., 2004).

За время трехлетнего наблюдения комплайентность терапии составила 83% в группе женщин, получавших стронция ранелат, и 85% в группе плацебо, а уровень побочных эффектов был соизмерим в обеих группах. Наиболее частым из них была диарея, однако этот побочный эффект исчезал после первых 3 мес лечения. Несколько ниже был уровень выявления гастритов в группе лиц, получавших стронция ранелат 3,6 и 5,5% ($p=0,07$) (Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et. at., 2004).

Выявленное снижение возникновения относительного риска новых вертебральных переломов, полученное в исследовании SOTI (The Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention), соизмеримо с подобным риском при лечении другими антиостеопоротическими средствами (табл. 4), а методы оценки, используемые в этих исследованиях, – подобны, что позволяет их сравнивать. Кроме того, важно отметить, что стронция ранелат снижает не только риск новых вертебральных деформаций, но и риск множественных вертебральных и симптоматических переломов.

Таким образом, в настоящее время установлено, что стронция ранелат является эффективным антиостеопоротическим средством, которое повышает минеральную плотность КТ у здоровых женщин и пациенток с остеопорозом, улучшая уровень маркеров костного ремоделирования и снижая риск как вертебральных, так и невертебральных переломов.

Таблица 4. Относительный риск возникновения новых вертебральных переломов у пациенток, принимавших различные антиостеопоротические препараты

Терапевтический агент	Относительный риск, %
Стронция ранелат (1 год)	49
Стронция ранелат (3 года)	41
Алендронат	47
Ризедронат	49
Ралоксифен (3 года)	30-50
Паратиреоидный гормон (21 мес)	65

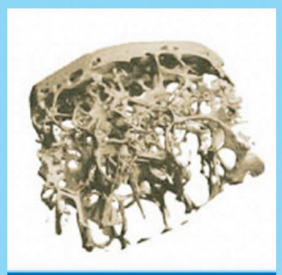
На основании данных литературы и собственных исследований, с учетом демографических тенденций, можно предположить, что остеопороз с его дорогостоящими технологиями лечения и реабилитации переломов будет занимать по финансовым затратам одно из ведущих мест в бюджете здравоохранения. Своевременная профилактика и лечение этого заболевания являются необходимыми и позволят снизить показатели смертности, а также улучшить качество жизни пациентов старших возрастных групп.

Кальцитонин

Миакальцик®



Достоверное улучшение показателей качества кости[1]



До лечения



После лечения препаратом Миакальцик

Опубликовано с разрешения Charles H Chesnut III

Информация для врачей
Перед назначением внимательно прочитать инструкцию

Рег.свид. Миакальцик назальный спрей UA/1609/02/01
Миакальцик ампулы UA/1609/01/01

Reference:
1. Charles H. Chesnut III et al. Effects of Salmon Calcitonin on Trabecular Microarchitecture as Determined by Magnetic Resonance Imaging: Results From the QUEST Study JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH – Volume 20, Number 9, 2005 – Published online on April 27, 2005; doi: 10.1359/JBMR.050411

2. Lyritis G.P. et al. Bone 2002; 30 (5 suppl.): 7

3. Инструкция по медицинскому применению препарата.

Кальцитонин

Миакальцик®

Базисная терапия остеопороза

- доказанная эффективность при всех видах остеопороза[1,2,3];
- дополнительный обезболивающий эффект[3];
- удобная форма выпуска (спрей)[3].



0238 Ukr - 03.09.2007

Новартис Фарма Сервисез АГ
Киев 02098, ул. Березняковская, 29.
Тел.: (044) 490 53 38; факс: (044) 490 53 39

NOVARTIS

Гендерна кардіологія. Проекція на аритмії у жінок



О.М. Барна, д.м.н. доцент Центру здоров'я жінки
Дорожної клінічної лікарні № 2, м. Київ

В останні роки завдяки стрімкому розвитку медичної науки клінічна практика зазнала суттєвих змін. З одного боку, внаслідок прискореного поступу доказової медицини, швидко зростає кількість різних міжнародних і вітчизняних медичних керівництв для лікарів, що, у свою чергу, сприяє стандартизації медицини і дозволяє застрахувати лікаря від помилкових кроків у діагностиці та лікуванні, а пацієнта – позбавити негативних наслідків таких невдалих дій. З іншого боку, на основі стандартів лікування, у яких просто неможливо передбачити все розмаїття складних клінічних ситуацій, не завжди можна знайти відповіді на ті чи інші запитання щодо конкретного пацієнта; у певній мірі може бути втрачений індивідуальний підхід до хворого. Тому логічно, що індивідуалізовані підходи до пацієнтів стають все частіше необхідністю, а в останніх європейських та світових керівництвах окремими підрозділами виділені спеціальні лікувальні та діагностичні підходи в особливих групах пацієнтів – дітей, підлітків, осіб старшого віку, жінок при наявності тієї чи іншої супутньої патології.

У даний час особливо активно обговорюються статеві особливості, відмінності різних захворювань, що стало основою для формування гендерних (статевих) підходів до лікування. Особливого розвитку набула **гендерна кардіологія**, адже відмінності у факторах ризику, клінічних проявах, діагностичних та лікувальних підходах у чоловіків і жінок найбільше виражені саме при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ).

Виходячи з важливості вказаної проблеми, Європейське кардіологічне товариство (ЄКТ) на своїй весняній сесії 2005 р. запропонувало нову ініціативу – «Жінки і серце» (Women and Heart), що акцентує увагу медичних працівників на зростанні ССЗ у жінок і сприяє кращому виявленню та лікуванню цих захворювань.

Головною метою програми «Жінки і серце» є:

- підвищення настороженості щодо ССЗ у жінок;
- краще розуміння факторів ризику у пацієнток;
- удосконалення лікування цих хворих;
- збільшення кількості осіб жіночої статі у клінічних дослідженнях;
- аналіз результатів досліджень ЄКТ у жінок і чоловіків із ССЗ для порівняння даних.

ССЗ є головною причиною смертності як у чоловіків, так і у жінок, а ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт «убивають» більше людей, ніж усі локалізації раку, хоча у жінок більшою небезпекою вважають рак молочної залози.

Дебют, розвиток і результати ССЗ у жінок мають певні відмінності від відповідних проявів у чоловіків:

- в осіб жіночої статі ці хвороби виникають щонайменше на 10 років пізніше, ніж у чоловіків. Пізніший початок захворювання пов'язаний з дією естрогенів, що виконують протективну роль до початку менопаузи, однак у період менопаузи ризик розвитку ССЗ значно підвищується;
- симптоми у жінок часто менш виражені та менш специфічні. У багатьох пацієнток розвиток ССЗ більш поступовий, супроводжується зростаючою втомою, рідше розвивається раптовий інтенсивний біль у грудній клітці, а також спостерігається більший ризик смерті від повторних подій та розвитку серцевої недостатності;
- головною проблемою є не лише різниця у перебігу хвороб, а й різниця у відповіді на лікування цієї патології;
- брак кількості клінічних досліджень, метааналізів ССЗ у жінок впливає на недостатню діагностику та лікування цих хвороб. Саме тому ініціатива «Жінки і серце» може значно покращити стан цієї проблеми.

Особливо чіткі гендерні відмінності передусім мають місце при ІХС, зокрема стосовно порушень ритму і провідності. Відомо, що приблизно у 70% випадків смерть від ІХС настає раптово. У 16% випадків ІХС буває першим проявом раптової серцевої смерті (РСС). Протягом першого року після інфаркту міокарда (ІМ) помирає близько 10% хворих, з них понад половину – раптово, внаслідок стійких шлуночкових порушень ритму – шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків.

Існує декілька базових **електрофізіологічних відмінностей** між чоловіками та жінками. Так, у жінок спостерігається більша частота серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою, ніж в осіб чоловічої статі, що в деякій мірі пояснюється вищою максимальною здатністю чоловіків виконувати фізичні навантаження. Більше того, у жінок інтервали QT є більш тривалими (у середньому на 10-20 мс). Вищевказана відмінність не виявляється у дитинстві.

У період статевого дозрівання інтервали QT зменшуються у юнаків, у той же час залишаються такими ж самими у дівчат, і це наводить на думку про те, що статеві гормони відповідають за цю відмінність. Така різниця тривалості інтервалу QT зберігається протягом усього дорослого життя і є важливою у розвитку синдрому подовженого QT при використанні деяких медичних препаратів, включаючи протиаритмічні засоби.

Добре відомо, що найбільш суттєвою відмінністю у жінок порівняно до чоловіків є **підвищений ризик проаритмій**, викликаних лікарськими засобами, які можуть подовжувати інтервал QT. Тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsades de pointes) є поліморфною шлуночковою тахікардією, що виникає при наявності подовженого інтервалу QT. В одному із досліджень, де вивчали поширеність torsades de pointes внаслідок прийому антиаритмічних препаратів, у жінок відмічено близько 70% всіх випадків даної аритмії, хоча на жіночу популяцію випадало лише 44% призначень цих лікарських засобів. Базою для таких відмінностей може слугувати деякий вплив статевих гормонів на потоки іонів по певних каналах.

Основними **антиаритмічними лікарськими засобами**, що спричиняють подовження тривалості інтервалу QT, є препарати антиаритміків IA класу (хінідин, прокаїнамід, дизопірамід), а також III класу (соталол, ібутилід, дофетилід і зі значно меншою вираженістю – аміодарон). Учені вважають, що саме аміодарон має переваги перед іншими антиаритмічними засобами як препарат вибору у жінок.

Водночас препарати IC класу (флекаїнід, пропафенон) не викликають збільшення інтервалу QT, а тому не сприяють виникненню torsades de pointes. Практичною проекцією таких відмінностей щодо проаритмічних впливів у статевому аспекті повинна бути більш пильна увага лікарів (можливо, більш обгрунтована госпіталізація жінок) до початку лікування. Окрім того, статеві відмінності слід ураховувати при виборі антиаритмічного препарату для відновлення ритму, особливо при подовженому інтервалі QT. Дані численних досліджень наводять на думку про існування гормонального механізму, що містить експресію серцевих іонних каналів як основу статевих відмінностей у величині ризику. Практична цінність стосовно використання вищевказаних антиаритмічних препаратів полягає у вирішенні питання госпіталізації задля лікування цими препаратами. Внаслідок підвищеного ризику виникнення ССЗ у жінок, стать пацієнта повинна вважатись одним із чинників, який необхідно враховувати при вирішенні питання доцільності госпіталізації пацієнта. Окрім рекомендацій щодо вибору препарату, необхідно брати до уваги тип і вираженість структурних змін серця, що лежать в основі аритмії а також сам тип аритмії.

Існують цікаві дані щодо гендерних відмінностей клінічної фармакології **β-адреноблокаторів** – важливого класу препаратів, що використовуються для лікування порушень ритму.

Дослідженнями встановлено, що під впливом ендогенних естрогенів спостерігається зменшена реакція симпатичної нервової системи серця на дію катехоламінів. Специфічні гендерні відмінності фармакокінетичних властивостей кардіоселективних та неселективних β-адреноблокаторів обговорюються з того часу, як було встановлено, що статеві гормони можуть впливати на регуляцію β-адренергічних рецепторів серця та судин. Так, селективний β-адреноблокатор – метопролол – первинно метаболізується за допомогою ензиму CYP2D6. Існують докази того, що у чоловіків спостерігається вища активність даного ферменту і відповідно більш прискорений кліренс метопрололу. В осіб жіночої статі, навпаки, виявляється значно нижчий периферичний об'єм розподілення метопрололу. Як наслідок, у жінок спостерігається значно вищий рівень метопрололу у плазмі крові – максимальна концентрація може бути майже на 100% вищою порівняно з чоловіками. Крім того, у пацієнток експозиція до метопрололу збільшується під час прийому оральних контрацептивів. Для неселективного β-адреноблокатора – пропранололу – концентрація препарату у плазмі крові у жінок приблизно на 80% є вищою, ніж у чоловіків.

У цілому відмічено, що в осіб жіночої статі під час терапії у крові виявляється вища концентрація β-адреноблокаторів, особливо неселективних, а відповідно до цього – більш виражене зменшення ЧСС та систолічного артеріального тиску, ніж у чоловіків. При застосуванні вказаних β-адреноблокаторів у жінок спостерігається менше підвищення ЧСС під впливом фізичного навантаження.

Щодо ефективності β-адреноблокаторів (цей факт базується на метааналізі чотирьох великих клінічних досліджень по вивченню метопрололу для вторинної профілактики гострих коронарних подій) у запобіганні гострим коронарним подіям, то відсутні дані, що вказують на їхню різну ефективність в осіб чоловічої та жіночої статі.

Як показує аналіз, основними клінічними дослідженнями терапії β-адреноблокаторами після ІМ для вторинної профілактики виявлено суперечливі дані стосовно специфічних гендерних відмінностей. Однак ці дослідження не включали достатньої кількості жінок, і це не дає змоги вважати отримані результати статистично значущими. Проведений метааналіз п'яти рандомізованих клінічних досліджень із загальною чисельністю понад 5000 пацієнтів (жінки становили 1/5 частину) для дослідження впливу метопрололу на рівень смертності після ІМ свідчить про зменшення числа випадків кардіоваскулярної смерті в однаковій мірі як у жінок, так і у чоловіків.

Останніми дослідженнями важливості терапії β-адреноблокаторами при серцевій недостатності (СН) підтверджено припущення про те, що при цьому стані β-адреноблокатори більш ефективні в осіб чоловічої статі, ніж у жінок. Однак слід мати на увазі той факт, що ці дослідження також включали значно меншу кількість жінок, ніж чоловіків.

Як у дослідженні MERIT-HF (Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure, 2000), так і у дослідженні COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival, 2001), при аналізі підгрупи жінок зменшення смертності не було статистично значущим. Тільки при проведенні post-hoc аналізу дослідження CIBIS II (Cardiac Insufficiency BIsoprolol Study II, 1999) було встановлено, що прогностичні переваги прийому високоселективного β-адреноблокатора Бісопрололу для жінок були значущими і навіть вищими, ніж у чоловіків.

У цілому ж результати використання β-адреноблокаторів при СН у жінок виглядають менш сприятливими, ніж у чоловіків. Це можна пояснити як і меншою часткою жінок у вказаних дослідженнях, так і тим, що вони були старші за віком і загальний стан здоров'я у них гірший (більша кількість супутніх захворювань) порівняно з відповідною когортою чоловіків. Після того як результати вказаних основних досліджень використання β-адреноблокаторів при СН були включені до метааналізу (>8900 пацієнтів жіночої статі), результати виявили значуще зменшення рівня смертності у жінок.

Суправентрикулярні (СВ) порушення ритму

Проблема СВ порушень ритму посідає особливе місце у сучасній кардіології. Причиною уваги експертів до цієї проблеми стали як збільшення частоти цих порушень, так і статеві відмінності. Так, за даними холтерівського моніторування електрокардіограми (ЕКГ), вони удвічі частіше виявляються у жінок із ІХС, ніж у чоловіків. Два найбільш відомих типи СВ тахікардій, що виникають за механізмом re-entry, мають різний рівень поширеності у пацієнтів чоловічої та жіночої статі. Наприклад, атріовентрикулярна вузлова тахікардія, що виникає за механізмом re-entry, більш розповсюджена у жінок, ніж у чоловіків (співвідношення 2:1), у той час як протилежне відмічається при синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта. Відомо, що більший гормональний вплив спостерігається при виникненні СВ аритмій, аніж шлуночкових аритмій. Зокрема, відомі факти появи СВ аритмій у пацієнток у залежності від менструального циклу, із більшою частотою виникнення пароксизмів протягом лютеїнізуючої фази. Крім того, у вагітних також відзначають збільшення частоти СВ аритмій. Очевидно, певну роль у виникненні більшої частоти СВ аритмій у жінок з ІХС також можуть відігравати дисгормональні порушення, пов'язані із дефіцитом статевих гормонів.

Фібриляція передсердь (ФП)

ФП у клінічній практиці є найбільш поширеною формою постійної аритмії. У чоловіків ФП розвивається у 1,5 разу частіше, ніж у жінок. Незважаючи на це, жінки становлять трохи більше половини абсолютного числа пацієнтів з ФП, що пояснюється більшою тривалістю їхнього життя. Фремінгемським дослідженням серця (Framingham Heart Study) доведено, що ФП у чоловіків збільшує ймовірність наявності в анамнезі ІХС та ІМ. Щоправда, у жінок з ФП в анамнезі спостерігалась більша ймовірність застійної СН та вад клапанів серця. Поза цими епідеміологічними факторами, пацієнтки з ФП мали вищий рівень смертності, ніж чоловіки. Існують також деякі важливі відмінності у клінічному перебігу ФП між представниками різної статі. Наприклад, жінки, як доведено результатами наших досліджень, мали вищу ЧСС на початку цього захворювання порівняно з чоловіками (123±35/хв проти 115±20/хв, p=0,02), середня тривалість епізоду була також практично удвічі більшою в осіб жіночої статі (90 хв проти 50). Крім того, у жінок спостерігались більші труднощі у підтриманні синусового ритму після електричної або медикаментозної кардіоверсії, а також дещо вищий ризик виникнення емболічного інсульту порівняно з чоловіками. Такі дані пояснюють необхідність проведення більш агресивного лікування ФП, зокрема антикоагулянтної терапії, у жінок.

Для з'ясування деяких моментів цієї проблеми ми порівняли доступні показники коагулограми у статевому аспекті. За проведеним аналізом, у жінок порівняно з чоловіками виявився вищим рівень протромбінового індексу (відповідно 103 та 96%), концентрація фібриногену – 4,7 проти 3,6 г/л відповідно, що дає змогу у певній мірі обгрунтовувати необхідність більш активної антикоагулянтної терапії у жінок.

Однак безпечне проведення антикоагулянтної терапії варфарином для жінки з ФП, старшої за віком від чоловіка з таким же самим типом аритмії, у деякій мірі є більш обтяжливим. До того ж, з огляду на те, що проаритмії внаслідок прийому антиаритмічних препаратів є більш поширеними у хворих жіночої статі, збільшується загальний ризик, пов'язаний з лікуванням у них ФП.

При проведенні електричної або медикаментозної дефібриляції частота встановлення синусового ритму була достовірно нижчою у жінок, ніж у чоловіків (67 і 86% відповідно). Менша частота відновлення ритму при більшій проаритмічній активності деяких антиаритмічних засобів зумовлює більш складне відновлення синусового ритму у жінок з ФП, ніж у чоловіків.

Раптова коронарна смерть (РКС)

Найбільш грізним ускладненням ССЗ є РКС. Ця медична проблема також має істотні статеві відмінності. Так, поширеність РКС у хворих жіночої статі наполовину менша порівняно з чоловіками. Крім того, жінки відстають від чоловіків на 10-20 років у поширеності РКС. Спостерігаються статеві відмінності щодо типу та вираженості захворювання серця серед тих пацієнтів, що вижили після перенесеної позагоспітальної зупинки серця. Наприклад, у жінок значно рідше, ніж у чоловіків, мала місце ІХС (45 проти 80%) як причина розвитку РКС [2]. Пацієнткам, які виживають після загрозливої для життя шлуночкової аритмії, властиві вища середня фракція викиду, а також менші структурні зміни з боку серця. З огляду на цю відмінність, стратифікація ризику та первинна профілактика РКС є більш обтяжливою у жінок. Оскільки більшість пацієнтів не виживають після зупинки серця, ця відмінність відіграє важливу роль у спробах зниження поширеності РКС у жінок.

Прогнозування перебігу порушень ритму

Однією з необхідних умов для виникнення прогностично небезпечних аритмій визнається наявність структурної патології серця, що під впливом певних тригерних і модулюючих факторів стає електрично нестабільним. Незважаючи на значні зусилля, спрямовані на вивчення і розробку своєчасного прогнозування електричної нестабільності міокарда, встановити ступінь ризику РСС у кожного конкретного пацієнта з ІХС на сьогодні важко, і як вказувалось вище, особливо утрудненою є стратифікація ризику аритмій у жінок. Протягом останніх років все активніше ведеться вивчення діагностичних можливостей методу реєстрації пізніх потенціалів шлуночків (ППШ), зокрема у пацієнтів з ІХС. ППШ являють собою низькоамплітудні високочастотні сигнали у кінці комплексу QRS, що поширюються і на сегмент ST, відображаючи сповільнену фрагментовану активність шлуночків.

Бісопролол ГЕКСАЛ®

10 мг
5 мг

Доступне та ефективне лікування:

- Артеріальної гіпертензії
- Ішемічної хвороби серця
- Хронічної серцевої недостатності

Про переваги Бісопрололу для жінок читайте на сторінці 15

тільки 1 раз на добу



від компанії SANDOZ

Реєстраційне посвідчення № UA/4401/01/01, UA/4401/01/02

Власні результати та їх обговорення

Вивчення можливостей сигнал-усередненої ЕКГ (СУ-ЕКГ) у поєднанні з даними холтерівського моніторування ЕКГ, навантажувальних тестів становить певний практичний інтерес для з'ясування взаємозв'язку структурних і функціональних порушень, що лежать в основі моделі розвитку загрозливих для життя аритмій.

Ми провели дослідження кількісних показників СУ-ЕКГ при загостренні ІХС і стабілізації стану із паралельним вивченням і співставленням холтерівського моніторування ЕКГ та динаміки ППШ як можливого методу контролю ефективності лікування, що проводилось у хворих зі стабільною стенокардією, для більш точного визначення прогнозу захворювання і виділення групи пацієнтів з підвищеним ризиком РСС.

Для з'ясування прогностичної ролі визначення ППШ у статевому аспекті нами проаналізовано дані ЕКГ високого підсилення і СУ- ЕКГ у пацієнтів зі стабільними формами ІХС.

Використовуючи загальноприйняті критерії, ППШ зареєстрували у 56 із 138 (40%) учасників дослідження (70 чоловіків і 68 жінок), які знаходились під спостереженням. При цьому частота реєстрації ППШ у жінок була дещо нижчою, ніж у пацієнтів чоловічої статі (36 і 45% відповідно, $p < 0,05$).

Негомогенністю електрофізіологічних властивостей тканин міокарда внаслідок нерівномірних функціональних змін кардіоміоцитів, на думку ряду авторів, можна пояснити появу сповільненої фрагментованої активності у пацієнтів зі стабільною стенокардією без ІМ в анамнезі, при якій спостерігається хронічна ішемія. Разом з тим для цієї форми ІХС характерні періоди загострення в анамнезі (особливо при тривалому перебігу ІХС), на фоні яких можливе виникнення мікровогнищ некрозу і фіброзу у міокарді. Саме у таких випадках, у результаті порушення природної орієнтації міокардіальних волокон, спостерігається поява сповільненої шлуночкової деполяризації.

У нашому дослідженні порушення ритму діагностовані у 94 пацієнтів (68%), з них шлуночкові порушення ритму – у 76 (55%). У 39 випадках мали місце складні форми шлуночкової екстрасистолії, у 37 хворих шлуночкову екстрасистолію віднесено до I градації за класифікацією B. Lown. При цьому статистично достовірних відмінностей у частоті вказаних шлуночкових порушень ритму залежно від статі нами не виявлено.

Зазначимо, що особливо цікавим було встановлення залежності між наявністю ППШ і реєстрацією злоякісних аритмій, а на основі цього – можливості прогнозування небезпечних для життя порушень ритму за допомогою усереднення сигналу ЕКГ.

У групі пацієнтів з ППШ ми достовірно частіше реєстрували складні форми шлуночкових порушень ритму порівняно з групою хворих без ППШ (відповідно 72 і 9% випадків). Установлено тісний корелятивний зв'язок між наявністю ППШ та реєстрацією складних шлуночкових порушень ритму, причому ступінь кореляції був вищим у чоловіків.

У 9% хворих зі сповільненою фрагментованою активністю у термінальній частині QRS комплексу не виявлено порушень ритму, у 4% – спостерігалася шлуночкова екстрасистолія I градації. В осіб з нормальними параметрами СУ-ЕКГ відповідні показники зустрічались значно частіше (відповідно 20 і 25%). При цьому у п'яти жінок зі шлуночковими екстрасистолами високих градацій за класифікацією B. Lown і в однієї – з короткочасними пробіжками ШТ нами не були виявлені ППШ.

Більш детальний аналіз СУ-ЕКГ у пацієнток зі шлуночковими екстрасистоліями високих градацій при відсутності ППШ дав можливість установити, що параметри СУ-ЕКГ у них були такими: LAS40>38 мс у 3 осіб, RMS40<20 microV у 3 хворих. Щодо тривалості фільтрованого комплексу QRS, то його величина була меншою за 114 мс у всіх обстежених (108; 110; 113; 105; 107 і 108 мс).

Таким чином, нами встановлена нижча прогностична значимість СУ-ЕКГ у плані прогнозування шлуночкових аритмій у жінок зі стабільними формами ІХС порівняно до чоловіків.

Подібні дані наводились й іншими авторами. Так, було доведено, що у пацієнтів зі встановленою ІХС стратифікацію ризику важче проводити у групі хворих жіночої статі, оскільки у них при електрофізіологічному обстеженні шлуночкові тахіаритмії індукуються значно рідше, ніж у чоловіків. Відповідно ця особливість утруднює ідентифікацію кандидатів на імплантацію кардіовертер-дефібриляторів у хворих на ІХС жіночої статі.

Разом з тим у літературі є дані про те, що у жінок з ІМ як критерії ППШ доцільно використовувати дещо інші параметри, ніж у чоловіків, а саме:

HF QRS-Dauer>104 мс, RMS (40 мс) < 20 uV, LAH Fd (40 uV) > 38 мс (два із трьох критеріїв).

Критерії виявлення ППШ для чоловіків різняться лише за одним показником – HF QRS-Dauer>114 мс.

Виходячи з отриманих нами даних, слід зауважити, що такий критерій варто рекомендувати і пацієнтам жіночої статі зі стабільними формами ІХС. Проводячи аналіз взаємозв'язку виявлення ППШ за коригованим (як описано вище) критерієм HF QRS, у всіх указаних 6 пацієнток зі складними шлуночковими порушеннями ритму виявлено ППШ. Крім того, підвищився ступінь як позитивних, так і негативних корелятивних зв'язків між ППШ і складними розладами ритму. Таким чином, використання коригованого за статтю критерію виявлення ППШ дозволяє підвищити прогностичну цінність даного методу для прогнозування життєво небезпечних порушень ритму у жінок зі стабільними формами ІХС. Зважаючи на те, що стратифікація пацієнток із тяжкими шлуночковими порушеннями ритму є особливо утрудненою, використання методу СУ-ЕКГ зі статево-коригованими критеріями може бути особливо цінним у даному напрямку.

Отже, існують важливі статеві відмінності в електрофізіологічних механізмах, проявах, клінічному перебігу, відповіді на лікування та прогнозуванні аритмій серця. Це має важливі наслідки для прогнозування, діагностики та лікування аритмій у жінок у порівнянні з чоловіками з метою покращання показників виживання та якості життя.

Гормональные аспекты невынашивания беременности

(По материалам Международной конференции «Невынашивание беременности — новое понимание старых проблем»)

В.М. Сидельникова, д.м.н., профессор, руководитель отделения терапии и профилактики невынашивания беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН РФ

Самопроизвольный выкидыш, заканчивающийся гибелью плода в различные сроки беременности, является одной из наиболее сложных проблем гинекологии. Если самопроизвольное прерывание беременности повторяется три раза подряд, говорят о привычном невынашивании беременности. Следует отметить, что большинство исследователей, в настоящее время занимающихся проблемой привычной потери беременности, сходятся во мнении, что женщин с двумя однотипными выкидышами в анамнезе уже можно отнести к группе привычного невынашивания, так как частота потери третьей беременности у них практически не отличается от частоты потери четвертой и последующих. Такие пациентки обязательно должны быть тщательно обследованы вне беременности.

Причины привычного невынашивания беременности

Этиология невынашивания чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов.

Причины привычного невынашивания беременности:

- генетические нарушения, которые наследуются от родителей или возникают внутриутробно (чаще это транслокации или инверсии родительских хромосом);
- эндокринные нарушения: неполноценная лютеиновая фаза (НЛФ) любого генеза, а также сахарный диабет 1-го и 2-го типов, гиперандрогения, заболевания щитовидной железы и другие эндокринные нарушения, которые приводят к формированию НЛФ;
- инфекционные причины, чаще обусловливающие прерывание беременности на более поздних сроках;
- иммунологические факторы (аутоиммунные и аллоиммунные);
- тромбофилические нарушения (врожденные и приобретенные, тесно связанные с аутоиммунными нарушениями);
- патология матки (пороки развития, внутриматочные синехии, истмико-цервикальная недостаточность, миома, аденомиоз);
- привычное невынашивание невыясненного генеза.

Часто у женщин с привычным невынашиванием беременности наблюдается несколько 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 на сроке до 5-6 нед чаще всего обусловлено генетическими и иммунологическими нарушениями.

Прерывание беременности на сроке 7-9 нед в основном связано с гормональными нарушениями:

- НЛФ любого генеза;
- гиперандрогенией (надпочечниковой, яичниковой, смешанной);
- сенсибилизацией к собственным гормонам (наличием антител к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) и эндогенному прогестерону). По нашим данным, около 10% женщин с привычной потерей беременности имеют аутоантитела к эндогенному прогестерону. Следовательно, назначение больным этой категории прогестерона не будет способствовать сохранению беременности, поэтому целесообразно применение аналогов прогестерона, в частности дидрогестерона.

Прерывание беременности на сроке 10-16 нед чаще обусловлено аутоиммунными нарушениями (в т.ч. антифосфолипидным синдромом) или тромбофилическими нарушениями другого генеза (наследственной тромбофилией, избытком гомоцистеина и др.).

За прерывание беременности после 16 нед чаще ответственны такие патологические процессы, как:

- инфекционные заболевания;
- истмико-цервикальная недостаточность;
- тромбофилические нарушения.

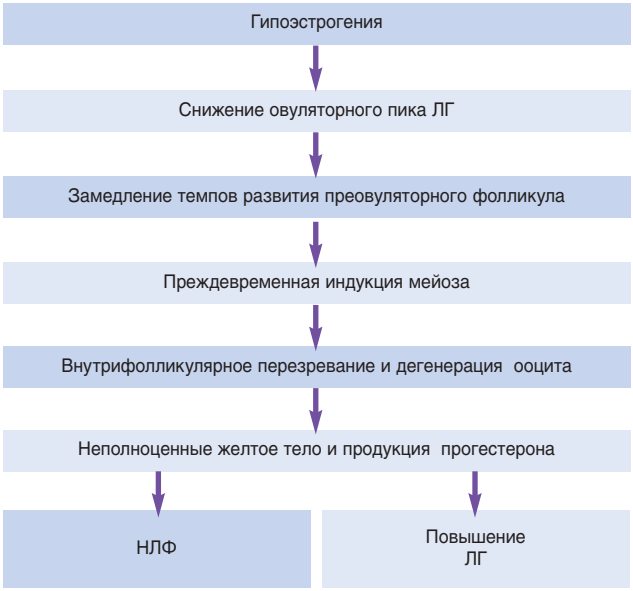
Гормональные нарушения и невынашивание беременности

Особого внимания заслуживает рассмотрение собственно гормональных аспектов привычного невынашивания беременности.

Одним из главных факторов невынашивания является НЛФ. Причины развития этой патологии могут быть разные, что и обусловливает дифференцированный подход к лечению.

Наиболее частой причиной формирования НЛФ у женщин с привычным невынашиванием является гиперсекреция лютеинизирующего (ЛГ) и гипосекреция фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в первую фазу менструального цикла (МЦ) и гипоэстрогения на этапе

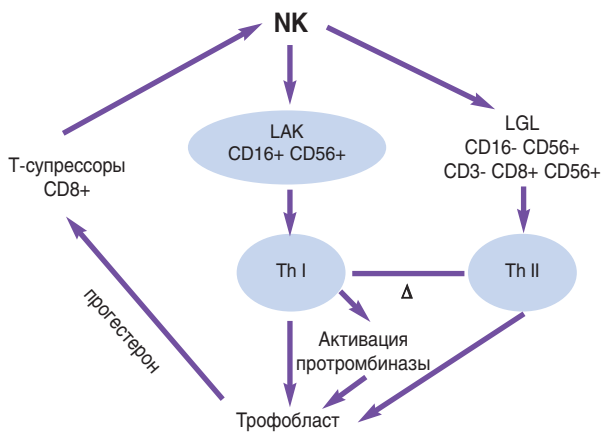
Схема 1. Патогенез НЛФ при гипосекреции ФСГ



доминантного фолликула (схема 1). В результате этого происходит неполноценное развитие фолликула, преждевременная индукция мейоза, внутрифолликулярное перезревание и дегенерация ооцита. В такой ситуации беременность может наступить, однако из-за недостаточного развития гранулезной ткани развивается неполноценный фолликул, а в дальнейшем – неполноценное желтое тело и сниженная продукция прогестерона. По механизму обратной связи повышается уровень ЛГ и снижается уровень ФСГ, что усугубляет имеющуюся гипоэстрогению, и формируется, либо невынашивание, либо бесплодие эндокринного генеза.

К другим механизмам формирования НЛФ относят поражение рецепторного аппарата эндометрия, когда слизистая матки не реагирует на нормальный уровень гормонов, который продуцируют яичники. Поскольку созревание фолликулов происходит нормально, беременность наступает, однако за счет снижения экспрессии рецепторного аппарата или экспрессии генов, отвечающих за рецепторы, развивается НЛФ и прерывается беременность. При НЛФ, обусловленной поражением рецепторного аппарата эндометрия, по данным УЗИ выявляют тонкий эндометрий, отсутствие

Схема 2. Гормональное и иммунное взаимодействие эндометрия и трофобласта



его слоистости, измененный маточный кровоток. При этом уровень гормонов в крови в норме, а по тестам функциональной диагностики выявляется НЛФ. Наши исследования показали, что резко сниженное количество рецепторов и к эстрогену, и к прогестерону наблюдается у женщин с генитальным инфантилизмом, пороками развития матки, гипоплазией матки, а также после искусственного аборта.

У многих женщин с привычной потерей плода НЛФ обусловлена наличием хронического эндометрита. При этой патологии наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов.

Также частой причиной формирования НЛФ является гиперандрогения. При нормальном количестве андрогены играют важную роль в развитии фолликула, так как являются субстратом ароматизации в эстрогены. Однако при высоком уровне андрогенов нарушается их метаболизм и образуется не эстрадиол, а эстрон. Высокая концентрация эстрона по механизму обратной связи ингибирует выброс ФСГ, соответственно увеличивается уровень ЛГ, что приводит к дополнительной стимуляции андрогенов. При повышении содержания андрогенов рано начинается атрезия фолликулов. При отсутствии овуляции нет желтого тела, в результате низкого содержания прогестерона наблюдается усиление импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона. При стертых проявлениях данного синдрома у пациенток МЦ характеризуется чередованием ановуляторных циклов с овуляторными на фоне НЛФ.

Иммунологические нарушения при привычном невынашивании

Механизмы иммунного отторжения играют ведущую роль в прерывании беременности на любом сроке, особенно на раннем (схема 2). Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF) воздействует на NK-клетки (естественные киллеры), направляя иммунный ответ матери на эмбрион в сторону менее активных NK-клеток – больших гранулярных лимфоцитов, несущих маркеры CD56+ CD16-. При наличии этих клеток иммунный ответ матери будет реализовываться через Т-хелперы 2-го типа (Th II), которые продуцируют регуляторные цитокины IL-3, IL-4, IL-10, IL-13. При низком содержании эндогенного прогестерона или при поражении рецепторов к прогестерону будет мало вырабатываться PIBF. В этих условиях иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону лимфокин-активированных киллеров (LAK), несущих маркеры CD56+ CD16+, и иммунный ответ матери сдвигается в сторону иммунного ответа через Т-хелперы 1-го типа (Th I) с продукцией провоспалительных абортогенных цитокинов (TNFα, gINF, IL-1, IL-6).

Провоспалительные цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая нормальное его формирование. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к активации протромбиназы, что обусловливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и, в конечном итоге, – выкидыш в I триместре беременности. При сохранении беременности в дальнейшем формируется первичная плацентарная недостаточность.

Также у пациенток с привычным невынашиванием отмечается высокий уровень γ-интерферона, который не только нарушает инвазию и развитие трофобласта, но и обладает прямым эмбриотоксическим эффектом.

Диагностика состояния эндометрия при привычном невынашивании беременности

Следует подробно остановиться на вопросах диагностики состояния эндометрия у женщин с привычным невынашиванием. Мы выделяем три основных варианта патологии эндометрия в зависимости от его структуры и характера кровотока в сосудах матки.

Первый вариант отмечают примерно у 46% беременных. Он характеризуется нормальной толщиной эндометрия при сниженных показателях гемодинамики в сосудах матки. В данной ситуации, как правило, нет значительных гормональных нарушений, секреторная трансформация эндометрия происходит нормально, однако наблюдается увеличение уровня провоспалительных цитокинов. Показано назначение преимущественно вазоактивной и иммуномодулирующей терапии.

Второй вариант встречается у 29-30% пациенток. По данным УЗИ у них выявляют выраженную гипоплазию эндометрия и нормальные показатели гемодинамики. У таких пациенток имеет место гормонально обусловленная гипоплазия эндометрия, и им показана гормональная поддержка вне беременности, в частности назначение эстрадиола с дидрогестероном (Фемостона 2/10) и дидрогестерона (Дуфастона). Лечение должно быть направлено на гормональную поддержку вне беременности и на продолжение гормонотерапии после ее наступления.

Третий вариант наблюдается у 25% женщин с НЛФ и привычным невынашиванием.

Это самая тяжелая группа пациенток, у которых гипоплазия эндометрия сочетается со снижением гемодинамики в сосудах матки. Лечение включает длительную гормонотерапию (Фемостон 2/10 и Дуфастон) и восстановление кровотока.

Гестагены в лечении НЛФ

В комплексной терапии пациенток с привычным невынашиванием, 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 лишь у женщин с НЛФ.

Таблица. Связывающая способность гестагенов к стероидным рецепторам (A. Wolf, 2002)

Гестагены	PR	AR	ER	GR	MR
Прогестерон	50	0	0	10	100
Дидрогестерон	75	0	0	0	0
Левоноргестрел	150	45	0	2	70
Норэтистерон	75	15	0	0	0

PR – прогестерона
AR – андрогенов
ER – эстрогенов
GR – глюкокортикоидные
MR – минералокортикоидные

Сегодня об эффектах половых гормонов и механизмах их рецепции известно гораздо больше. Так, профессор Schindler в своей монографии (2003) 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, так и при беременности. При этом интересно, что прогестерон имеет сродство к глюко- и минералокортикоидным рецепторам, в то время как дидрогестерон лишен такой активности (таблица). Высокая селективность дидрогестерона также обусловливает отсутствие у него снотворного и седативного эффектов.

Теперь можно сказать, что Дуфастон – один из лучших синтезированных прогестагенов растительного происхождения, который способствует секреторной трансформации эндометрия, не обладает андрогенным и анаболическим эффектами, не оказывает отрицательного влияния 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 наблюдаются тромбофилические осложнения.

Для любой НЛФ эндокринного генеза или НЛФ, обусловленной избытком провоспалительных цитокинов, характерен единый механизм прерывания беременности: активация иммунных клеток, запуск нарушений коагуляции на локальном уровне и, в конечном итоге, – отторжение эмбриона. Если 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 развившейся беременности невозможно, поэтому женщины с привычным невынашиванием обязательно должны быть обследованы до наступления следующей беременности. Необходимо установить генез НЛФ, а если она имеет место, – определить толщину эндометрия, уровень прогестерона в крови.

Подготовка женщин с привычным невынашиванием к беременности и тактика ведения беременности

При гормонально обусловленной НЛФ (особенно при наличии тонкого эндометрия) для подготовки к беременности целесообразно назначение циклической гормональной терапии в течение 2-3 МЦ подряд: 2 мг 17 β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостона 2/10), а с 16-го дня МЦ – добавление 10 мг дидрогестерона (Дуфастона). Если на фоне терапии нормализуются процессы овуляции и формируется нормальная толщина эндометрия, можно разрешить беременность. У пациенток с НЛФ и нормальным количеством эстрогенов на фоне миомы, эндометриоза, пороков развития матки, внутриматочных спаек, эндометрита проводят терапию этих сопутствующих заболеваний и параллельно назначают 20 мг Дуфастона во 2-й фазе МЦ. При наступлении беременности продолжают прием Дуфастона по 10 мг 2 раза в сутки до 16 нед беременности.

В случае НЛФ при поражении рецепторного аппарата эндометрия, когда органы-мишени не воспринимают гормоны, обычно наблюдаются тонкий эндометрий и сниженный местный кровоток. В этой ситуации хороший

эффект дает применение циклической гормональной терапии (Фемостона 2/10) на фоне методов, направленных на усиление кровотока и увеличение восприимчивости рецепторного аппарата. К таким методам относятся физио-, иглорефлексо- и магнитотерапия, метаболические комплексы, небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты и ХГЧ. По данным ряда исследователей, ХГЧ повышает рецептивность эндометрия даже после однократной дозы – 750-1500 ЕД. При наступлении беременности продолжают метаболическую терапию и назначение Дуфастона по 10 мг 2 раза в сутки до 16 нед беременности.

Подготовка пациенток к беременности с НЛФ и гиперандрогенией включает снижение массы тела, назначение гестагенов (Дуфастона по 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день МЦ) 2-3 МЦ; при отсутствии беременности – стимуляция овуляции 2-3 МЦ; при отсутствии эффекта – лапароскопия и клиновидная резекция. При наступлении беременности применяют Дуфастон по 10 мг 2 раза в сутки до 16 нед беременности, дексаметазон в дозе от 0,0005 г/сут до 0,00125 г/сут до 20-24 нед при яичниковой гиперандрогении и до 35 нед при смешанной гиперандрогении. Во II триместре беременности необходимо проводить контроль состояния шейки матки, так как возможно развитие функциональной истмико-цервикальной недостаточности. Профилактику плацентарной недостаточности начинают с I триместра беременности.

Пациенткам с НЛФ при хроническом эндометрите показан комплекс лечебно-профилактических мероприятий с применением индивидуально подобранных антибиотиков, антимикотиков, системной энзимотерапии, иммуномодулирующих средств и индукторов интерферона. Одновременно в комплекс подготовки мы включаем Дуфастон с 14-го по 25-й день МЦ по 10 мг 2 раза в сутки для снижения продукции провоспалительных цитокинов. При наступлении беременности продолжается прием Дуфастона до 16-20 нед беременности.

С 5-й недели беременности всем пациенткам с НЛФ и тромбофилией рекомендуется проводить профилактику плацентарной недостаточности, включая нормализацию системы гемостаза, например актовегином, и применять иммуноглобулины для блокирования иммунных комплексов и аутоантител любого генеза.

Если имеется отслойка хориона с формированием ретрохориальных гематом, не следует увеличивать гормональную поддержку, пока не стабилизируется гематома. После стабилизации кровотечения и организации гематомы показано назначение малых доз прегнина, дипирадомола (Курантила) для лечения тромбофилии.

После 16-й недели беременности доза Дуфастона постепенно уменьшается, на 1/4 таблетки (2,5 мг) в сутки. Если в это время появились признаки угрозы прерывания беременности, дозу Дуфастона не снижают, и иногда продолжают прием до 20 нед. При наличии в анамнезе аденомиоза и эндометриоза применение Дуфастона также продлевают до 20 нед. При наличии истмико-цервикальной недостаточности длительность приема Дуфастона назначается индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации.

Таким образом, индивидуальный подход с учетом патогенеза развития заболевания в каждом конкретном случае способствует более благоприятному течению беременности у женщин с привычным невынашиванием.

ДАЙДЖЕСТ

Гипотироксинемия в I триместре беременности приводит к задержке нервно-психического развития у новорожденных

Материнская гипотироксинемия (ГТЕ), характеризующаяся низкой концентрацией свободного тироксина ($свT_4$) в I триместре беременности и нормальным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ), является фактором риска задержки нервно-психического развития у детей. Группа ученых из Канады и Голландии поставила задачу оценить степень нервно-психического развития младенцев, рожденных женщинами с ГТЕ на ранних сроках беременности.

С этой целью проведено сравнительное изучение 108 новорожденных, рожденных от матерей с низкими (10-я перцентиль) показателями $свT_4$ в 12 нед беременности (группа ГТЕ) и 96 младенцев, рожденных женщинами с нормальным (от 50-й до 90-й перцентили) уровнем $свT_4$ (группа контроля).

Нервно-психическое развитие младенцев оценивали в возрасте 3 нед с использованием шкалы исследования поведения новорожденных (ШИПН). У матерей функцию щитовидной железы (уровень $свT_4$ и ТТГ) определяли в 12; 24 и 32 нед беременности. Младенцы из группы ГТЕ имели значительно более низкие показатели индекса ориентации по ШИПН по сравнению с детьми контрольной группы. Кроме того, при регрессионном анализе выявлена значительная связь между низкой концентрацией $свT_4$ у матерей в 12 нед беременности и отставанием в нервно-психическом развитии новорожденных в 3-недельном возрасте. Связь между концентрацией $свT_4$ на 24-й и 32-й неделе беременности, уровнем ТТГ на 12, 24, 32-й неделях беременности и нервно-психическим развитием ребенка не установлена.

Авторы исследования пришли к выводу, что ГТЕ у женщин в I триместре беременности является серьезным фактором риска задержки нервно-психического развития новорожденных на 3-й неделе жизни. Авторы считают, что профилактика нарушений нервно-психического развития у детей должна обязательно включать программу материнского $свT_4$-скрининга.

Libbe Kooistra et al. Neonatal Effects of Maternal Hypothyroxinemia During Early Pregnancy. Pediatrics. January 2006; 117: 161-167.

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



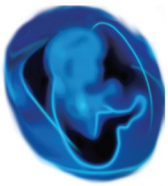
- **Дозволить визначити настання менопаузи**
- **Точність тесту 99%**
- **Струменевий формат (не потребує забору сечі)**
- **Швидкий результат (вже через 10 хвилин)**
- **Сертифікати якості ISO, CE**

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 аборту 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.: +38 044 537 08 04; www.pharmasco.com
e-mail: contact@pharmasco.com

Использование метаанализа для сравнения различных подходов к лечению ранних стадий рака молочной железы

Вопросу местного лечения ранних стадий рака молочной железы (РМЖ) посвящено несколько метаанализов. Настоящий обзор дополняет их за счет данных, полученных за последние 5 лет, что обеспечивает более длительный срок наблюдения за больными. Обзор проведен Кооперативной группой исследователей по ранним стадиям РМЖ (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group – EBCTCG), объединяющей специалистов крупнейших онкологических клиник многих стран, включая Россию.

Методы и ход исследования

В настоящий обзор включены данные 78 рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность различных подходов к местному лечению РМЖ:

- более обширное хирургическое вмешательство в сравнении с органосохраняющим хирургическим вмешательством (ОСХВ), в обеих группах лучевую терапию (ЛТ) не применяли;
- более обширное хирургическое вмешательство, в сравнении с ОСХВ, в обеих группах ЛТ применяли;
- хирургическое лечение в сравнении с ЛТ, например обширное хирургическое вмешательство в сравнении с комбинированной терапией (ЛТ + ОСХВ).

При этом рассматривали только те исследования, в которых в экспериментальной и контрольной группах системная терапия была идентичной.

Исследования проведены на 42 080 больных, 25 работ посвящено проблеме применения мастэктомии в сочетании с подмышечной лимфаденэктомией и последующей ЛТ либо без нее; в эту группу входила большая часть больных – 9933 пациентки. Несколько меньшее число исследований (10) было посвящено роли ЛТ после ОСХВ (7311 пациенток).

При анализе учитывали срок наблюдения после рандомизации, а также наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы (РЛУ). Кроме того, отдельно рассматривали результаты для различных возрастных групп: <40 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет, >70 лет. При изучении возможного влияния отдельных характеристик самой опухоли (степень злокачественности, размер, наличие эстрогеновых рецепторов, точное число метастатически пораженных лимфатических узлов) использовали только две возрастные группы (<50 лет и >50 лет).

Результаты

1. ЛТ после ОСХВ

Применение ЛТ после ОСХВ позволило существенно снизить частоту местных рецидивов: их 5-летний риск составил 7% у тех, кто получал ЛТ, и 26% у тех, кому ЛТ не проводили.

Риск смерти от РМЖ при 5-летнем наблюдении оказался достоверно ниже в группе больных, получавших ЛТ после ОСХВ: 30,5% в сравнении с 35,9%, что соответствует отношению риска смерти – 0,83. Снижение частоты местных рецидивов и смертности благодаря ЛТ оказалось более выраженным в группе больных с метастазами в РЛУ.

2. ЛТ после мастэктомии в сочетании с подмышечной лимфаденэктомией

При отсутствии метастазов в РЛУ польза ЛТ была статистически достоверной, но небольшой: она выражалась в снижении 5-летней вероятности местного рецидива с 6 до 2%. Достоверного же изменения 15-летней смертности от РМЖ у таких больных ЛТ не вызвала.

При наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы 5-летний риск местных рецидивов в группе пациенток, получавших ЛТ, составил 6%, в группе не получавших ЛТ – 23% (различие статистически достоверно). Различие в риске смерти от РМЖ за 15 лет в этих группах также явилось достоверным – 54,7 и 60,1% соответственно.

3. Общие закономерности влияния ЛТ на частоту местных рецидивов и смертность

При анализе результатов исследований, в которых сравнивали эффективность комбинированного лечения с ЛТ и без нее, выявлено, что ЛТ вызывала аналогичное снижение вероятности риска местных рецидивов в различных возрастных группах, при опухолях различной степени злокачественности и размеров.

Приблизительно 3/4 местных рецидивов происходили в первые 5 лет после рандомизации, более половины смертей от РМЖ наблюдалось между 5-м и 15-м годами после рандомизации.

4. Повышенная частота отдельных неблагоприятных явлений после ЛТ

В группах, получавших ЛТ, наблюдался достоверно повышенный риск развития рака в контрлатеральной молочной железе (отношение частоты рака у пациенток, получавших ЛТ, к частоте у больных, не получавших ЛТ, – 1,18), а также заболеваний сердца (отношение показателей смертности – 1,27) и рака легкого (отношение показателей смертности – 1,78).

Выводы

Полученные данные показывают, что на каждые четыре предотвращенных местных рецидива приходится одна предотвращенная смерть от РМЖ при сроках наблюдения до 15 лет после начала лечения. Именно в этом показателе авторы видят основной итог настоящей работы, его можно использовать для планирования будущих исследований.

В статье авторы не преследовали цель сформулировать какие-либо рекомендации по лечению. К недостаткам работы можно отнести то, что не было проведено сравнения стоимости различных видов лечения, а также результатов функциональных, психологических или косметических эффектов.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local reccurence and 15-year survival: an overview of the randomised trial. Lancet. Dec. 17, 2005; 366: 2087-2106.

Дайджест сформирован по обзорам мировых медицинских журналов, предоставленных американской некоммерческой организацией – International Medical Information Technologies, Inc, IMIT (www.imithome.org) и Ассоциацией русскоязычных врачей США – Russian American Medical Association, R-AMA (www.russiandoctors.org).

С более полной подборкой статей, посвященных клиническим исследованиям, которые публикуются в крупнейших медицинских журналах, можно ознакомиться на русскоязычном сайте IMIT (www.medmir.com)

Конституционные особенности применения КОК



На протяжении последних лет в Украине наблюдается положительная тенденция к уменьшению доли абортов к общему числу беременностей. Хороший уровень репродуктивного здоровья женщины способствует снижению показателей младенческой и материнской смертности. Однако, к сожалению, на фоне повышенной половой активности среди молодежи отмечаются низкий уровень сексуальной культуры и недостаточная информированность населения по вопросам репродуктивного здоровья. Это обусловливает сложившуюся на сегодняшний день в стране неблагоприятную демографическую ситуацию, весьма высокую частоту перинатальной патологии, низкие показатели здоровья у женщин репродуктивного возраста и соответственно у новорожденных. В связи с этим главной задачей для супружеских пар является осознанный и правильный выбор планирования семьи. И в этом им, безусловно, должен помочь специалист.

Сегодня мы беседуем с профессором кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктором медицинских наук Светланой Ивановной Жук.

– Интенсивное развитие общества, изменение жизненного ритма и деловой активности людей, несомненно, сказывается на их здоровье. Современная женщина находится под различным внешним (рост социальной активности, стрессы) и внутренним (циклические гормональные перестройки, небольшое количество родов, непродолжительный период грудного вскармливания, уменьшение среднего возраста менархе до 12 лет, увеличение количества овуляций почти в три раза) влиянием. Это привело к увеличению ряда заболеваний у женского населения разных возрастных групп. Чем интенсивнее эти воздействия, тем большая вероятность, что женщина столкнется с целым рядом гинекологических и соматических проблем. Именно поэтому в наше время чрезвычайно актуален вопрос, связанный с состоянием репродуктивного здоровья семьи.

– Светлана Ивановна, как, по-вашему, можно решить эту проблему?

– Это непросто. Нам чрезвычайно импонирует стратегия зарубежной медицинской общественности. В первую очередь это связано с появлением в прошлом столетии комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – синтетических аналогов женских половых гормонов, характеризующихся высокой надежностью и относительной безопасностью применения.

– С чем Вы связываете предубеждение многих наших соотечественниц относительно небезопасного применения гормональной контрацепции, в частности и приема КОК?

– Возможно, предвзятое мнение как со стороны пациентов, так и со стороны врачей по отношению к гормональной контрацепции, связано с особенностями противозачаточных таблеток первого поколения. Эти таблетки содержали большие дозы гормонов и имели довольно много побочных эффектов. За последние годы медицинская наука значительно продвинулась в этом направлении: созданы новые прогестины и уменьшена доза этинилэстрадиола до 20-30 мкг/ сут. Прогестины хорошо переносятся пациентками, оказывают профилактическое и лечебное воздействие при некоторых патологических состояниях.

Таким образом, мифы и легенды об ужасных последствиях приема КОК превратились в необходимость их применения, во-первых, непосредственно для предохранения от нежелательной беременности и, во-вторых, для сохранения и устранения нарушений репродуктивной функции женщины.

К сожалению, в последние годы КОК используются преимущественно только с лечебной целью, меньше уделяется внимания правильному индивидуальному подбору этих препаратов для длительного приема с целью контрацепции. На современном этапе это связано с тем, что выбор препаратов довольно-таки затруднен как для врача, так и для пациентки, что можно объяснить ее неосведомленностью о преимуществах данного метода, неудачами при неправильном использовании препаратов

ранее, когда совет был получен не от специалиста. Однако самое главное – никоим образом нельзя полагаться лишь на рекламу фармацевтических компаний.

– В чем заключается индивидуальный подбор КОК?

– Прежде чем говорить об индивидуальном подборе КОК, хотелось бы остановиться на понятии «индивидуальность». Мужчины со мной согласятся, что нет ни одной женщины, похожей на другую. В каждой из них таится загадка. Доказано, что все индивидуальные особенности человека не случайны, а являются генетически закрепленными. Синонимом слова «индивидуальность» может служить термин «конституция человека». Индивидуальность – это особенности обмена веществ, гормонального статуса и т.д. Данное понятие включает следующие аспекты: морфологический, биохимический, иммунологический, психический, гормональный и др. Физиологические показатели, которые являются нормальными для одного человека для другого – окажутся патологическими или чрезмерными. Вот потому-то говорят, что понятие «нормы» весьма относительно.

– Светлана Ивановна, на Ваш взгляд, «внешние данные» «индивидуальность», «конституция», «конституциональные особенности человека» – это все разные понятия?

– Да, несомненно. Внешность – фенотип или соматотип – является составляющей конституции человека. Представьте девушку, которая смотрится в зеркало. Так вот ее отражение в зеркале – это фенотип, ее внешние данные, не дающие представления о том, чем она живет, о чем она думает. Сама девушка – это конституция, ее внутренний мир. Фенотип – это внешние проявления признаков, не более того, а конституция представляет внешние проявления признаков плюс особенности обмена веществ, а самое главное – особенности обмена половых гормонов. Так, по мнению Е.Н. Хрисанфовой, основой конституции являются гормональные особенности – соотношение и активность эстрогенов, тестостерона, кортизола, тиреоидных гормонов, инсулина и т.п., которые для каждого человека являются изменчивыми и цикличными. Учеными доказано, что наиболее значимыми для формообразования, т.е. для соматотипа, являются половые стероиды, причем в большей степени важен не абсолютный уровень гормонов, а их соотношение (эстрадиол/тестостерон).

– … таким образом, наша внешность в определенной мере зависит от уровня половых гормонов?

– Не только. Как уже было сказано выше, эндокринная система обеспечивает биохимическую конституциональную индивидуальность и гормональный гомеостаз. Уровень половых гормонов в организме зависит от двух процессов: с одной стороны, от скорости синтеза и секреции гормонов в эндокринной железе, с другой, – от темпов метаболизма и экскреции гормонов из организма. На фенотип человека также влияет биохимическая активность всех ферментов, скорость биохимических процессов, дезинтоксикационная функция печени, иммунологическая реактивность, генетические факторы и многое другое, что и составляет основу конституции человека.

– А как объяснить эти механизмы относительно близнецов?

– Помните в журнале «Ералаш» у близнецов спрашивают: «Вы близняшки?», а они в ответ: «Не-а», хотя внешность девочек – зеркальное отражение. И когда подошла третья сестричка, они все дружно воскликнули: «Мы не близняшки – мы тройняшки».

Действительно, внешне девочки похожи, однако, если приглядеться, можно найти отличия: по психотипу, обмену веществ, уровню половых гормонов и т.д.

Это еще одно подтверждение тому, что определение фенотип (внешность) является более узким понятием, чем конституциональные особенности человека (психологические, морфологические, биохимические).

– Что влияет на выбор того или иного препарата?

– В основе выбора лежат именно конституциональные особенности организма, хотя раньше препараты рекомендовали только на основе особенностей фенотипа личности. Сейчас мы предлагаем рассматривать фенотипические особенности женщины с позиции ее конституции.

На практике это выглядит следующим образом. Первое, на что врач должен обратить внимание, – это внешние (фенотипические) особенности пациентки. Как известно, женщины по фенотипу бывают, либо уравновешенного типа, либо с преобладанием эстрогенов, либо прогестерона и/или андрогенов. Обратите внимание, что у лиц с эстрогенным «перевесом» в крови не обязательно эстрогенов должно быть больше нормы. Как правило, имеет место верхняя граница нормы, или нарушение соотношения эстрогены/прогестерон, эстрогены/тестостерон в сторону эстрогенов, или повышенная чувствительность к эстрогенам тканей-мишеней. Если врач сразу может определить фенотип пациентки, например, пользуясь таблицами Д. Шегерея, тогда он уже сможет подобрать препарат сразу. Однако на практике зачастую изначально тяжело определить фенотип женщины, так как у нее много признаков, относящихся к разным фенотипам. Что делать в таком случае? Некоторые ученые предлагают определять фенотип, используя различные формулы, что имеет большее значение для научных исследований, требующих определения различных данных, лабораторных показателей и т.д. Мы считаем, что следует ориентироваться на конституциональные особенности. Для этого необходимо собрать дополнительные данные анамнеза: как протекала беременность, были ли токсикозы, невынашивание, каковы особенности характера, семейный анамнез, особенно по женской

линии. Если мать девушки – женщина с выраженным эстрогенным перевесом по фенотипу, то у дочери более чем на 50% существует вероятность иметь такие же особенности. Это весьма актуально для подростков и нерожавших молодых женщин. Вначале может сложиться впечатление, что они относятся к одному фенотипу, например уравновешенному, а после родов (когда имеют место гормональные изменения в организме) произойдет внешняя перестройка, и роженица станет фенотипически похожа на мать – с преобладанием эстрогенов. Вот почему подбор на основе конституциональных особенностей организма наиболее адаптирован к практической работе.

– Каково конституциональное деление людей на типы?

– По классификации Д. Шегерея, выделяют следующие конституциональные типы людей: мезоморфный, эндоморфный и эктоморфный.

Мезоморфный (мышечный) соответствует фенотипу с преобладанием андрогенов. Ученые, занимающиеся этой проблемой, установили, что тестостерон влияет в основном на развитие мезоморфного компонента – стимулирует синтез белка в мышцах.

Эндоморфный (жировой) соответствует фенотипу с преобладанием эстрогенов. У таких людей, как правило, женственный тип, так как значительным является воздействие половых гормонов на развитие компонента эндоморфии и жировой обмен. Степень и особенно типология жироотложения у человека – генетически и гормонально обусловленный признак.

Эктоморфный (костный) соответствует фенотипу с преобладанием прогестерона.

Основные критерии мезоморфного типа: телосложение астенического, «мальчишеского» вида; узкие/широкие бедра, широкие плечи (плечи шире бедер); умеренное оволосение на теле, на лобке, в подмышечных впадинах, возможно оволосение в андрогензависимых зонах; кожа нормальная или жирная; менструальный цикл (МЦ) длительностью более 30-60 дней, возможны задержки от 1 до 6 мес, объем кровопотери незначительный; соотношение эстрадиол/прогестерон и/или тестостерон изменено в сторону увеличения тестостерона.

Критерии эндоморфного типа: телосложение астенического вида – широкие бедра и узкие/широкие плечи (плечи не шире бедер); предменструальный синдром – нагрубание молочных желез, вздутие живота, повышение аппетита; соотношение эстрадиол/прогестерон и/или тестостерон изменено в сторону увеличения эстрадиола.

Основные критерии эктоморфного типа: телосложение астенического вида – узкие бедра и узкие плечи, могут наблюдаться мажущие кровянистые выделения в первой фазе МЦ, соотношение эстрадиол/прогестерон и/или тестостерон изменено в сторону увеличения прогестерона и снижения эстрогенов и андрогенов.

Есть множество других признаков, которые отражены в таблицах Д. Шегерея.

– Если правильно определить конституциональный тип женщины, насколько возможен индивидуальный подбор КОК для длительного приема?

– Безусловно, приемлемость данного метода для женщины непосредственно зависит от правильного подбора препарата и соответственно индивидуального его восприятия организмом.

У меня есть определенный опыт работы с различными контрацептивами. Должна заметить, что каждый из них имеет как некоторые достоинства, так и недостатки. Именно поэтому выбор зависит от ряда факторов, и в первую очередь следует учитывать возраст пациентки. Согласно рекомендациям ВОЗ, существуют четкие критерии, кому в первую очередь необходимо рекомендовать микродозированные КОК, содержащие 20 мкг этинилэстрадиола. Это подростки, женщины в возрасте до 20 и после 35 лет, а также женщины любого возраста, ранее не принимавшие КОК. Этой категории лиц необходимы минимальные эстрогеновые нагрузки. Для всех остальных (возраст 19-35 лет, ранее принимавшим КОК) следует рекомендовать низкодозированные КОК, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола.

– Известно, что особое внимание нужно обращать на состав препаратов…

– Да, это так. Речь идет о гормональной нагрузке на 21 сут приема. Количество действующего вещества в различных препаратах колеблется в больших диапазонах. Рассмотрим применение препаратов на примере КОК производства компании «Рихтер Гедеон». Эти препараты разнообразны по составу, поэтому их удобно подобрать для каждой женщины индивидуально. Они доступны по цене, и одно из их главных преимуществ – минимальные гормональные нагрузки на цикл приема. Это современные контрацептивы, которые содержат прогестины последнего, третьего поколения. Основные их комбинации: Линдинет 20 (20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена), Линдинет 30 (30 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена), Новинет (20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела), Регулон (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела)..

– Как Вы полагаете, каков следующий шаг после того, как врач определился с назначением микро– и низкодозированных КОК?

– Как уже было отмечено, подросткам, женщинам в возрасте до 20 и после 35 лет, а также тем, кто никогда не имел опыта применения КОК, подойдут микродозированные препараты. В зависимости от конституциональных особенностей пациентки подобрать их можно следующим образом: с эктоморфным (фенотип с преобладанием прогестерона) и с мезоморфным (фенотип с преобладанием андрогенов) типами – Новинет, с эндоморфным (фенотип с преобладанием эстрогенов) – Линдинет 20. Выбор данных препаратов основан на разных индексах селективности гестодена

и дезогестрела (максимальное связывание с прогестероновыми рецепторами и минимальное – с андрогеновыми), а также минимальными гормональными нагрузками на МЦ. Гестоден – прогестин третьего поколения, – который проявляет первичную активность в плазме крови, без метаболического преобразования, т.е. имеет 100-процентную биологическую доступность, что обусловливает быстрое снижение уровня эстрадиола. Также у гестодена выявлен антиминералокортикоидный эффект, что приводит к снижению уровня циркулирующего ренина и купированию таких симптомов гиперэстрогении, как напряжение молочных желез, изменение уровня артериального давления и массы тела.

Дезогестрелу свойственна выраженная прогестероновая активность, он имеет практически самый высокий индекс селективности, обладает непрямым антиандрогеновым действием и способен блокировать 5-α редуктазу.

– Теперь остается подобрать препарат для женщин 19-35 лет и/или тем, кто раньше применял КОК…

– Подход остается таким же и зависит от конституциональных особенностей: с эндоморфным типом (фенотип с преобладанием эстрогенов) – Линдинет 20, с эктоморфным (фенотип с преобладанием прогестерона) и с мезоморфным (фенотип с преобладанием андрогенов) – Регулон.

– Светлана Ивановна, согласно Вашим выводам, именно конституциональный подход с учетом всех особенностей пациентки позволяет подобрать ей оптимальный КОК.

– Безусловно. Мы предлагаем следующий алгоритм.

1. Если нет противопоказаний к назначению КОК, этот метод вполне приемлем, и следующим шагом будет выяснение возраста пациентки.

2. Необходимо сформировать две группы: первую составляют женщины в возрасте до 20 и после 35 лет, а также те, кто никогда не принимал КОК; вторую – женщины в возрасте 19-35 лет и/или ранее принимавшие КОК.

3. Для первой группы лиц препаратами выбора будут микродозированные КОК (Линдинет 20 с эндоморфным, Новинет с эктоморфным и мезоморфным типами), для второй группы – микро- и низкодозированные КОК (Линдинет 20 с эндоморфным, Регулон – с эктоморфным и с мезоморфным типами). Подбор КОК с учетом возраста и конституциональных особенностей весьма удобен для практического применения.

Итак, как видите, Линдинет 20 подходит женщинам всех возрастных групп эндоморфного типа (фенотип с преобладанием эстрогенов), Новинет приемлем для женщин в возрасте до 20 и после 35 лет эктоморфного типа (фенотип с преобладанием гестагенов) и мезоморфного типа (фенотип с преобладанием андрогенов). Регулон подходит женщинам 20-35 лет эктоморфного и мезоморфного типов.

– Всегда ли нужно определять уровень гормонов в крови, чтобы подобрать КОК?

– Определять гормональный уровень в крови пациентки нет необходимости, если у нее отсутствуют какие-либо проявления патологических состояний со стороны репродуктивной системы. Следует ориентироваться на конституциональные особенности и анамнез, в частности семейный. Если отмечено наличие эндокринопатии, необходимо определять уровень гормонов для постановки правильного диагноза и выбора правильного метода лечения.

– Хотелось бы более подробно узнать о применении КОК в лечебных целях.

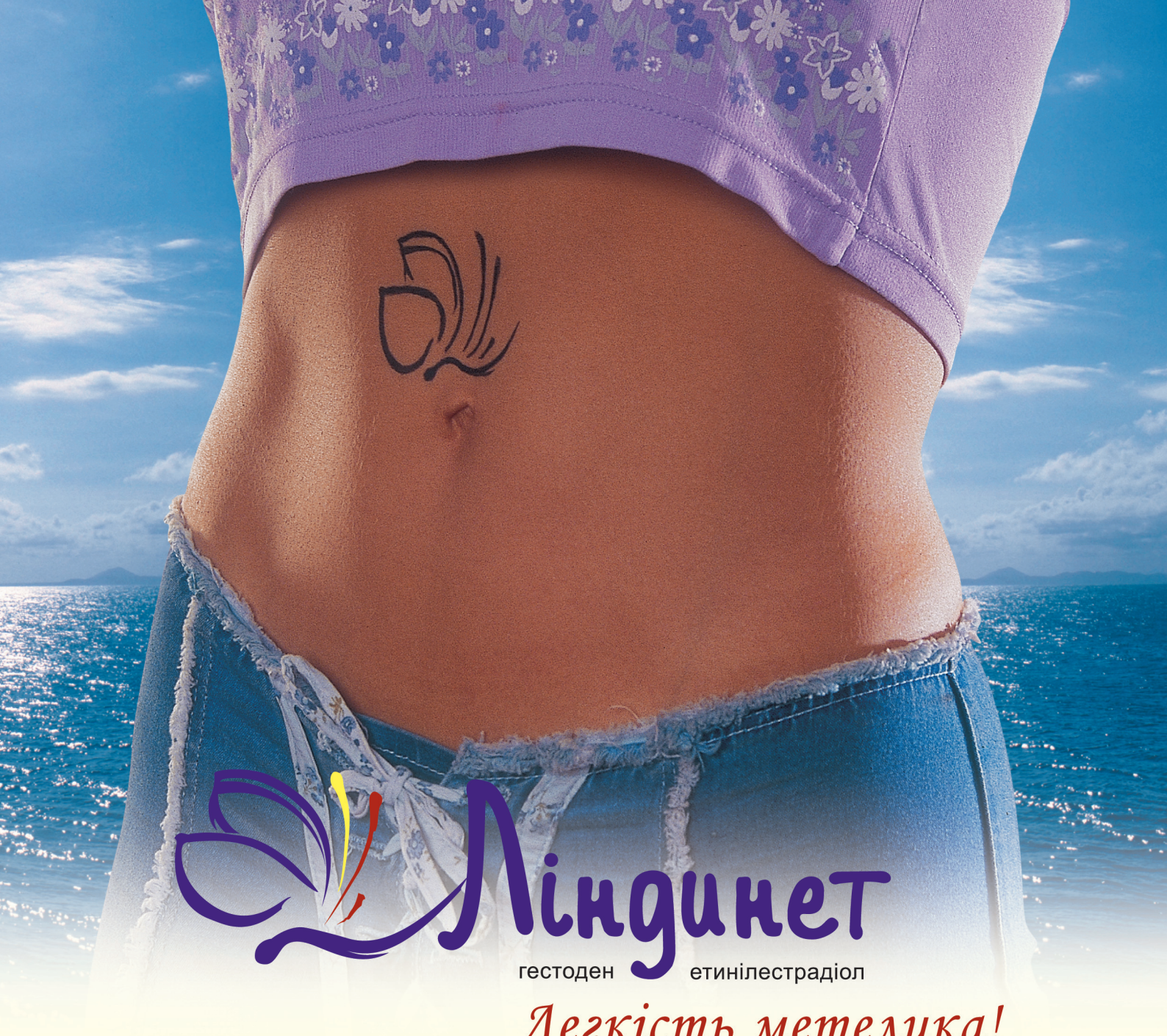
– Лечебное воздействие КОК является следствием подавления овуляции и устранения колебаний уровня половых гормонов в организме, что служит причиной большинства нарушений овуляторно-менструального цикла, в результате чего реализуются их лечебный и защитный эффекты.

Мы проанализировали литературные данные о применении различных КОК при гинекологических заболеваниях и пришли к выводу, что коррекция этих состояний должна проводиться с обязательным учетом конституциональных особенностей. Например, при альгодисменорее, фиброзно-кистозной мастопатии (особенно у молодых девушек и у женщин после 35 лет, когда необходим препарат с минимальной гормональной нагрузкой на МЦ как по эстрогеновому, так и прогестиновому компоненту) хорошо зарекомендовал себя препарат Линдинет 20. Эти состояния, как правило, сопровождаются абсолютной или относительной гиперэстрогенией. Можно провести параллель с эндоморфным конституциональным типом; этим пациенткам мы также рекомендовали Линдинет 20. При гиперандрогенных состояниях (например акне, себорее) получены хорошие результаты при использовании препаратов Новинет и Регулон. Новинет целесообразно назначать женщинам в возрасте до 20 и после 35 лет, Регулон – в 20-35-летнем возрасте Как видите, именно понятие конституции помогает объяснить необходимость индивидуализации подхода в лечении некоторых патологических состояний, в частности различных эндокринопатий женской половой сферы. Применение гормональных препаратов с учетом конституциональных особенностей позволяет снизить частоту побочных реакций и осложнений, а также провести коррекцию нарушений овуляторно-менструльного цикла и добиться максимального лечебного эффекта.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что своевременный и адекватный выбор метода контрацепции является весьма важным. Рекомендации специалиста должны быть индивидуальными, с учетом состояния здоровья женщины, ее образа жизни и т.п.

Беседу вела Анна Ракоед

***



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

Засноване 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

Реєстр. посвід. № P.08.03/07294 від 26.08.03; № P.08.03/07295

Дисплазии шейки матки: лечить или не лечить?

Е.П. Березовская, координатор клинических исследований,
отделение акушерства и гинекологии, Mount Sinai Hospital, Торонто (Канада)

В связи с развитием новых методов диагностики и лечения предраковых и раковых заболеваний шейки матки (ШМ) уровень смертности больных злокачественными новообразованиями данной локализации в последнее время значительно снизился практически во всех странах мира. Лечение предраковых состояний и начальных стадий злокачественного процесса дает благоприятный прогностический эффект: улучшается общее состояние и здоровье больных, увеличивается продолжительность их жизни. Однако среди врачей существует немало разногласий и ошибочных мнений по поводу диагностики и лечения некоторых предраковых состояний ШМ и влагалища.

Для успешного лечения заболеваний ШМ очень важно определить вид и причину заболевания, выбрать необходимый метод лечения с учетом состояния репродуктивной системы женщины, возраста, ее желания сохранить фертильность, а также необходимы профессиональная подготовка и определенные навыки врача, наличие соответствующего оборудования в лечебном учреждении.

Понятие дисплазии. Виды дисплазий

Дисплазия – это нарушение пролиферации и дифференцировки малодифференцированных исходных клеток с развитием клеточной и ядерной атипии (клеточный полиморфизм, увеличение размеров и изменение формы ядер, их гиперхромия, повышение количества митозов, появление патологических митозов) и нарушение гистоархитектоники (потеря полярности расположения эпителия, а также черт, характерных для данной ткани). Именно поэтому дисплазию также называют дискариозом (табл. 1). Однако эти изменения не распространяются за пределы базальной мембраны.

Классификация дисплазий характеризует глубину поражения многослойного плоского эпителия.

Слабо выраженная дисплазия (легкая) – в пределах 1/3 толщи многослойного плоского эпителия – может сочетаться с отеком и вакуолизацией клеток промежуточного слоя.

Умеренно выраженная дисплазия (средняя) – от 1/3 до 2/3 толщи – кроме вышеуказанных симптомов, наблюдается нарушение полярности расположения эпителия.

Выраженная дисплазия (тяжелая) – поражение всей толщи – деление многослойного плоского эпителия на слои отсутствует, клетки базального и парабазального типов с явлениями выраженного клеточного и ядерного атипизма.

Симптоматика и диагностика дисплазий

В большинстве случаев дисплазии протекают бессимптомно. При инфекционном процессе во влагалище предраковые заболевания ШМ могут сопровождаться увеличением количества влагалищных выделений в виде слизи или кровянистой «мазни», особенно после травм гигиеническими тампонами, наконечниками для спринцевания, после коитуса. И при этом женщина очень редко испытывает боль или дискомфорт в малом тазу.

Цитологическое исследование мазков

Джон Вильямс в 80-х годах XIX века и Т.С. Коллен в 1900 г. высказали предположение, что предраковые состояния ШМ предшествуют злокачественному процессу, однако идею о том, что инвазивный рак ШМ развивается на основе предраковых состояний эпителия, сформулировал Курман только в 1993 г.

Специфическую медицинскую терминологию для цитологических мазков разработали ученые Папаниколау и Траут в 1954 г. (PAP – smear test). Цитологическое исследование позволило существенно снизить уровень развития рака ШМ, особенно в развитых странах. Классификация цитологического исследования шеечных

Таблица 1. Соотношение терминологии предраковых состояний шейки матки

Дисплазии	Классификация цитологических мазков по Папаниколау	CIN (цервикальная интраэпителиальная неоплазия)	SIL (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение) по Bethesda system
Легкая дисплазия или дискариоз, койлоцитотическая атипия, плоская кондилома	Класс III	CIN 1	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени тяжести
Умеренная (средняя) дисплазия или дискариоз	Класс IV	CIN 2	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести
Тяжелая (выраженная) дисплазия или дискариоз	Класс IV	CIN 3	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести
Carcinoma in situ	Класс V	CIN 3	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести

мазков по Папаниколау включает пять классов. Первый международный конгресс эксфолиативной цитологии, состоявшийся в начале 60-х годов прошлого века, положил начало цитологическим обследованиям женщин в повседневной практике врачей.

В 1978 г. была принята новая терминология в классификации патологии эпителия ШМ и влагалища. Термин «дисплазия» был заменен термином «неоплазия», цервикальную интраэпителиальную неоплазию 1, 2 и 3-й степени (CIN 1, 2, 3) не считали злокачественными процессами ШМ.

В 1988 г. была создана системная классификация, которой с 1991 г. пользуются врачи большинства развитых стран. В 2001 г. она была пересмотрена и дополнена, и сейчас этой системой классификации цитологических мазков руководствуются медицинские учреждения и лаборатории многих стран мира.

Рак ШМ – это чаще всего плоскоклеточный эпителиальный рак, однако классификация Bethesda включает описание изменений и для железистого эпителия ШМ, на фоне которого развиваются аденокарциномы, а также рак железистого эпителия эндометрия.

Несмотря на наличие современной цитологической классификации фоновых, предраковых и раковых состояний ШМ, улучшить качество диагностики, а также ведение больных в настоящее время почти не удается. В первую очередь, это происходит из-за несерьезного отношения к Bethesda system многих практикующих врачей и персонала лабораторий, которые наряду с новой терминологией пользуются старой в виде дополнения, что, в свою очередь, порождает неточность в постановке диагноза.

Факторы риска развития предраковых и раковых состояний ШМ:

- большое количество родов;
- дефицит витаминов А, С и β-каротина в питании женщин;
- длительное (более 5 лет) использование гормональных контрацептивов;
- женщины, у партнеров которых обнаружен рак головки полового члена;
- иммунодефицитные состояния, включая СПИД;
- индивидуальная генетическая предрасположенность к гинекологическим злокачественным процессам;
- инфекции, передающиеся половым путем;
- вирус папилломы человека (ВПЧ);
- количество половых партнеров (больше трех);
- курение (активное и пассивное);
- наличие в анамнезе цитологических мазков с отклонениями от нормы;
- низкий социальный уровень;
- паттерн сексуального поведения;
- первый половой акт в раннем возрасте (до 16 лет).

Существуют и другие факторы риска, а также ряд предположений, которые требуют дальнейшего исследования.

По данным Национальной программы США по раннему выявлению рака молочной железы и ШМ, отклонения от нормы в цитологических мазках встречаются в 3,8% случаев (легкая дисплазия – в 2,9%, умеренная и тяжелая – в 0,8%, сквамозная карцинома – в 0,1%).

Гормональная терапия и риск развития предраковых и раковых состояний ШМ

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)

Существует связь между длительностью приема КОК (более 5 лет) и частотой возникновения рака ШМ. Многие исследователи столкнулись с тем, что у лиц, принимающих гормональные контрацептивы, есть несколько дополнительных факторов риска возникновения предраковых и раковых состояний ШМ: такие женщины ведут более активную половую жизнь, чаще меняют партнеров, являются носителями возбудителей, передающихся половым путем, курят. Если эти факторы не принимать во внимание, то можно предположить, что КОК увеличивают риск возникновения плоскоклеточной карциномы и других видов карцином в два раза.

Гормональные контрацептивы, содержащие только прогестины

Эти гормональные контрацептивы не повышают риск возникновения предраковых и раковых заболеваний ШМ.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Точных данных, подтверждающих связь между комбинированными эстрогенными/прогестероновыми гормональными препаратами, которые используются в качестве ЗГТ, и риском возникновения дисплазий и рака ШМ, нет. Большинство врачей согласны с тем, что ЗГТ – вполне безопасный метод лечения, так как доза синтетических гормонов в этих препаратах в несколько раз ниже, чем в КОК.

Многие врачи считают, что женщина может продолжать прием КОК и ЗГТ при лечении дисплазий ШМ. Гормональные препараты также назначают после лечения дисплазий, плоскоклеточного эпителиального рака ШМ, но с осторожностью – после лечения аденокарцином.

Роль инфекционных возбудителей в возникновении предраковых и раковых состояний ШМ

Исследователи Великобритании и других стран мира изучали влияние ряда инфекционных возбудителей на возникновение шеечных интраэпителиальных неоплазий. Поскольку многие микроорганизмы являются причиной повреждения клеток эпителия ШМ и влагалища из-за выработки веществ, которые стимулируют пролиферацию клеток, то предполагалось, что воспалительный процесс, вызванный ими, может провоцировать перерождение предракового состояния эпителия ШМ в раковое. Однако связи между дисплазиями и наличием вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, герпес-вируса человека (типы 6 и 8), диплококка (возбудителя гонореи) и хламидии не найдено.

У женщин со смешанной инфекцией, вызванной ВПЧ и герпес-вирусом (тип 7), чаще наблюдались умеренные и тяжелые виды дисплазий.

Риск перехода доброкачественного процесса в злокачественный

Так как дисплазия считается предраковым состоянием ШМ, важно вовремя оценить уровень риска перехода разных видов дисплазий в рак ШМ, в первую очередь для выбора правильного лечения и тактики наблюдения пациентки.

Во многолетних исследованиях ученых многих стран, включающих длительное наблюдение (20 лет) большого количества женщин, обнаружены дисплазии разной степени. У этих пациенток проводили биопсию пораженных участков эпителия с гистологическим исследованием препарата. Данные одного из таких исследований (А. Остор и др., 1993) представлены в таблице 2.

Таблица 2. Риск перехода дисплазии разной степени в рак ШМ

Степень дисплазии	Самопроизвольная регрессия, %	Длительное течение (персистенция), %	Прогресс, %
Легкая	57	32	11
Умеренная	43	35	22
Тяжелая	32	56	12

Большинство врачей согласны с тем, что легкие дисплазии можно не лечить, однако существует немало споров по поводу лечения умеренной дисплазии. Исследования показали, что в большинстве случаев (70%) умеренные дисплазии регрессируют самопроизвольно в течение одного-двух лет, поэтому таких пациенток необходимо наблюдать в течение 6-12 мес без проведения хирургического вмешательства.

Рак ШМ считается вторым лидирующим злокачественным заболеванием у женского населения во всем мире, однако изменения в виде дисплазий разной степени в цитологических мазках находят только у 1,5-6% пациенток, у которых проводили забор цитологического мазка. Лечить и наблюдать женщин с дисплазиями нужно с учетом не только степени поражения шеечного эпителия, но и наличия индивидуальных факторов риска.

Возникновение рака ШМ

В 1995 г. доктор Майкл Поликар предложил теорию «сорняка» для объяснения патогенеза возникновения рака ШМ. Согласно этой теории, шеечная ткань (эпителий) – это почва. Семенами, которые могут вызвать злокачественное перерождение клеток, являются ВПЧ. Удобрением, помогающим росту злокачественных клеток, становятся другие факторы риска, например курение. Эта теория требует более детального исследования, так как патогенез возникновения рака ШМ до конца не изучен.

Процесс возникновения рака ШМ длится медленно, в среднем 13-15 лет – от момента появления признаков легкой дисплазии до развития карциномы, поэтому поспешное оперативное лечение больных с легкими и умеренными дисплазиями, особенно нерожавших, часто без тщательного обследования, основано на неграмотности врачей, отсутствии знаний о природе возникновения и развития предраковых и раковых состояний эпителия ШМ.

Современные методы обследования женщин

Для обследования пациенток применяют следующие методы:

- простой цитологический мазок (по методу Папаниколау, Романовского-Гимзе) – чувствительность этого метода обследования составляет от 51 до 85%;
- тонкослойную цитологию на жидкостной основе;
- компьютерную автоматическую цитологию;
- ВПЧ ДНК-тестирование (чувствительность методов по определению ДНК-вируса, по данным многочисленных исследований, составляет от 82 до 96%);
- кольпоскопию. С помощью этого метода без дополнительных обследований можно выявить умеренные и тяжелые дисплазии эпителия ШМ только в 2/3 случаев. Считается, что врач, чтобы начать самостоятельный кольпоскопический осмотр ШМ, должен провести не менее 200 кольпоскопий под наблюдением высококвалифицированного врача-кольпоскописта и поддерживать свой профессиональный уровень, проводя не менее 25 кольпоскопий в год);
- биопсию с гистологическим исследованием биоптированного препарата (после биопсии женщине следует избегать коитуса в течение 7-10 сут для предупреждения инфицирования и дополнительной травматизации биоптированного участка).

Общее лечение

Существует так называемая ортомолекурная терапия дисплазий ШМ, которая включает несколько групп препаратов, влияющих на восстановление нормального эпителия ШМ. Обнаружена прямая связь между дефицитом витаминов А, С и возникновением дисплазий ШМ, поэтому очень важно рекомендовать эти витамины женщинам не только для лечения, но и для профилактики изменений эпителия ШМ. Важную роль в восстановлении эпителия играют такие витамины, как Е, B_6, B_{12}, β-каротин, биофлавоноиды, особенно олигомерные проатоцианидины (ОРС), и фолиевая кислота.

Не менее важны в лечении дисплазий селен, полиненасыщенная жирная кислота омега-3, пробиотики и пребиотики, клетчатка и ряд ферментов (панкреатин, бромелайн). Доказано, что дефицит этих биологических веществ наблюдается у 67% пациенток с дисплазией. Очень важно придерживаться рационального питания, консультируясь, по возможности, с диетологом или нутрициологом. Из лекарственных растений положительно влияет на регенерацию эпителия ШМ зеленый чай.

Метод химической коагуляции (солкогин, ваготид и другие) очень популярен в ряде стран, в том числе и в Украине. Относительно удовлетворительные результаты применения этого метода могут быть получены только при лечении небольших по площади и глубине поражений в основном легкой дисплазии. При умеренной и тяжелой дисплазиях этот вид лечения не эффективен. Эффективность применения данного метода значительно выше при лечении эктопии цилиндрического эпителия, нежели дисплазий плоского эпителия.

Хирургическое лечение

Современное хирургическое (оперативное) лечение предраковых состояний ШМ составляют пять основных методов.

1. Электрическая эксцизия (диатермокоагуляция (ДЕК), процедура петлевой электрической эксцизии – LEEP, эксцизия зоны трансформации с помощью большой петли – LLETZ, электрическая конизация).
2. Холодовая деструкция (криодеструкция, криоконизация).
3. Лазерная терапия (лазерная вапоризация и конизация, лазерное прижигание).
4. Холодно-ножевая конизация (иссечение).
5. Ампутация ШМ (ножевая, ультразвуковая).

Хирургическое лечение ШМ лучше проводить в первую (фолликулярную) фазу менструального цикла. В этот период под влиянием повышающегося уровня эстрогенов происходит пролиферация эпителия ШМ, что способствует процессу регенерации.

При наличии персистентной ВПЧ-инфекции лучшие результаты лечения наблюдаются при использовании лазерной вапоризации и диатермокоагуляции.

Хирургическое лечение можно проводить при местном обезболивании (лидокаин с эпинефрином) или без него, в редких случаях – при общей анестезии кратковременного действия. Седативные средства применяют по желанию пациентки и/или врача.

Диатермокоагуляция

Этот метод хирургического лечения, который в народе называют прижиганием ШМ, весьма популярен из-за технической простоты выполнения операции. Его применяют практически во всех странах мира в течение последних 25-30 лет. Электрическую эксцизию проводят двумя видами петель – электродов – маленькой или большой, в зависимости от размера и глубины поражения, с помощью электрического тока низкого напряжения, который приводит к водному дисбалансу клеток эпителия и таким образом разрушает их.

При ДЭК трудно регулировать глубину коагуляции биотканей – в этом состоит главный недостаток этого лечения. После первого контакта электрода с поверхностью ШМ на ней образуется коагуляционная пленка, которая не позволяет врачу определить, на какую глубину распространяется электрическая энергия. Если в непосредственной близости от места коагуляции располагается кровеносный или лимфатический сосуд, то высока вероятность получения глубоких некрозов тканей, расположенных по ходу сосудов, что в дальнейшем способствует образованию рубцов ШМ. Такой вид осложнений называется синдромом коагулированной ШМ и требует дополнительных хирургических методов лечения. После ДЭК чаще чем после других видов лечения возникает эндометриоз.

Криохирургия (холодовая деструкция)

Пионерами в применении жидкого азота в холодовой хирургии пораженных дисплазией участков ШМ были Крисп и Остергард в 1971 г. Как и при ДЭК, регулирование глубины промерзания тканей с высокой точностью провести невозможно.

Колликвационный струп по своей структуре, в отличие от коагуляционного, довольно рыхлый, поэтому женщин дольше беспокоят выделения, которые на самом деле являются лимфореей из зияющих после отторжения струпа лимфатических сосудов.

Для проведения холодовой деструкции дисплазий очень важно учитывать такой показатель, как результат эндоцервикального кюретажа (ЭЦК), который позволяет провести гистологическое исследование эпителия канала ШМ для исключения или подтверждения злокачественного процесса цилиндрического эпителия, а также для уточнения распространения интраэпителиальной неоплазии, особенно за пределы влагалищной порции ШМ внутрь шеечного канала.

Холодовая деструкция, как и ДЭК, не должна проводиться у пациенток с подтвержденным в результате ЭЦК злокачественным процессом, с железистой дисплазией цервикального канала; в этих случаях данный вид лечения не эффективен.

У некоторых женщин возникает анафилактический шок как результат аллергической реакции на холод.

При соблюдении правил проведения холодовой деструкции ШМ и правильного подбора больных успех лечения составляет от 88 до 94%, при лечении тяжелой дисплазии в 7,1-39% случаев патологический процесс возникает повторно.

Лазерное лечение

Лазерное хирургическое лечение ШМ развивается в двух направлениях: с использованием лазерного излучения большой мощности и низкоинтенсивного лазерного излучения, что позволяет проводить лазерную вапоризацию (выпаривание) или лазерную конизацию ШМ.

Первые CO_2 лазерные вапоризации провели Дорси в 1979 г., Джордан и Коллинс в 1985 г. В те годы лазерное лечение дисплазий было одним из самых популярных методов лечения в развитых странах мира. Со временем этим методом стали пользоваться реже из-за дороговизны технического оборудования, а также из-за того, что лазерное лечение необходимо проводить в операционных условиях с применением общей анестезии. CO_2-лазер – это луч невидимого инфракрасного света, для которого мишенью действия становятся клетки, содержащие большое количество воды. Они могут максимально адсорбировать энергию лазера, что и приводит к выпариванию ткани. От величины мощности излучения зависят толщина лазерного луча и его действие. Для вапоризации тканей можно применять низкоинтенсивные лучи; основные побочные эффекты при таком виде лечения – перегрев и ожог тканей. После вапоризации не остается тканевого материала для гистологического исследования. Коагулирующий эффект лазера используется также для остановки кровотечения, которое может возникнуть при проведении процедуры.

Действие лучей высокой интенсивности похоже на действие острого скальпеля и используется для лазерной конизации ШМ, сопровождается меньшим кровотечением, чем при проведении холодно-ножевой конизации. При этом виде лечения нужна хорошая иммобилизация пациентки для предупреждения серьезных повреждений соседних тканей ШМ, влагалища, а также промежности, поэтому процедуру рекомендуют проводить под общим кратковременным наркозом. При лазерном лечении сохраняются участки иссеченных тканей, которые можно исследовать гистологически.

Женщины испытывают более сильные болевые ощущения при лазерной вапоризации, чем при холодовой деструкции ШМ, легкое кровотечение может возникать на 4-10-й день после операции.

Ножевая конизация ШМ

Почти два столетия назад проведена первая попытка удаления опухоли ШМ с помощью скальпеля, которая стала началом хирургического лечения предраковых и раковых состояний ШМ. До появления ДЭК и криодеструкции этот метод был самым распространенным

в лечении некоторых заболеваний ШМ, но чаще им пользовались с диагностической целью для проведения конусовидной биопсии ШМ. В настоящее время ножевое конусовидное иссечение проводят у пациенток с дисплазиями цилиндрического эпителия, аденокарциномами *in situ*, при больших старых разрывах ШМ и с патологическими эктропионами. Недостатками холодно-ножевой конизации ШМ являются обильное кровотечение, большая травматизация ШМ и, следовательно, длительное заживление, а также стеноз цервикального канала из-за разрушения большого количества эндоцервикальных желез.

Ампутация ШМ

Этот вид лечения представляет собой высокое конусовидное иссечение тканей ШМ и выполняется только в условиях операционной, нередко с использованием эпидуральной или внутривенной анестезии. Ножевая ампутация – это органосохраняющая операция, которая успешно применяется при начальных стадиях рака.

В 1992 г. в гинекологической клинике Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена разработали операцию по удалению пораженного участка ШМ с использованием ультразвукового скальпеля по специальной методике. Частота стеноза шеечного канала при таком оперативном лечении намного ниже, чем при других видах хирургического лечения.

Показания для оперативного лечения дисплазий ШМ:

- удовлетворительный кольпоскопический осмотр с полной визуализацией зоны трансформации;
- пораженные участки шеечного эпителия обнаружены и определены полностью;
- результаты гистологического исследования биоптированного препарата совпадают с результатами цитологического исследования;
- биопсия проведена в обязательном порядке для исключения злокачественного процесса.

Противопоказания для проведения хирургического лечения дисплазий:

- аденокарцинома *in situ;*
- беременность (относительное противопоказание);
- инфекция ШМ и влагалища;
- неудовлетворительный результат кольпоскопии;
- острые и подострые воспалительные процессы органов малого таза;
- пораженные участки эпителия определяются плохо или их размеры выходят за пределы технических возможностей лечения;
- по результатам биопсии предполагается или подтверждается злокачественный процесс;
- результат прицельной (с помощью кольпоскопии) биопсии не совпадает с результатом цитологического исследования;
- отсутствие профессиональных навыков у врача.

Ведение пациенток в послеоперационном периоде

Женщине, которой проведено оперативное лечение, необходимо знать, какие неприятные симптомы она может испытывать после лечения: тянущая боль внизу живота в первые дни после процедуры, влагалищные выделения с запахом или без в течение 2-4 нед. Для устранения боли применяют ибупрофен, ацетоминофен, другие обезболивающие препараты.

В течение всего периода выздоровления (минимум 4 нед) пациентка не должна поднимать тяжести, пользоваться тампонами, спринцеваться, жить половой жизнью, так как все это провоцирует травматизацию с последующим кровотечением, инфекционные процессы ШМ.

Профилактическое применение антибиотиков не обосновано. Некоторые врачи назначают гормональные контрацептивы для искусственной задержки менструации, что якобы является профилактикой эндометриоза ШМ, однако исследования показали, что такой вид профилактики не эффективен.

Если после лечения у женщины повышается температура тела (>38 °С) и/или возникает обильное или длительное влагалищное кровотечение, и/или боль усиливается и не устраняется обезболивающими препаратами, необходимо как можно быстрее обратиться к лечащему врачу.

Нормальная гистологическая картина шеечного эпителия восстанавливается у 60% женщин через 6 нед после лечения, у 90% – через 10 нед. Цитологический мазок необходимо повторять не раньше чем через 3-4 мес после лечения, затем каждые 3-4 мес в течение года.

Процесс заживления ШМ после оперативного лечения порой длится до 6 мес, поэтому раннее кольпоскопическое или цитологическое обследование иногда приводит к ложноположительным результатам и необоснованному подозрению на наличие остаточных явлений цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Осложнения после хирургического лечения:

- бесплодие из-за стеноза цервикального канала, уменьшения выработки цервикальной слизи, функциональной неполноценности ШМ и вторичной трубной дисфункции вследствие восходящей инфекции;
- формирование рубцов ШМ и ее деформация;
- возникновение карциномы из-за неполного или неточного обследования;
- нарушение менструальной функции;
- обострение воспалительных заболеваний мочеполовой системы;
- преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек (значительный риск этого осложнения наблюдается после ДЭК и криодеструкции, поэтому врач должен серьезно подходить к выбору лечения у женщин репродуктивного возраста, особенно нерожавших, у которых хирургическое лечение может быть отложено на определенный период времени).

Профилактика:

- предупреждение половой передачи инфекций с помощью барьерных и/или химических методов контрацепции;
- отказ от курения;
- рациональное питание;
- цитологический скрининг.

Обследования пациенток и скрининг предраковых и раковых состояний ШМ проводятся следующим образом.

- Цитологическое исследование мазков следует начинать у женщин, которые ведут активную половую жизнь, с 18 лет, и проводить скрининг один раз в год.

- После двух негативных достоверных результатов в течение года цитологическое исследование проводят один раз в три года до 69-летнего возраста. Такая частота обследования должна применяться в том случае, если существует возможность быстрого контакта и приглашения пациентки для дополнительного обследования и лечения. При отсутствии такой возможности цитологическое исследование желательно проводить один раз в год.
- У пациенток с легкой дисплазией цитологическое исследование мазка следует выполнять каждые 3-6 мес в течение двух лет. Кольпоскопию и ВПЧ ДНК тестирование не обязательно проводить у всех женщин, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска и принимать решение на основании их анализа.
- При наличии двух последующих цитологических результатов с признаками легкой дисплазии или при ухудшении состояния здоровья желательно провести кольпоскопию.
- Пациенток с умеренной и тяжелой дисплазией ШМ осматривают кольпоскопически с прицельной биопсией пораженных участков и по возможности обследуют на ВПЧ-носительство.
- Наличие ВПЧ-инфекции не должно быть фактором, меняющим тактику ведения женщин с изменениями в цитологическом мазке, тем более не должно быть показанием для проведения оперативного лечения заболеваний ШМ.

Выводы

- Проводя осмотр и обследование пациентки, врач должен руководствоваться современными данными о возникновении и развитии предраковых и раковых заболеваний ШМ.
- Дифференциальная диагностика фоновых, доброкачественных и злокачественных состояний ШМ – неотъемлемая часть обследования женщин.
- Заключительный диагноз следует грамотно обосновать результатами нескольких методов обследования. При наличии разногласий или неточностей в результатах повторить и/или продолжить обследование пациентки.
- Хирургическое лечение предраковых состояний ШМ основывается на результатах обследования и на многих других факторах, в том числе на желании женщины сохранить фертильность. Оно ни в коем случае не должно быть поспешным в целях перестраховки возникновения злокачественного процесса. Врачу следует учитывать все осложнения хирургического лечения и не подвергать женщину большему риску длительных негативных последствий такого лечения при наличии минимального риска малигнизации доброкачественного процесса ШМ.
- Наблюдение и цитологический скрининг женщин группы риска по развитию рака ШМ, а также обучение их методам профилактики значительно снижают развитие инвазивных форм рака, поэтому должны быть значимыми при оказании профессиональной помощи пациенткам.

Литература

1. Brechin S., Cameron S.T., Paterson A.M. et al. Intrauterine polyps – a cause of unscheduled bleeding in women using the levonorgestrel intrauterine system. Hum Reprod 2000; 15: 650-2.
2. Casper G.R., Ostor A.G., Quinn M.A. A clinicopathologic study of glandular dysplasia of the cervix. Gynec Oncol 1997; 64 (1): 166-70.
3. Cirizano F.D. Management of pre-invasive diseade of the cervix. Semin Surg Oncol 1999; 16 (3): 222-7.
4. Crisp W.E. Cryosurgical treatment of neoplasia of uterine cervix. Obstet Gynecol 1972; 39 (4): 495-9.
5. Ferenczy A., Coutlee F., Franco E., Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. CMAJ 2003; 169 (5): 431-4.
6. Franco E.L., Duarte-Franco E., Ferenczy. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ 2001; 164 (7): 1017-25.
7. Hanna L. Women and AIDS: Cervical Intraepithelial Neoplasia. Bulletin of Experimental Treatments for AIDS, San Francisco AIDS Foundation 1996.
8. Josefson D. Mild cervical dysplasia often reverts to normal. BMJ 1999; 318: 420.
9. Lanham S., Herbert A., Basarab A., Watt P. Detection of cervical infections in colposcopy clinic patients. J Clin Micro Biol 2001; 2946-50.
10. Meijer C.J.L.M., Snijders P.J.F., van den Brude A.J.C. Screening for cervical cancer: Should we test for infection with high-resk HPV? CMAJ 2000; 163 (5): 535-8.
11. Muderspach L., Wilczynski S., Roman L. et al. A phase 1 trial of a human papillomavirus (HVP) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive. Clinical Cancer Research 2000; 6: 3406-3416.
12. Ostor A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12 (2): 186-92.
13. Ostor A.G., Mulvany N. The pathology of cervical neoplasia. Current Opinion Obstet & Gynecol 1996; 8 (1): 69-73.
14. Parazzini F., La Vecchia C. et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. BM J 1997; 315: 85-8.
15. Pinto A.P., Crum C.P. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. Clin Obstet Gynecol 2000; 43 (2): 352-62.
16. Raffle A.E., Alden B., Quinn M. et al. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modeling of cases and deaths prevented. BMJ 2003; 326: 901-12.
17. Sadler L., Saftlas A., Wang W. et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. JAMA 2004; 291: 2100-6.
18. Saha A., Maresh M. Women are often followed up too soon after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. BMJ 1996; 312: 640.
19. Schlecht N.F., Kulaga S., Robitaille J. et al. Persistent Human Papillomavirus Infection as a Predictor of Cervical Intraepithelial Neoplasia. JAMA 2001; 286 (24): 3179-80.
20. Schwartz S.M., Daling J.R., Shera K.A. et al. Human Papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study. J Clin Oncol 2001; 19 (7): 1906-15.
21. Sellors J.W., Karwalajtys T.L., Kaczorowski J. et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. CMAJ 2003; 168 (4): 421-5.
22. Shlay J.C., Dunn T., Byers T et al. Prediction of cervical intraepithelial Neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on Papanicolaou smears. Obstet Gynecol 2000; 96: 410-16.
23. Wright T.C. Jr., Cox J.T., Massad L.S. et al. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. JAMA 2002: 287 (16): 2120-9.

Тромбоэмболия легочных артерий в акушерско-гинекологической практике

А.Я. Сенчук, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
С.В. Иваненко, Киевский медицинский институт Украинской ассоциации народной медицины

Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) – это окклюзия сосудистого русла легких тромбами, первично образовавшимися в венах большого круга кровообращения либо в правых полостях сердца и принесенными в него током крови. ТЭЛА является важной причиной заболеваемости и смертности. Частота случаев регистрируется в 2-15% вскрытий и превышает летальность от инфаркта миокарда (ИМ). Среди жителей больших городов ТЭЛА диагностируют в 4,5-12% всех аутопсий.

В то же время необходимо учитывать, что частота ТЭЛА не определяется данными аутопсий, поскольку не все случаи этого грозного осложнения заканчиваются смертельными исходами. Опубликованные в научной литературе данные не относятся к нашему реальному времени. Наше сегодня – это усовершенствование диагностических методик, значительное увеличение числа родов и таких оперативных вмешательств, которые раньше провести было невозможно (тяжелые экстрагенитальные патологии, оперированное сердце, тромбофилии и др.).

Очень часто ТЭЛА является следствием тромбоза глубоких вен (ТГВ), которые возникают во время беременности у 0,42% женщин, а в послеродовом периоде у 3,5%. Частота случаев материнской смертности при этом осложнении составляет 0,1 на 10 000 родов при вагинальном родоразрешении и увеличивается соответственно до 1-1,6 – при кесаревом сечении. ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА нередко являются осложнениями гинекологических операций. Примерно 40% летальных исходов после гинекологических операций обусловлены ТЭЛА. Это осложнение занимает второе место среди причин смертности женщин вследствие искусственного аборта и первое – среди причин смерти в послеоперационном периоде больных раком тела и шейки матки.

Этиология

Причиной ТЭЛА являются отрыв тромба от места его формирования и окклюзия им части или всего русла легочной артерии (ЛА). Источником ТЭЛА чаще всего бывают тромбы из бассейна нижней полой вены (более 90%), в том числе из вен нижних конечностей – 63%, тазовых сплетений – 20%.

Факторы риска тромбоэмболий:

- возраст старше 35 лет;
- ожирение;
- прием гормональных препаратов;
- гестоз;
- родоразрешение (особенно экстренное оперативное родоразрешение);
- варикозная болезнь (преимущественно поражение нижних конечностей) – источником ТЭЛА в 50% случаев является ТГВ подвздошно-бедренного сегмента, в 1-5% – ТГВ голени;
- нарушения свертывающей системы крови;
- врожденные тромбофилии – дефицит антитромбина III, протеинов С, S, антифосфолипидный синдром;
- полицитемия;
- длительная иммобилизация в связи с болезнью или вынужденное фиксированное положение ног в автомобиле, самолете и т.д.;
- катетеризация магистральных и периферических вен;
- сахарный диабет;
- сопутствующие злокачественные новообразования.

В 1856 г. Вирхов указал на три фактора, способствующих развитию тромбоза: замедление кровотока (венозный стаз), повышенную свертываемость крови и повреждение стенки сосуда.

Патогенез

В патогенезе ТЭЛА ведущее место принадлежит механическим и химическим факторам, которые обусловливают возникновение и прогрессирование нарушений в органах и системах пациентов. В первую очередь патофизиологические изменения при ТЭЛА определяются острой окклюзией легочно-артериального русла и легочно-артериальной гипертензией (ЛАГ) различной степени выраженности, что приводит к повышенной нагрузке на правый желудочек, а в ряде случаев – к его острой недостаточности. Легочная гипертензия (ЛГ) обычно возникает при окклюзии более 30% артериального сосудистого русла легких, клинически значимой становится при 50%, а коллапс возникает при закрытии 70% и более легочного артериального русла.

Описанный механизм возникновения ЛАГ относят к механическому фактору, и он является ведущим в случаях эмболии крупных ветвей ЛА. В то же время в патогенезе развития ЛАГ большая роль принадлежит химическому (вторичному) фактору, который преобладает при тромбоэмболии мелких ветвей ЛА. Из тромбов и эндотелия сосудов легких высвобождаются биологически активные амины (серотонин, гистамин, брадикинин, тромбоксан А2, простагландины и др.), которые раздражают сосудистые и бронхиальные рецепторы. Последние вызывают спазм сосудов и бронхов, что усугубляет нарушение баланса между вентиляцией и перфузией.

В генезе патофизиологических изменений выделяют три рефлекторных механизма ответной реакции сердечно-сосудистой системы на ТЭЛА:

- снижение системного артериального давления (АД);
- спазм не подвергнутых эмболизации ЛА и артериол;
- рефлекторную одышку, которая, наряду с уменьшением кровотока через легкие, способствует углублению гипоксии.

Выраженность гемодинамических сдвигов в малом круге кровообращения определяется в большей степени объемом тромбоэмболического поражения, поскольку для возникновения гипертензивных реакций необходима обструкция не менее половины сосудистого русла легких.

Клиника

Клинические проявления варьируют от бессимптомных (немые эмболии) до быстро развивающихся состояний острой легочно-сердечной недостаточности (ЛСН). Внезапно возникает одышка, сухой кашель, возбуждение, боль за грудиной, цианоз лица и верхней половины туловища, глубокий обморок, коллапс, тахикардия, тахипноэ (25-40 дыхательных движений в минуту). Острая ЛСН в течение нескольких минут может привести к смерти. Полный клинический синдром при ТЭЛА отмечается только у 16% больных.

У большинства пациенток ТЭЛА развивается, как правило, внезапно, на фоне гладкого течения послеоперационного периода, является полной неожиданностью для акушеров-гинекологов.

Выраженность клинической картины и симптоматика ТЭЛА зависят от клинико-анатомических особенностей тромбоэмболической обтурации. Она может быть: сверхмассивной (стволовой) – тромб перекрывает от 75 до 100% просвета легочных сосудов; массивной – от 45 до 75%; немассивной (долевой) – от 15 до 45%; мелкой – менее 15%; мельчайшей (микрососудистой).

Согласно классификации, предложенной В.А. Жмуром [1], выделяются четыре формы ТЭЛА.

- **Молниеносная** – в клинической картине преобладает асфиксия, болевой синдром, резкое снижение АД. Смерть наступает в течение 10-15 мин. Патологоанатомические изменения в легких отсутствуют.
- **Быстрая** – те же признаки; смерть наступает через 30-60 мин. В легких отмечают застойные явления.
- **Замедленная** – те же признаки; смерть наступает через несколько часов, в легких наблюдается начало геморрагического инфаркта.
- **Стертая** – преобладает пневмоническая сердечная недостаточность; в легких развивается инфаркт-пневмония. Смерть, как правило, наступает в отдаленный период.

Достаточно часто (10-34% случаев) наблюдают рецидивирующее течение ТЭЛА. Это микротромбоэмболии со стертой клиникой, вследствие которых развивается пневмосклероз, эмфизема легких, прогрессирующая ЛГ. Каждый из рецидивов может привести к внезапной смерти от массивной ТЭЛА или рефлекторного легочного артериального криза.

По степени уменьшения частоты симптомов ТЭЛА можно представить так: боль за грудиной – 100%, одышка – 100%, сухой кашель – 80%, панический страх – 60%, спутанность сознания – 50%, гипотония, тахикардия (более 100 уд/мин) – 58%, акцент II тона над ЛА – 53%, кровохарканье – 50%, влажные хрипы – 50%, непродуктивный кашель – 50%, повышение температуры – 45%, правожелудочковый ритм галопа – 35%, тромбофлебит – 33%, шум трения плевры – 20%, цианоз – 20%.

В зависимости от преобладания указанных симптомов различают следующие синдромы ТЭЛА:

1. ***Легочно-плевральный*** – одышка, боль за грудиной (чаще в нижних отделах), кашель, иногда с мокротой, кровохарканье. Этот синдром чаще возникает при малой и субмассивной эмболиях, то есть при закупорке долевой артерии или периферических разветвлений ЛА, и характерен для инфаркта легких.

2. ***Кардиальный*** – боль и ощущение дискомфорта за грудиной, тахикардия и гипотония, может быть спутанность сознания. У больной могут наблюдаться набухание шейных вен, положительный венозный пульс, усиленный сердечный толчок, акцент II тона на ЛА, повышение центрального венозного давления (ЦВД). Эта картина чаще характерна для массивной эмболии.

3. ***Церебральный*** – потеря сознания, судороги и/или очаговые нарушения как следствие гипоксии; встречается преимущественно у лиц пожилого возраста.

В зависимости от преобладания того или иного симптома, кроме указанных выше, различают синдромы острой дыхательной недостаточности, острой сосудистой недостаточности, острой сердечной недостаточности, острых нарушений ритма сердца и абдоминальный синдром.

Ни один из перечисленных синдромов не является патогномоничным для ТЭЛА, однако при проведении дифференциальной диагностики нужно учитывать, что отсутствие таких симптомов, как одышка, тахикардия, боль в грудной клетке, ставит под сомнение наличие ТЭЛА. Значение этих симптомов значительно возрастает при наличии у пациенток варикозной болезни.

Диагностика

Типичными признаками ТЭЛА являются одышка, артериальная гипотония, тахикардия, боль в грудной клетке, акцент II тона над ЛА, кашель. При молниеносной форме тяжелой массивной ТЭЛА наблюдают внезапное прекращение кровообращения (электромеханическую диссоциацию), резкий цианоз или бледность кожи верхней части тела, одышку, шок, набухание шейных вен; при острой среднетяжелой – артериальную гипотонию, дыхательную и правожелудочковую недостаточность, признаки инфаркта легких; при рецидивирующей – повторные приступы немотивированной одышки.

Патогномоничных симптомов ТЭЛА не существует, поэтому для определения диагноза необходимо выявить и проанализировать факторы риска тромбофилии, а затем учесть результаты инструментальных методов исследования. Из них наиболее эффективны: обзорная рентгенография и ангиопульмонография легких, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, эхокардиография (ЭхоКГ), прямая регистрация внутрисердечного давления и минутного выброса сердца, обследование системы гемостаза, ультразвуковая допплерография вен нижних конечностей, флебография, газовый состав артериальной крови (массивность эмболии коррелирует со степенью снижения PaO_2 в артериальной крови).

В оптимальном варианте специальные методы исследования должны применяться в такой последовательности. Сначала записывают ЭхоКГ и выполняют бесконтрастную рентгенографию органов грудной клетки, затем (если диагноз эмболии не исключен) – вентиляционно-перфузионное сканирование легких. По результатам радиоизотопного исследования судят о необходимости проведения ангиопульмонографии, которая возможна только в условиях специализированного лечебного учреждения. Ее применяют, если после сканирования диагноз эмболии остается сомнительным или обнаружено обширное поражение, при котором может оказаться необходимой тромболитическая терапия или эмболэктомия из ЛА [5].

Дополнительно необходимо провести консультации специалистов: хирурга, терапевта, врача интенсивной терапии.

Дифференциальная диагностика

В большинстве случаев дифференциальную диагностику следует проводить у лиц со многими экстремальными состояниями, встречающимися в практике акушеров-гинекологов.

- ***Ишемическая болезнь сердца*** и ее проявления – ИМ, кардиогенный шок (табл. 1).
- ***Дифференциальная диагностика эмболии околоплодными водами (ЭОВ) и ТЭЛА*** должна проводиться с учетом критериев, приведенных в таблице 2.
- ***Тяжелая бактериальная пневмония и ТЭЛА*** могут сопровождаться сходными клиническими признаками, такими как плевральная боль, кашель кровохарканье, одышка, тахикардия, цианоз, гипотензия, шум трения плевры и гипертермия. Часто совпадают и рентгенологические признаки. В то же время бактериальная пневмония сопровождается сильными ознобами, выделением гнойной мокроты, бактериемией и лейкоцитозом. При эмболическом инфаркте легкого в анамнезе имеют место факторы риска ТЭЛА, кровянистая мокрота и серозно-геморрагический плевральный выпот. В зоне инфаркта обнаруживается зона распада с асептическим содержимым. Инфаркт-пневмония обычно резистентна к антибактериальной терапии.

Таблица 1. Критерии дифференциальной диагностики ТЭЛА и ИМ

Признаки	ТЭЛА	ИМ
Клинический фон	Длительный постельный режим, послеоперационный период, варикозная болезнь или ее осложнения (тромбофлебит, флеботромбоз), аритмии	Предшествующая стенокардия, инфаркт в анамнезе, психоэмоциональное перенапряжение
Характер боли	Чаще за грудиной, постоянная, распирающая, без иррадиации, нередко связана с дыханием	За грудиной, волнообразная, сжимающая, с иррадиацией в левую руку, плечо, шею, челюсть, подлопаточную область, с дыханием не связана
Одышка	Число дыханий 30-40 в 1 мин без ортопноэ и обычно без признаков застоя в легких; сухой кашель	Тахипноэ не закономерно. При кардиальной астме или отеке легких одышка сочетается с ортопноэ и застойными явлениями в легких
Цианоз	Диффузный	Акроцианоз
Шок	Развивается часто и сочетается с подъемом ЦВД	Сочетается со снижением ЦВД
Кровохарканье	Характерно	Не характерно
Акцент II тона над ЛА	Отмечается часто	Не характерен
Шум трения плевры	Часто	Не характерен

Таблица 2. Критерии дифференциальной диагностики ЭОВ и ТЭЛА

Признаки	ЭОВ	ТЭЛА
Клинический фон	Роды, послеродовой или ранний послеродовой период. Часто бурная или дискоординированная родовая деятельность в сочетании с отхождением околоплодных вод	Длительный постельный режим, послеоперационный период, варикозная болезнь или ее осложнения (тромбофлебит, флеботромбоз), аритмии
Характер боли	Чаще за грудиной	Чаще за грудиной, постоянная, распирающая, без иррадиации, нередко связана с дыханием.
Сознание	Часто спутанное, моторное возбуждение, судороги по типу grand mal, потеря сознания, коматозное состояние	Часто обморочные состояния или панический страх
Одышка	Тахипноэ или диспноэ, дыхание поверхностное и аритмичное. Явления одышки нарастают	Число дыханий 30-40 в минуту без ортопноэ и обычно без признаков застоя в легких, сухой кашель
Цианоз	Общий; набухание шейных вен	Диффузный
Шок	Тахикардия (120-140 уд/мин) сочетается с резким понижением АД и значительным повышением ЦВД	Развивается часто (тахикардия более 100 уд/мин), сочетается с гипотонией и подъемом ЦВД
Состояние матки	Гипотония или атония матки, наружное кровотечение	Не характерно
Признаки синдрома ДВС (диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови)	Прогрессируют	Не характерны

При спонтанном пневмотораксе основную роль играют данные рентгенологического исследования. В то же время следует иметь в виду, что пневмоторакс и экссудативный плеврит изредка осложняют течение тромбоэмболической окклюзии ЛА.

Кроме вышеперечисленных состояний, при дифференциальной диагностике ТЭЛА необходимо также учитывать основные симптомы и данные дополнительных методов обследования при других критических состояниях: воздушной и жировой эмболиях, отеке легких (чаще при кардиогенной этиологии), бронхиальной астме и бронхоастматическом статусе.

Неотложная помощь

Алгоритмом первичной медицинской помощи при ТЭЛА обязательно должен владеть врач-гинеколог. Неотложная врачебная помощь при ТЭЛА до оказания специализированной помощи врачом интенсивной терапии состоит в следующем:

- поддержание жизни в первые минуты – непрямой массаж сердца (обеспечивает кровообращение в жизненно важных органах и позволяет фрагментировать и «протолкнуть» тромб по ходу легочного ствола, что уменьшает степень обструкции легочного сосудистого русла) [4], оксигенотерапия и подготовка к переводу на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ);
- катетеризация периферической или центральной вены;
- введение нефракционных и низкомолекулярных гепаринов (НФГ и НМГ) – при всех ситуациях с подозрением на ТЭЛА: гепарин в дозе 80 ЕД /кг, или Фраксипарин в дозе 0,6 мл, или Клексан в дозе 30 мг внутривенно болюсно должны быть введены немедленно (!) до проведения дифференциального диагноза или подготовки к специальному обследованию.

В дальнейшем лечебные мероприятия проводятся, как правило, вместе с врачом интенсивной терапии.

- **Борьба с болью и страхом** – применение анальгоседации (устраняет боль, страх, катехоламинемию, снижает потребность тканей в кислороде), наркотических анальгетиков (фентанил+сибазон, морфин, промедол, омнопон и пр.), мощные ненаркотические анальгетики со спазмолитиками (триган, баралгин), анальгин в сочетании с антигистаминными препаратами (димедролом).
- **Устранение вазовагального внутрилегочного рефлекса** – назначают миотропные спазмолитики (эуфиллин 2,4% 10-20 мл, но-шпа, папаверин), β_2-адреномиметики (алупент, астмопент, сальбутамол), средства, уменьшающие приток крови к правым отделам сердца – нитроглицерин, изокет, антихолинэргические средства (платифиллин).
- **Антитромботическая терапия** – введение НФГ и НМГ, которые подавляют рост тромбов, способствуют их растворению и предупреждают тромбообразование, оказывают антисеротониновое и антибрадикининовое действия, что способствует устранению сосудо- и бронхосуживающих эффектов. После внутривенного инфузионного введения 20 000 ЕД гепарина его продолжают вводить по 5000 ЕД/ч. Контроль за гепаринотерапией включает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (достижение несвертываемости на протяжении 100 с) 4 раза в сутки. Затем дозу гепарина постепенно снижают на 500-1000 ЕД/ч. Суточная доза – 30 000-60 000 ЕД. Курс лечения (7-10 сут) обусловлен временем лизиса и организации тромба. При контроле тромбоцитов (снижение их количества до 70 000 требует отмены гепарина). За три дня до отмены гепарина назначают непрямые антикоагулянты (фенилин, пелентан, синкумар, варфарин), что обусловлено их способностью снижать уровень протеина С. Продолжительность лечения непрямыми антикоагулянтами составляет 3 мес. НМГ вводится из расчета 0,1 мл/10 кг 2 раза в сутки или пролонгированный НМГ – 0,1 мл/10 кг 1 раз в сутки в течение до 10 сут.
- **Тромболитическая терапия.** Отношение к тромболитической терапии во время беременности неоднозначно. Это связано с возможностью проникновения тромболитических препаратов через плаценту к плоду. Кроме того, их применение не рекомендовано за 10 дней до предполагаемого срока родов, при угрозе аборта или преждевременных родов, поскольку они могут спровоцировать опасные маточные кровотечения. Перед началом тромболитической терапии диагноз ТЭЛА должен быть подтвержден ангиографически.

Показаниями к назначению фибринолитиков и тромболитиков являются венозные и артериальные тромбозы, тромбоэмболии различной локализации. При этом необходимо учитывать, что результаты лечения венозных и артериальных тромбозов несколько различны. Так, если растворение тромбов, например в коронарных артериях во время ИМ, достигается в большинстве случаев, то для венозных тромбозов – это скорее исключение, чем правило, поскольку венозные тромбы больше размером, более старые и более организованные.

Некоторые авторы [3] предлагают использовать тромболитическую терапию во время беременности при наличии массивной ТЭЛА с критической и субкритической степенью нарушения перфузии легких. Тромболитическую терапию они предлагают начинать с внутривенного или регионального введения в течение 15-20 мин 250 000-300 000 ЕД одного из лизирующих препаратов (целиазы, авелизина, стрептазы), разведенного в 50-100 мл физиологического раствора. При отсутствии аллергических реакций продолжают вводить по 100 000 ЕД в течение 48-72 ч (суточная доза препарата – 2 млн 400 тыс. ЕД). Через 4 ч после последнего введения тромболитиков необходимо назначение гепарина (350-450 ЕД/кг/сут) или НМГ в профилактических дозировках.

При наличии признаков сверхмассивной и массивной ТЭЛА вводят также тромболитики: фибринолизин (80 000-100 000 ЕД), стрептазу, стрептокиназу 250 000 ЕД на 50 мл 5-процентного раствора глюкозы в течение 30 мин, затем на протяжении 12-24 ч продолжают инфузию со скоростью 100 000 ЕД/ч.; урокиназу в первые 15-30 мин вводят внутривенно – 4400 МЕ/кг, затем по 4400 МЕ/кг/ч на протяжении 12-24 ч; актилизе (тканевой активатор плазминогена, ТАП) – внутривенно 10 мг в течение 2 мин, в последующий час – 50 мг, затем на протяжении 2 ч еще 40 мг (100 мг в течение 3 ч). Как вариант введения – 100 мг препарата в течение 2 ч.

В.А. Корячкин [2] предлагает терапию стрептокиназой начинать с внутривенного введения 250 000-300 000 ЕД, разведенной в 50 мл изотонического раствора или в 50 мл 5-процентного раствора глюкозы со скоростью 30-35 капель в минуту, затем в течение 12-24 ч инфузию стрептокиназы проводить со скоростью 100 000-150 000 ЕД/ч. Для профилактики аллергических реакций применяют 90-120 мг преднизолона.

Урокиназу вводят внутривенно инфузионно в дозе 4400 МЕ/кг за 15-30 мин, затем по 4400 МЕ/кг в час в течение 12-24 ч. Данный препарат можно вводить в сочетании с гепарином. На адекватность терапии урокиназой указывает снижение протромбинового индекса в 2-4 раза.

ТАП может вводиться двумя способами. Первый – болюсная инъекция 10 мг, затем капельно в течение первого часа 50 мг, в последующие два – 40 мг. Второй способ – внутривенная инфузия 100 мг ТАП в течение двух часов.

Скорость инфузии тромболитиков должна быть достаточной для поддержания АЧТВ в 2-5 раз дольше контрольного.

Для профилактики аллергических реакций вводят 60-90 мг преднизолона. В последующие 3-4 сут необходим прием антигистаминных препаратов.

На эффективность проводимой тромболитической терапии указывают уменьшение одышки, тахикардии, ацидоза, регресс признаков перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ.

Тромболитическая терапия противопоказана в первые 10 сут послеродового и послеоперационного периодов, при острых церебральных процессах, кровотечениях и т.д. Кроме того, необходимо учитывать возможные множественные осложнения: анафилактические и пирогенные реакции, геморрагии, рецидивы ТЭЛА.

- **Инфузионную терапию** ограничивают до 10-15 мл/кг/сут. При повышении ЦВД более 15 см водн. ст. инфузию следует прекратить; применяют антиагреганты – трентал (500-1000 мг), реополиглюкин, никотиновую кислоту, курантил, компламин, тиклид.
- **Введение вазопрессоров** – добутамина – в дозе 5-10 мкг/кг/мин обеспечивает адекватную преднагрузку, увеличивает сердечный индекс, устраняет гипотензию, снижает частоту сердечных сокращений, уменьшает сопротивление легочных сосудов; аналогичным действием обладает допамин в дозе 5-17 мкг/кг/мин.
- **Применение дезагрегантов** (внутривенно ксантинола никотината 600 мг/сут, трентала 300 мг/сут внутримышечно), **сердечных гликозидов, антибиотиков.**
- **Строгий постельный режим** с приданием правильного положения тела в постели.
- **Лабораторный контроль системы гемостаза** проводят не реже 3 раз в сутки (тромбоэластограмма и концентрация фибриногена).

При прекращении кровообращения и дыхания проводят срочную сердечно-легочную реанимацию. Рекомендуется сразу приступить к непрямому массажу сердца, положив пациентку на твердую поверхность. Вслед за этим проводят катетеризацию центральной вены и введение кристаллоидов под контролем ЦВД, дефибрилляцию, восстановление проходимости дыхательных путей, ИВЛ. Затем применяют медикаментозную терапию: раствор адреналина 0,1% – до 1,0 мл внутривенно или внутрисердечно, раствор атропина 0,1% – до 1,0 мл; дополнительно показано назначение НМГ: Фраксипарина 0,6 мл или, Клексана 30 мг, или гепарина до 20 000 ЕД внутривенно струйно.

При выраженной артериальной гипотензии рекомендуются: оксигенотерапия; катетеризация центральной или периферической вены; введение дофамина в 200 мл 5-10% раствора NaCl внутривенно капельно, с повышением скорости введения с 2 мкг/мин до стабилизации АД; применение спазмолитиков на фоне введения допамина; рефортана 400 мл внутривенно капельно; Фраксипарина по 0,1 мл/10 кг массы тела, или Клексана по 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки подкожно, или Фраксипарина Форте 0,1 мл/10 кг массы тела подкожно 1 раз в сутки; после внутривенного струйного введения 30 мг преднизолона – стрептокиназы 250 000 ЕД внутривенно капельно в течение 30 мин, затем 1 млн 250 тыс. ЕД капельно со скоростью 100 тыс. ЕД.

При относительно стабильном состоянии и стабильном АД проводят оксигенотерапию; Фраксипарин по 0,1 мл/10 кг массы тела, или Клексан 1 мг/кг массы тела подкожно 2 раза в сутки, или Фраксипарин Форте 0,1 мл/10 кг массы тела подкожно 1 раз в сутки; при бронхоспазме – эуфиллин 2,4% – 10,0 внутривенно; при брадиаритмии вводят атропин (0,1% 0,5 мл); при тахиаритмии – верапамил (40 мг болюсно и 200 мг капельно в течение 2-3 ч).

10. **Мониторинг жизненно важных функций** – неинвазивное АД; ЧСС; ЭКГ; пульсоксиметрия; температура тела; сфигмоманометрия; флеботонометрия; контроль показателей системы гемостаза.

11. **Респираторная терапия** включает аэрозольные ингаляции – 1-процентный раствор соды, отвары трав и пр. – по показаниям; специальные спонтанные режимы вентиляции – по показаниям; стимуляцию кашля; массаж грудной клетки (классический, вакуумный, вибрационный) – по показаниям.

Инвазивные методы лечения

- Установка кава-фильтра в нижнюю полую вену.
- Введение катетеров в ЛА.
- Хирургическое удаление тромба. Эмболэктомия является операцией резерва для беременных с массивной ТЭЛА. Операция показана при тромбоэмболии легочного ствола или его главных ветвей при крайне тяжелой степени нарушения перфузии легких (ангиографический индекс равен или выше 27 баллов, перфузионный дефицит – 60%), сопровождающейся стойкой гипотонией либо значительной гипертензией в малом круге кровообращения. Успех операции зависит от оснащенности хирургической клиники, квалификации персонала и может производиться в условиях временной окклюзии полых вен или искусственного кровообращения.

Возможные последствия и осложнения: коагулопатическое кровотечение, анафилактические реакции на стрептазу, ИМ, пневмония.

При стабилизации состояния больные подлежат переводу в отделение анестезиологии и интенсивной терапии.

Оценка эффективности лечения: уровень фибриногена – 2-2,5 г/л; удлинение протромбинового времени в 2-3 раза; увеличение рептилазного времени в 3-4 раза; снижение уровня продуктов дегидратации фибрина (ПДФ) до 10-20 мкг/мл; контрольная ангиопульмонография.

Тактика ведения беременности

Тактика ведения беременных с ТЭЛА зависит от тяжести состояния больных и срока беременности.

ТЭЛА в I триместре. Беременность необходимо прервать, поскольку она ухудшает тяжелое состояние женщины и отягощает течение основного заболевания. Кроме того, плод подвергается неоднократному рентгеновскому облучению, воздействию тромболитических и других препаратов. Перед прерыванием беременности для профилактики рецидива ТЭЛА показана установка кава-фильтра.

ТЭЛА во II и III триместрах. Вопрос о дальнейшем пролонгировании беременности зависит от здоровья пациентки, жизнеспособности плода и возможностей

мониторинга за состоянием плода. При тяжелом состоянии беременной или признаках прогрессирующего страдания плода показано срочное родоразрешение. Выбор метода родоразрешения зависит от состояния родовых путей.

В случае благоприятного исхода ТЭЛА и пролонгирования беременности более одного месяца на фоне стабильных показателей гемодинамики и при наличии установленного кава-фильтра возможны роды через естественные родовые пути. Роды проводятся под постоянным контролем состояния системы гемостаза, на фоне проведения антиагрегантной (гепаринотерапия прекращается за 6 ч до и возобновляется через 6 ч после родов) и компрессионной (на нижние конечности) терапии. Обязательно тщательное обезболивание родов, постоянный мониторинг состояния плода и профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в послеродовом периоде. Длительность гепаринотерапии после родов должна быть от 2 до 6 нед, затем на фоне приема гепарина назначают непрямые антикоагулянты и исключают кормление новорожденного грудью.

ТЭЛА в родах. Необходимо экстренное родоразрешение. Предпочтение следует отдавать операции кесарева сечения под общей анестезией с ИВЛ и последующей пликацией нижней полой вены механическим швом.

Прогнозирование ТЭО и профилактика

Прогнозирование ТЭО в акушерской и гинекологической практике возможно на основании учета наличия и значимости факторов риска ТЭЛА и тромбоза вен:

- возраст от 41 до 60 лет, от 61 до 70 лет (2 балла), старше 70 лет (3 балла);
- ТЕЛА и тромбоз вен в анамнезе (3 балла);
- варикозная болезнь;
- ожирение (более 20% массы тела выше нормы);
- иммобилизация более 72 ч до операции;
- ожидаемый постельный режим более 72 ч после операции;
- острый ИМ;
- сердечная недостаточность;
- инсульт в анамнезе;
- сепсис;
- лапароскопические оперативные вмешательства с пневмоперитонеумом длительностью более одного часа;
- хронические обструктивные заболевания легких;
- операции на органах таза;
- транспортировка длительностью более 4 ч в первые сутки послеоперационного периода;
- отеки нижних конечностей, трофические язвы, лимфостаз;
- беременность и послеродовой период (до месяца);
- ТЕЛА и тромбоз вен у родственников;
- гормонотерапия;
- оперативное вмешательство длительностью более двух часов;
- повышенная свертываемость крови.

Каждый из приведенных факторов оценивается в один балл. При наличии особо опасных факторов их оценка указана в скобках. Общая оценка в один балл позволяет отнести пациентку к низкой категории риска, при оценке в 2-4 балла – к средней, при наличии более 4 баллов – к высокой.

При **низкой степени риска** развития ТЭЛА для профилактики будет достаточно эластической компрессии нижних конечностей и ранней активизации пациентки. **Средняя степень риска,** помимо бинтования нижних конечностей, диктует необходимость специфической профилактики гепарином, который вводят подкожно в дозе 5000 ЕД за 2-12 ч до операции, а в послеоперационном периоде в той же дозе – через 8-12 ч в течение 7-10 сут. При **высокой степени риска** для профилактики ТЭЛА применяют НМГ.

В особых случаях (операция на фоне тромбоза илеофеморального сегмента, повторная ТЭЛА и др.), помимо назначения антикоагулянтов, целесообразно рассмотреть вопрос об использовании кава-фильтра.

Всем больным в послеоперационном периоде и пациенткам с наличием факторов риска ТЭЛА целесообразно проводить неспецифическую и специфическую профилактику ТЭО, которая включает следующие мероприятия:

- общестимулирующую и дыхательную гимнастику в постели;
- движения в голеностопных, коленных и тазобедренных суставах, подтягивание пяток к ягодицам, активное трение стопой одной ноги голени и бедра другой каждые 30-40 мин;
- раннее послеоперационное восстановление активности пациенток, лечебную физкультуру;
- эластическую (бинты, колготы) и пневматическую компрессию;
- ультразвуковую допплерографию (при необходимости);
- умеренную гемодилюцию – Ht-30%;
- гепаринопрофилактику – 2500-5000 ЕД/сут подкожно, 1-2 раза в сутки.

Наиболее эффективно применение НМГ. С профилактической целью Фраксипарин назначают в дозе 0,3 мл 1 раз в сутки за 2-3 ч до операции и через 12 ч после операции. Курс профилактики необходимо проводить в течение 7-10 сут. Следует назначать прием прямых, а затем непрямых антикоагулянтов в послеродовом или в послеоперационном периоде; введение дезагрегантов (ацетилсалициловой кислоты, тиклида, трентала, никотиновой кислоты, компламина); хирургическую профилактику (установка кава-фильтра, тромбэктомия, перевязка магистральных вен; наблюдение хирурга-флеболога в амбулаторных условиях для регулярного проведения мероприятий по специфической и неспецифической профилактике ТЭО; индивидуальный подход к планированию семьи и выбору метода контрацепции.

Литература

1. Злочевский П.М. Тромбоэмболия легочной артерии. – М.: Медицина, 1978. – 128 с.

2. Корячкин В.А. Эмболии и тромбозы. // Интенсивная терапия угрожающих состояний / Под ред. В.А. Корячкина и В.И. Страшнова. – СПб.: – Санкт-Петербург: Мед. изд-во, 2002. – С. 196-204.

3. Макаров О.В., Озолиня Л.А. Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии. – М.: АО ПЦ «Эфир», 1998. – 261 с.

4. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная эмболия легочных артерий. – М.: Медицина, 1990. – 336 с.

5. Савельев В.С. и др. Тромбоэмболия легочных артерий: Флебология: Руководство для врачей / Под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – С. 279-319.

Профілактика гнійно-септичних ускладнень після операції кесарів розтин

О.П. Гнатко, д.м.н., професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2
С.Я. Сольський, Ю.А. Марущенко, А.І. Чубатий
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Профілактика післяопераційних гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) – одна із найбільш актуальних проблем у сучасному акушерстві як у нашій країні, так і за кордоном. Це пояснюється тим, що протягом останніх десятиріч відмічається загрозлива тенденція до підвищення кількості оперативних пологів [1-7]. Особливо це стосується такого оперативного втручання як кесарів розтин (КР). Тільки за останні 7 років частота КР в Україні зросла з 8 до 13%. Так, лише 2003 р. було виконано 52 131 операцію КР [1]. Водночас протягом останніх п'яти років, незважаючи на проведення начебто адекватної профілактики ГСУ у післяопераційному періоді, кількість їх залишається приблизно на одному і тому ж рівні і не має тенденції до зниження. Такий стан спостерігається і по відношенню до післяопераційної летальності в акушерстві [1, 7].

У даній ситуації особливого значення набуває проведення заходів профілактики виникнення післяопераційних ГСУ, оскільки останні негативно впливають на основні показники діяльності акушерсько-гінекологічної служби. Будь-яке післяопераційне гнійно-септичне захворювання потребує досить великих матеріальних затрат, що при нинішньому стані фінансування охорони здоров'я лягає важким тягарем на той лікувальний заклад, у якому виникло дане ускладнення. До того ж, на жаль, інколи післяопераційні ГСУ стають причиною материнської смертності або післяопераційної летальності [1, 4, 6].

Сьогодні у разі оперативних пологів проводиться та чи інша антибактеріальна профілактика ГСУ, однак її ефективність все ж залишається недостатньою [6-10, 17, 18]. У більшості випадків використовується довгостроковий протокол антибактеріальної профілактики [7, 8]. Окрім досить значних матеріальних затрат, це призводить до підвищеної кількості антибіотикостійких штамів мікроорганізмів [11, 12] і порушень стану мікробіоценозу кишечника та статевих шляхів жінки [13], що вкрай негативно позначається на репродуктивному здоров'ї та якості життя прооперованих пацієнток. Найчастіше використовують комбінацію одного з антибіотиків для впливу на аеробну мікрофлору і метронідазолу для внутрішньовенного введення для впливу на анаеробну мікрофлору.

Для проведення адекватних профілактичних заходів (у першу чергу мається на увазі антибактеріальна профілактика) необхідно дуже ретельно враховувати фактори ризику виникнення зазначених ускладнень та ступеня ризику тих чи інших післяопераційних ГСУ. Отже, антибактеріальна профілактика повинна бути диференційованою і максимально мінімізованою, з урахуванням негативного впливу антибактеріальних засобів на стан мікробіоценозу хворих.

Таким чином, основною метою дослідження стало вивчення особливостей перебігу післяопераційного періоду після КР, оцінка факторів ризику ГСУ та питомої ваги кожного з цих факторів ризику, визначення ступеня ризику виникнення післяопераційних ГСУ і на підставі цих даних – розробка й оцінка ефективності відповідних профілактичних заходів із застосуванням орнідазолу для внутрішньовенного введення.

На першому етапі роботи до обстеження було включено 40 пацієнток, у яких вивчали перебіг післяопераційного періоду після КР; з них віком від 20 до 25 років було 6 (15,0%) учасниць, від 26 до 30 років – 17 (42,5%) і понад 30 років – 17 (42,5%). Включення жінок у дослідження проводили сліпим методом. У плановому порядку було прооперовано 21 (52,5%) хвору, в ургентному – 19 (47,5%). Показання до абдомінального розродження наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Показання до операції КР

Показання	Кількість жінок	
	абс.	%
Аномалії пологової діяльності у поєднанні з гіпоксією плода	8	20,0
Клінічно вузький таз	5	12,5
Рубець на матці після КР	6	15,0
Прееклампсія тяжкого ступеня	3	7,5
Тазові передлежання у поєднанні з іншою акушерською патологією	5	12,5
Екстрагенітальна патологія	6	15,0
Неправильне вставлення та передлежання голівки плода	2	5,0
Тривале безпліддя в анамнезі та індукована вагітність	5	12,5

При порівнянні зі структурою показань до операції КР у цілому в пологовому будинку суттєвих відмінностей зазначено не було, тобто включені у дослідження пацієнтки складали досить репрезентативну групу. Перебіг вагітності у 8 (20,0%) жінок був ускладнений загрозою переривання вагітності та передчасних пологів, у 3 (7,5%) – під час вагітності був висіяний *St. aureus* з носоглотки і проводилась відповідна санація, у 4 (10,0%) – виявлено антитіла до TORCH-інфекцій. Дородове вилиття навколоплідних вод мало місце у 4 (10,0%) жінок, а раннє – у 6 (15,0%) вагітних. Тривалість пологів до КР у 11 (27,5%) жінок перевищувала 12 год, тривалість

безводного періоду перед операцією була в межах від 6 до 12 год – у 4 (10,0%) і понад 12 год – у 3 (7,5%). Піхвові дослідження до 3 разів проводились у 27 (67,5%) випадках, від 3 до 5 разів – в 11 (27,5%) і понад 5 – у 2 (5,0%). Усі вагітні були прооперовані шляхом КР у нижньому матковому сегменті. Ушивання матки проводили безперервним вікриловим швом у 25 (62,5%) пацієнток, окремими вікриловими швами – у 13 (32,5%) і окремими кетгутовими швами у 2 (5,0%). У однієї хворої, окрім КР, було проведено консервативну міомектомію. У 4 (10,0%) випадках мав місце виражений спайковий процес черевної порожнини. Проведення операції у межах 60 хв тривало у 32 (80,0%) жінок, від 60 до 90 хв – у 5 (12,5%) і понад 90 хв – у 3 (7,5%). Під час КР крововтрата до 600 мл відзначалась у 34 (85,0%) випадках, від 600 до 1000 мл – у 6 (15,0%); у двох (5,0%) випадках було проведено переливання еритроцитарної маси інтраопераційно, а у трьох (7,5%) хворих – протягом першої доби післяопераційного періоду. У переважної більшості пацієнток (95,0%) на момент оперативного втручання відмічена нормальна температура тіла, у двох (5,0%) – субфебрильна. З метою профілактики післяпологових ускладнень 15 (37,5%) породіль отримували цефазолін у дозі 1 г 3 рази на добу, а інші 25 (62,5%) – цефтриаксон по 1 г 3 рази на добу. Протягом першої доби 17 (42,5%) хворим призначали метронідазол (100 мл) внутрішньовенно крапельно. Усі пацієнтки протягом першої доби післяопераційного періоду отримували традиційну інфузійну терапію в об'ємі до 1 л.

Перебіг післяопераційного періоду ускладнився післяпологовим ендометритом у 2 (5,0%) жінок, тривалим субфебрилітетом у поєднанні із субінволюцією матки – у 3 (7,5%), тобто показник післяопераційних ГСУ становив 12,5%. Переважна більшість пацієнток (85,0%) були виписані на 5-6-у добу після операції КР, в інших 6 (15,0%) хворих середня тривалість післяопераційних ліжко-днів становила 10,5.

З огляду на аналіз факторів ризику і характер перебігу післяопераційного періоду включених у дослідження жінок та на аналіз, що базувався на вивченні 300 історій оперативних пологів КР [4], проведений раніше, було розроблено шкалу оцінки ризику виникнення післяпологових (післяопераційних) ГСУ (табл. 2).

Отже, ретельний аналіз дав можливість установити, що сумарна оцінка до 4 балів відповідає низькому ступеню ризику, від 5 до 10 балів – середньому і понад 10 балів – високому ступеню ризику виникнення ГСУ.

Таким чином, існують три ступені ризику виникнення ГСУ після операції КР:

- низький ступінь – характеризується відсутністю генітальних та екстрагенітальних вогнищ інфекції, цілим плідним міхурем, тривалістю безводного періоду не більше 6 год, пологів – до 12 год, кількістю вагінальних досліджень не більше двох, відсутністю підвищеної крововтрати, тривалістю операції до 60 хв;
- середній ступінь визначають як наявність генітальних та екстрагенітальних вогнищ інфекції, тривалість безводного періоду 6-12 год, пологів понад 12 год, кількість вагінальних досліджень не більше трьох-чотирьох, крововтрата 700-900 мл, тривалість операції до 60-90 хв;

Таблиця 2. Шкала оцінки факторів ризику виникнення післяопераційних ГСУ

№ з/п	Фактор ризику	Оцінка в балах
1.	Наявність вогнищ генітальної інфекції без загострень під час вагітності	1
2.	Наявність вогнищ екстрагенітальної інфекції без загострень під час вагітності	1
3.	Наявність вогнищ екстрагенітальної інфекції із загостренням під час вагітності Загострення хронічного пієлонефриту з 26-28 тиж вагітності	2 3
4.	Наявність антитіл до TORCH-інфекцій	1
5.	Загроза невиношування вагітності (стаціонарне лікування)	1
6.	Перебування у відділенні патології вагітних напередодні родорозрішення понад 3 дні	1
7.	III і IV ступені чистоти піхвового вмісту	1
8.	Анемія вагітних • I ст. • II-III ст.	 1 2
9.	Цукровий діабет	1
10.	Порожнинні оперативні втручання в анамнезі	1
11.	Тривалість безводного періоду: • від 6 до 12 год • від 12 до 24 год • понад 24 год	 1 2 3
12.	Тривалість пологів до операції: • від 12 до 18 год • понад 18 год	 1 2
13.	Піхвові дослідження у пологах: • 3-4 • 5 і більше	 1 2
14.	Наявність спайкового процесу у черевній порожнині	1
15.	Тривалість операції: • 60-90 хв • понад 90 хв	 1 2
16.	Крововтрата під час операції • 600-1000 мл • понад 1000 мл	 1 2
17.	Використання кетгуту для ушивання рани на матці	1
18.	Супутні операції (консервативна міомектомія)	1

- високий ступінь – наявність генітальних та екстрагенітальних вогнищ інфекції із загостренням на строках вагітності 26-28 тиж, тривалість безводного періоду понад 12 год, тривалість пологів понад 24 год, кількість вагінальних досліджень – п'ять і більше, крововтрата понад 1000 мл, тривалість операції понад 90 хв, наявність проявів хоріонамніоніту або ендометриту у пологах.

Відповідно до того чи іншого ступеня ризику були розроблені схеми проведення профілактичної антибактеріальної терапії. При цьому враховувалася можливість застосування нових методів антибактеріальної профілактики і використання нових антибіотиків. В останні роки опубліковано чимало праць, які переконливо свідчать про наявність великої кількості метронідазол-резистентних штамів мікроорганізмів, що значно

зменшує ефективність антибактеріальної дії даного препарату [14-16]. Останнім часом на фармацевтичному ринку з'явився новий препарат для внутрішньовенного введення, діючою речовиною якого є орнідазол (Мератин), з високою чутливістю до анаеробної мікрофлори.

Цей препарат на сьогоднішній день практично не має резистентних до нього форм мікроорганізмів [16] й існує у формі для внутрішньовенного введення. Доцільним є також призначення антибіотика групи фторхінолонів останнього покоління – гатифлоксацину (Тебрісу), якому властивий дуже широкий спектр дії як на аеробні, так і на анаеробні мікроорганізми, і застосування їх буде цілком доречним у випадках високого інфекційного ризику. З іншого боку, для зменшення навантаження на організм хворої, ми виходили з того, що більш раціональними є короткочасні курси антибактеріальної терапії [17, 18].

Проведений нами аналіз перебігу післяопераційного періоду після КР, ретельне вивчення преморбідного фону та факторів ризику виникнення ГСУ дали можливість розробити чіткі критерії щодо застосування того чи іншого алгоритму проведення профілактики останніх.

Антимікробна профілактика післяопераційних ускладнень після КР

При низькому ступені ризику виникнення ГСУ вважається доцільним:

- інтраопераційне введення цефтриаксону 1 г внутрішньовенно крапельно, Мератину 100 мл у черевну порожнину;
- протягом першої доби післяопераційного періоду (через 24 год) – цефтриаксону 1 г внутрішньовенно і Мератину 100 мл внутрішньовенно крапельно;
- на другу добу – цефтриаксону 1 г внутрішньом'язово.

При середньому ступені ризику виникнення ГСУ рекомендується:

- інтраопераційне введення цефтриаксону 1 г внутрішньовенно крапельно, Мератину 100 мл у черевну порожнину і 100 мл внутрішньовенно крапельно;
- у першу добу післяопераційного періоду (через 12 год) – цефтриаксону 1 г внутрішньовенно, а через 24 год цефтриаксону 1 г внутрішньовенно і Мератину 100 мл внутрішньовенно крапельно;
- на другу добу – цефтриаксону 1 г внутрішньом'язово кожні 12 год;
- на третю добу – цефтриаксону 1 г внутрішньом'язово.

При високому ступені ризику виникнення ГСУ вводять:

- інтраопераційно Тебріс 200 мл (400 мг) внутрішньовенно крапельно і Мератин 100 мл у черевну порожнину;
- у першу добу післяопераційного періоду (через 12 год) – Тебріс 200 мл (400 мг) внутрішньовенно крапельно, а через 24 год внутрішньовенно крапельно Тебріс 200 мл (400 мг) і Мератин 100 мл;
- на другу добу – Тебріс 200 мл (400 мг) внутрішньовенно крапельно;
- на третю-п'яту добу – Тебріс 400 мг/доб per os.

Як свідчать перші результати, запропонований алгоритм визначення ступеня ризику і проведення відповідної профілактичної терапії є досить ефективним і цілком відповідає сучасним вимогам акушерства.

Література

1. Жилка Н.Я. Стан надання хірургічної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. Шляхи вирішення проблеми // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2004. – С. 167-174.

2. Жилка Н., Іркіна Т., Стешенко В. Стан репродуктивного здоров'я в Україні /медико-демографічний огляд. – К., 2001.

3. Степанківська Г.К. Гнійно-запальні захворювання в акушерстві і гінекології за сучасних умов // ПАГ. – 1996. – № 1. – С. 36-39.

4. Степанковская Г.К., Сольский С.Я. Послеродовая инфекция. – К.: Здоров'я, 1989. – 128 с.

5. Jennicer L., Bailit M.D., Sharon L. Risk adjustment for interhospital comparison for primary cesarean rates // J. Obstet. Gynecol. – 1999. – V. 93. – № 6. – P. 1025-1030.

6. Артамонов В.С., Сольський С.Я., Жесткова І.В., Марущенко Ю.Л., Манащук С.І. Профілактика і лікування ускладнень гнійно-септичного характеру після операції кесарського розтину // ПАГ. – 1999. – № 4. – С. 211-214.

7. Венцківський Б.М., Гойда Н.Г., Іркіна Т.К. Діагностика та лікування гнійно-септичних ускладнень в акушерській практиці і профілактика материнської смертності // ПАГ. – 1996. – № 1. – С. 39-42.

8. Миров И.М. Прогнозирование, раннее выявление, лечение и комплексная профилактика гнойно-воспалительных заболеваний после родов и кесарева сечения. Автореф.дисс. ... докт. мед. наук. – М. – 1996. – 49 с.

9. Березняков И.Г. Антибиотикопрофилактика амоксицилин/клавуланатом при оперативных вмешательствах // Материалы симпозиума /Антибактериальная профилактика в хирургии. – Харьков, 2003. – С. 1-17.

10. Ball P. Amoxicillin clavulanate: an assessment after 15years of clinical application. // Journal of Chemotherapy. – 1997. – 9 (3). – P. 167-198.

11. Лебедюк В.В., Захарченко Л.Г., Боровкова Л.Г. Комплексная программа профилактики гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2004. – С. 236-239.

12. Руководство по инфекионному контролю в стационаре. Пер. с англ. / Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж-П. Бутцлера. – Смоленск: МАКМАХ, 2003. – 272 с.

13. Нізова Н.М., Павловська О.М. Корекція мікробіоценозу кишечника пребіотиками після кесарського розтину // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2004. – С. 273-276.

14. Rasoloson D., Tomkov E., Cammack R. et al. Metronidazolresistant strains of Trichomonas vaginalis display increased susceptibility to oxygen // Parasitology. – 2001. – V. 123. – P. 45-56.

15. Rasoloson D., Vanacova S., Tomkov E. et al. Mechanisms of in vitro development resistance to metronidazole in Trichomonas vaginalis // Microbiology. – 2002. – V. 148. – P. 2467-2477.

16. Берестовой О.А. Проблемы резистентности к антибактериальным препаратам: в списке препаратов к которым развилась резистентность тиберал (орнидазол) не значится // Здоровье женщины. – 2003. – № 4 (16). – С. 63-66.

17. Кесарево сечение: в 3 т. // А.А. Зелинский, Б.М. Венцковский, Н.В.Шаповал и др. / Под ред. проф. Зелинского А.А. – Одесса: ОКФА, 1999. – Т. 2. – 272 с.

18. Белоусов О.Г., Левченко И.И. Операция кесарево сечение и профилактика возможных осложнений // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2004. – С. 26-29.

***

МЕРАТИН

орнідазол 500



Клиническое значение, диагностика, терапия и вторичная профилактика инфекций мочевых путей у беременных



В.И. Медведь, д.м.н., профессор,
руководитель отделения внутренней патологии беременных
Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Инфекции мочевых путей (ИМП) относятся к числу наиболее распространенных видов патологии у беременных, и вместе с тем – это источник особенно частых врачебных ошибок. К сожалению, врачи нередко занимаются гипердиагностикой пиелонефрита, а лечение различных форм ИМП у беременных в большинстве случаев неадекватно. Именно поэтому частота этого тяжелого заболевания, по данным национальной статистики, в несколько раз превышает общепризнанные цифры, приводимые ВОЗ.

В настоящей статье автор попытался системно изложить основные сведения, касающиеся терминологии, классификации, критериев диагностики, основ профилактики и лечения различных вариантов ИМП у беременных. Эти знания важны не только для акушеров-гинекологов, но и для терапевтов, а также для семейных врачей, наблюдающих женщин в период беременности.

ИМП – это наличие бактерий в моче (бактериурия) в сочетании с воспалительной реакцией эпителия мочевых путей. Согласно современным представлениям, выделяют инфекции *нижних* и *верхних* мочевых путей. К инфекциям нижних мочевых путей относятся уретрит и цистит (у мужчин еще и бактериальный простатит), верхних – пиелонефрит. И первые, и вторые инфекции подразделяются на *неосложненные* и *осложненные* [2, 10, 20].

Это разделение имеет чрезвычайно важное практическое значение (о нем будет сказано позже) и базируется на учете клинического фона или определенных условий, при которых возникает и развивается ИМП. Существует пять групп *факторов, осложняющих ИМП.*

1. Анатомические нарушения мочевых путей: врожденные аномалии развития и/или расположения почек, почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря; поликистоз почек, стриктуры мочеточников и/или уретры; мочекаменная болезнь.

2. Функциональные нарушения мочевой системы: нейрогенный (гиперреактивный) мочевой пузырь, пузырно-мочеточниковый и/или мочеточнико-лоханочный рефлюксы.

3. Тяжелые сопутствующие заболевания: сахарный диабет, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, СПИД, нейтропения различного генеза.

4. Инструментальные (инвазивные) методы урологического обследования или лечения.

5. Механические повреждения, травмы мочевых путей.

Наличие у больной любого из перечисленных выше факторов требует квалифицировать ИМП как осложненную. Следует особо подчеркнуть, что среди них отсутствует беременность, то есть это физиологическое состояние женщины как таковое не является осложняющим фактором. К сожалению, в некоторых литературных источниках ИМП у беременных рассматривается как осложненная, что считается ошибочным.

Практический смысл разделения ИМП на неосложненные и осложненные состоит в том, что первые могут наблюдаться врачом общей практики, терапевтом, акушером-гинекологом, вторые – требуют консультации специалиста-уролога. Диагностические критерии и регламент лечения неосложненных ИМП довольно четко определены, обследование и терапия больных с осложненными ИМП являются более специализированными и индивидуализированными.

Источник ИМП – нормальная микрофлора, которая колонизирует периуретральную область и принадлежит чаще всего к семейству энтеробактерий, а также к видам коагулазонегативных стафилококков. Наиболее частым возбудителем неосложненных ИМП в современных условиях остается *E. coli* (около 80%), затем – *St. saprophyticus* (до 10%), значительно реже определяются *Klebsiella spp., Pr. mirabilis, Enterobacter spp.,* а также грамположительная флора – стрептококки групп B и D, *St. epidermidis* [1, 6, 14, 16]. В 95% случаев неосложненные ИМП с установленным этиопатогеном вызваны одним микроорганизмом. Тем не менее в 0,5-30% случаев в моче больных бактериологическое исследование не выявляет патогенной флоры [16, 18].

Воспалительный процесс в мочевыводящей системе, особенно у женщин, развивается восходящим путем: сначала микрофлора колонизирует уретру и мочевой пузырь, вследствие чего развивается острый цистит; затем благодаря пузырно-мочеточнико-лоханочному рефлюксу происходит инфицирование почечной лоханки с адгезией возбудителя к уротелию; и, наконец, развивается острый пиелонефрит. Гематогенное инфицирование почек происходит очень редко и лишь в случае сочетания высокой степени бактериемии с нарушением уродинамики или венозного оттока.

Хотя физиологическая беременность не рассматривается как фактор, осложняющий ИМП, определенные изменения в организме беременной создают предпосылки для развития и рецидивирования острых ИМП. Следует отметить, что речь идет о вполне нормальных изменениях, присущих беременности как таковой.

К наиболее значимым **факторам, способствующим инфицированию мочевого тракта у беременных**, относятся следующие:

- гипотония и гипокинезия почечных лоханок и мочеточников, дилатация мочеточников (вследствие действия прогестерона);
- гипотония и увеличение объема мочевого пузыря, увеличение объема остаточной мочи, иногда появление пузырно-мочеточникового и/или мочеточниколоханочного рефлюксов;
- повышение pH мочи, появление глюкозурии;
- механическое сдавление мочеточников увеличенной маткой и расширенными яичниковыми венами (во второй половине беременности, преимущественно справа);
- ослабление сфинктера уретры (в конце беременности);
- гемодинамические нарушения в чашечно-лоханочной системе и мочеточниках (в поздние сроки беременности);
- супрессия иммунологической реактивности, значительное повышение концентрации глюкокортикоидов.

Все вышеперечисленные факторы делают ИМП у беременных весьма частой патологией, предрасположенной к рецидивированию. Следует также особо подчеркнуть, что острый пиелонефрит, возникший во время беременности (гестационный пиелонефрит), в большинстве случаев – правосторонний.

По данным эпидемиологических исследований [19, 21], распространенность среди беременных бессимптомной бактериурии составляет около 8%, острой инфекции нижних мочевых путей – 1-4%, верхних – 1-2,5%. Доказано, что частота острых манифестных ИМП, в частности наиболее тяжелой и опасной формы – пиелонефрита, зависит от выявления и лечения у беременных бессимптомной бактериурии: в случае активного лечения менее чем у 5% таких женщин клинически развивается ИМП, при отсутствии лечения – у 15-57% [12]. Вместе с тем лишь у 1-2% беременных, у которых был отрицательный результат бактериологического исследования мочи при первом обращении, в дальнейшем развилась острая ИМП [9, 12].

Многочисленными рандомизированными исследованиями продемонстрировано также клиническое значение ИМП. Доказано, что последние повышают риск преждевременных родов в два раза, рождения детей с низкой массой тела (< 2500 г) в 1,5 раза [13]. Кроме того, острые ИМП у беременных, вероятно, способствуют более частому развитию гипертензивных расстройств, амнионита (воспаления амниона), преждевременному разрыву плодных оболочек, а также хронической ИМП в будущем.

На основании вышеизложенных результатов исследований доказательной медициной приняты как бесспорные два важных положения:

- **у беременных следует проводить скрининг на бессимптомную бактериурию;**
- **бессимптомная бактериурия подлежит лечению.**

Для практических врачей принципиальное значение имеет правильное установление варианта ИМП у беременной, поскольку это определяет адекватность назначаемого лечения. Приведем общепризнанные консенсусные диагностические критерии различных вариантов неосложненных ИМП с некоторыми комментариями.

Бессимптомная бактериурия:

- наличие бактерий в средней порции мочи в количестве $\geq 10^5$ КОЕ*/мл, определенных дважды с интервалом ≥24 ч (один и тот же вид микроорганизмов);
- отсутствие клинических симптомов;
- лейкоцитурия (пиурия) +/-.

Итак, клинически значимая бактериурия, согласно критериям ВОЗ, – это достаточно большое количество микробов в моче – 100 тыс. и более в 1 мл, причем в двух последовательных посевах, взятых через 3-7 сут, но не меньше, чем через 1 сут. Следует подчеркнуть, что необходимо получить одинаковый результат, то есть в обоих посевах должен быть выделен идентичный возбудитель. Такие жесткие требования обосновываются тем, что примерно в 20% случаев (у беременных до 40%) имеют место ложноположительные результаты, которые не подтверждаются повторным посевом [19]. Таким образом, двукратное определение бактериурии призвано защитить значительный контингент беременных от неоправданного антибактериального лечения и одновременно отобрать тех пациенток, которым такое лечение абсолютно показано.

В странах с ограниченными ресурсами здравоохранения крайне сложно не только выполнить условия двукратного бактериологического исследования мочи, но даже ввести скрининг всех беременных на бессимптомную бактериурию. Так, в Украине до сих пор такой скрининг не проводится. С учетом этого рекомендуются другие, менее дорогостоящие методы определения бактериурии, – исследование солей азотистой кислоты или микроскопия чисто собранного образца мочи [13].

Хотим обратить внимание читателя еще на один очень существенный момент: бессимптомная бактериурия может сопровождаться пиурией, т.е. наличием патологически увеличенного количества лейкоцитов в моче, а может наблюдаться и без нее. Это не имеет дополнительного клинического значения, и лечение в обоих случаях назначается одинаковое. А самое главное состоит в том, что наличие лейкоцитурии при полном отсутствии клинических симптомов не является основанием для диагностики ни одной из нозологических форм ИМП – уретрита, цистита, а тем более пиелонефрита. К сожалению, чрезвычайно распространенной ошибкой врачей, наблюдающих беременных, является диагностика пиелонефрита лишь на основании изменений в анализе мочи (!). Это приводит к неоправданно частому применению уроантисептических средств, причем обычно в малых дозах и очень коротким курсом. Вред от такого лечения как материальный, так и медицинский, для матери и ребенка довольно существен.

Инфекция нижних мочевых путей (острый цистит):

- клиническая симптоматика (дизурия, частые императивные позывы, боль над лобком);
- пиурия ($\geq 10^4$ лейкоцитов/мл нецентрифугированной мочи);

* КОЕ – колониеобразующие единицы

• бактериурия:
– *E. coli* ≥10^2 КОЕ/мл;
– другие уропатогены ≥10^5 КОЕ/мл.

Итак, без клинической симптоматики ставить диагноз острой инфекции нижних мочевых путей нельзя. Более того, бактериурия не является обязательным признаком: если при наличии характерных жалоб и пиурии бактерии в средней порции мочи отсутствуют, это дает основания диагностировать острый уретрит, а не цистит.

Инфекция верхних мочевых путей (острый пиелонефрит):

• клиническая симптоматика (лихорадка, озноб, тошнота, рвота, боль в пояснице, дизурия);
• пиурия (≥10^4 лейкоцитов/мл нецентрифугированной мочи);
• бактериурия (≥10^4 КОЕ/мл).

Чрезвычайно важно обратить внимание врачей на то, что принципиальное отличие нижних и верхних ИМП состоит не в характеристиках анализа мочи, а в особенностях клиники: *пиелонефрит обязательно сопровождается общей реакцией организма, цистит ограничивается местными проявлениями*. Таким образом, какими бы значительными ни были изменения в моче, диагноз острого пиелонефрита при отсутствии явной клинической симптоматики ставить нельзя.

Комментируя особую клиническую форму ИМП – гестационный пиелонефрит (синоним – пиелонефрит беременных), хотим подчеркнуть, что это по определению – острое заболевание. Следовательно, абсолютно неприемлемы термины «обострение» и «фаза ремиссии» гестационного пиелонефрита, а тем более – «хронический гестационный пиелонефрит». Вместе с тем вполне адекватные характеристики этой патологии – реконвалесценция (выздоровление) и рецидив. Единственное отличие гестационного пиелонефрита от обычного острого состоит в том, что он возникает в период беременности. Кроме того, гестационный пиелонефрит может развиться лишь у здоровой прежде женщины, т.е. если она не страдала хроническим пиелонефритом. Как уже отмечалось выше, в подавляющем большинстве случаев гестационный пиелонефрит – правосторонний. Предпосылки для его развития создают физиологические изменения мочевыделительной системы, присущие беременности, которые также обусловливают выраженную склонность к рецидивированию и возникновению осложнений.

После постановки правильного диагноза важнейшей задачей врача является назначение адекватного лечения. Для небеременных последнее довольно четко определено многими современными международными руководствами, в частности Рекомендациями Европейской ассоциации урологов (2004) [20]. Определенные ограничения применения антибактериальных средств у беременных, о которых мы неоднократно писали [7, 8], несколько усложняют задачу терапии ИМП, но оставляют вполне достаточные возможности. Можно утверждать, что принципиальные подходы к лечению неосложненных ИМП во время беременности (выбор препарата, условия и пути введения, продолжительность курса, последующее наблюдение и предупреждение рецидива) признаны на международном уровне [9, 12, 19, 21], и ими следует руководствоваться.

Лечение бессимптомной бактериурии

Состоит в однократном назначении высокоэффективного безопасного антибиотика или в проведении короткого (трехдневного) курса лечения. Варианты, рекомендуемые в современных условиях, таковы:

• фосфомицина трометамол 3 г однократно;
• амоксициллин/клавуланат 625 мг 2 раза в сутки в течение 3 сут;
• цефуроксима аксетил 250 мг 2 раза в сутки в течение 3 сут;
• цефтибутен 400 мг 1 раз в сутки в течение 3 сут;
• нитрофурантоин 100 мг 4 раза в сутки в течение 3 сут.

При любом варианте лечение проводят амбулаторно, препарат назначают внутрь.

Эффективность вышеописанных схем практически одинакова. Тем не менее удобство и экономичность однократного применения фосфомицина трометамола делают именно эту схему предпочтительной. Ее дополнительные преимущества – уменьшение риска побочных реакций и снижение вероятности селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Что касается безопасности для плода и новорожденного, то лишь схема с использованием нитрофурантоина имеет ограничение в III триместре беременности из-за возможности развития гемолитической анемии у новорожденного (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), остальные могут применяться на всех сроках беременности.

Через 2 нед после лечения обязательно проводят культуральное исследование мочи. В случае отрицательного результата (стерильность мочи или бактериурия ≤10^4 КОЕ/мл) беременную в дальнейшем наблюдают в обычном режиме. При наличии у нее факторов риска ИМП целесообразно продолжительное профилактическое назначение фитотерапии (Канефрон Н 2 табл. или 50 капель 3 раза в сутки). Если повторно определяется бессимптомная бактериурия, то назначают антибактериальное лечение, выбирая другую схему среди вышеприведенных или руководствуясь установленной чувствительностью выявленных микроорганизмов.

Лечение острого цистита

В случае, если это первый эпизод во время беременности, то лечение не отличается от терапии бессимптомной бактериурии, т.е. идентично изложенному выше.

Если у беременной возникает рецидив инфекции нижних мочевых путей, то рекомендуемые схемы лечения таковы:

• фосфомицина трометамол 3 г 2 раза с интервалом 48 ч;
• амоксициллин/клавуланат 625 мг 2 раза в сутки в течение 7 сут;
• цефуроксима аксетил 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 сут;
• цефтибутен 400 мг 1 раз в сутки в течение 7 сут;
• нитрофурантоин 100 мг 4 раза в сутки в течение 7 сут.

В случае рецидива ИМП целесообразно избрать схему с иным препаратом по сравнению с лечением первого эпизода болезни. Если же инфекция нижних мочевых путей развилась у беременной, у которой раньше лечили бессимптомную бактериурию, для терапии следует назначить другой препарат из числа вышеперечисленных. Лечение проходит амбулаторно, перорально.

Лечение острого (гестационного) пиелонефрита

Пациенты с острым пиелонефритом подлежат госпитализации. Лечение базируется на таких принципах:

- эмпирическая антибактериальная терапия по ступенчатой схеме продолжительным курсом;
- обеспечение адекватного питьевого режима;
- противовоспалительная терапия;
- коррекция коагуляционных нарушений;
- симптоматическое лечение;
- последующая профилактика рецидива.

Основу терапии пиелонефрита составляют антибиотики. Начинают их введение парентерально – внутривенно (наиболее часто) или внутримышечно – и продолжают до снижения лихорадки в течение 48 ч.

Как правило, в случае эффективности эмпирической антибактериальной терапии парентеральное введение длится 3-4 сут, после чего переходят на пероральную форму того же или близкого по своей природе антибиотика и применяют его не менее 10 сут. Общая продолжительность курса антибактериальной терапии гестационного пиелонефрита должна составлять не менее 14 сут.

Следует подчеркнуть, что поскольку пиелонефрит – это заболевание с преимущественным поражением интерстиция почек, нужно подбирать такой антибиотик, который способен накапливаться в необходимой концентрации как в моче, так и в почечной паренхиме. Именно поэтому ошибочно назначение нитрофуранов, нефторированных хинолонов, макролидов и тетрациклинов (последние, как известно, вообще во время беременности не применяют). Кроме того, назначаемый антибиотик должен воздействовать на все микроорганизмы, которые наиболее часто являются причиной пиелонефрита.

Рекомендуемые схемы лечения таковы:

- амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно 3 раза в сутки в течение 5 сут (обычно 3-4 сут), затем *per os* 1 г 2 раза в сутки в течение 14 сут от начала лечения;
- цефуроксим 1,5 г 3 раза в сутки в течение 5 сут, далее цефуроксима аксетил 500 мг 3 раза в сутки в течение 14 сут;
- цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки в течение до 5 сут, затем цефуроксима аксетил 500 мг 3 раза в сутки в течение 14 сут.

Не исключается необходимость применения двух антибиотиков одновременно. Так, в руководстве, изданном под эгидой Европейского бюро ВОЗ (2002) [9], рекомендуется в случае острого пиелонефрита у беременной вводить внутривенно ампициллин 2 г каждые 6 ч и гентамицин 5 мг/кг 1 раз в сутки, до нормализации температуры в течение 48 ч, а в дальнейшем применять амоксициллин 1 г 3 раза в сутки в течение до 14 сут от начала антибактериальной терапии.

Итак, лечение пиелонефрита должно быть агрессивным и предполагает полную эрадикацию возбудителя. К сожалению, в нашей стране, с одной стороны, присутствует явная гипердиагностика инфекций верхних мочевых путей у беременных, с другой, – лечение по поводу установленного диагноза ни в коей мере не отвечает современным принципам. Последствия такого

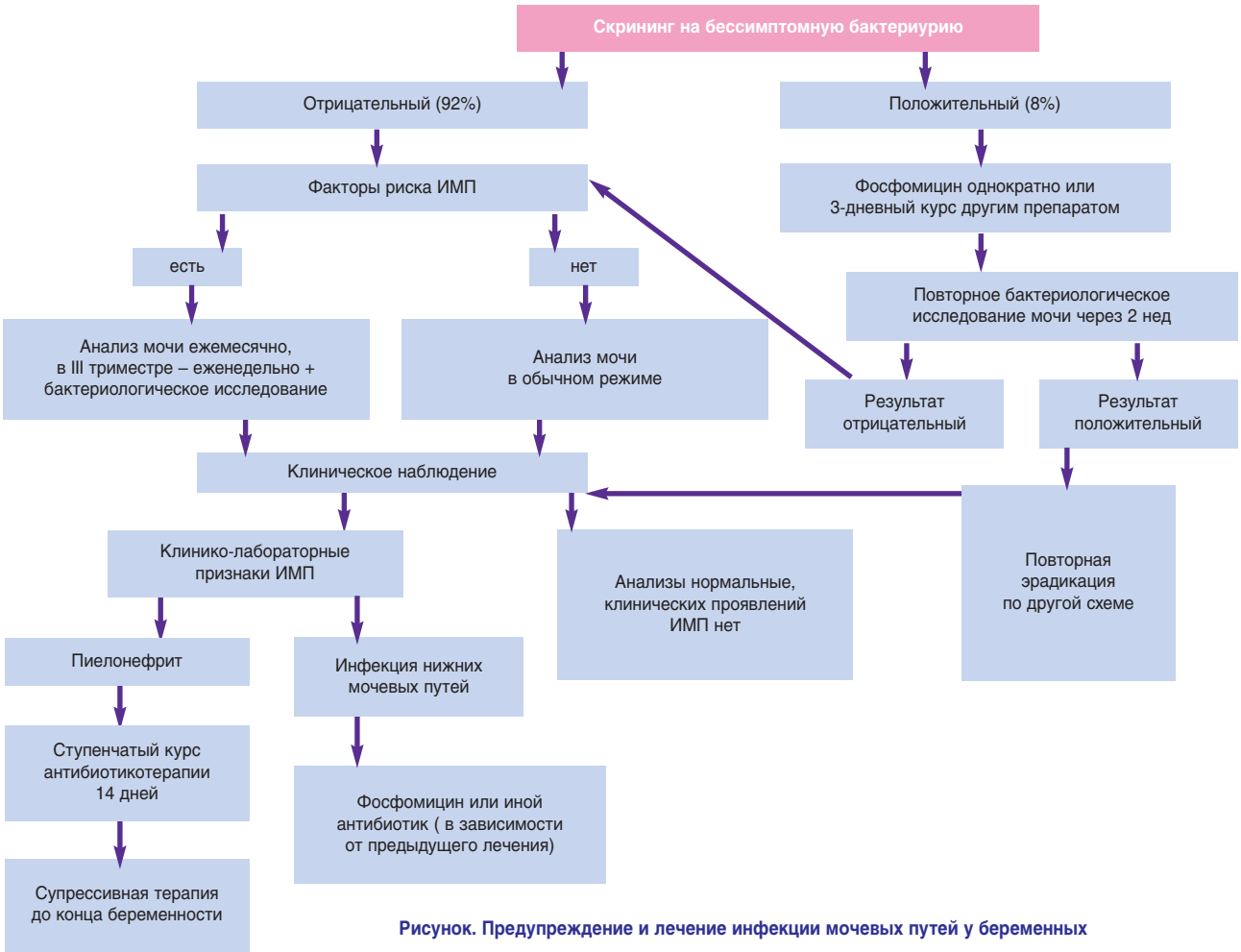


Рисунок. Предупреждение и лечение инфекции мочевых путей у беременных

положения довольно печальны – наблюдаются развитие антибиотикорезистентности у микроорганизмов и хронизация ИМП у женщин. Имеют место и тяжелые последствия. Так, в минувшем году впервые за много лет в Украине из-за неквалифицированного лечения умерла молодая женщина от гестационного пиелонефрита. Эта материнская смерть была признана, безусловно, предотвратимой.

Профилактика рецидивов ИМП

Показана беременным, перенесшим два и более эпизодов цистита или однократно пиелонефрит. Иначе говоря, в соответствии с современными представлениями т.н. супрессивную терапию следует проводить сразу после окончания курса лечения инфекции верхних мочевых путей или рецидива инфекции нижних мочевых путей. Такое лечение должно продолжаться до конца беременности и еще 2 нед после родов.

Рекомендуемые схемы супрессивной терапии:

- амоксициллин 250 мг вечером (перед сном);
- нитрофурантоин 100 мг вечером (перед сном);
- фосфомицина трометамол 3 г вечером (перед сном) 1 раз в 10 дней.

Кроме перечисленных, существует также схема с еженочным применением котримоксазола 960 мг [10], однако следует помнить, что показатель резистентности *E. coli* к этому препарату в современных условиях составляет около 30% [12, 17].

Алгоритм предупреждения, лечения и вторичной профилактики ИМП в период беременности приведен на рисунке.

Вспомогательным средством лечения и особенно профилактики ИМП у беременных являются уроантисептические растительные сборы. В своей клинической практике мы с успехом используем современный фитонаринговый препарат Канефрон Н, в состав которого входят стандартизованные экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина. На мочевыделительную систему Канефрон Н оказывает комплексное воздействие: спазмолитическое, диуретическое, противовоспалительное, антибактериальное. Кроме того, препарат улучшает почечную гемодинамику (расширяет артериолы клубочков) и одновременно может уменьшать протеинурию. Основным преимуществом Канефрона Н в акушерской клинике является абсолютная безопасность для плода и отсутствие побочных эффектов. Применение препарата может быть продолжительным – курсами по 6-8 нед.

Таким образом, проблема ИМП у беременных чрезвычайно актуальна и важна, однако представление о ней врачей общей практики, терапевтов и даже акушеров-гинекологов в значительной мере не отвечает ее значимости. Автор надеется, что изложенные в данной статье систематизация, диагностические критерии и регламенты лечения отдельных вариантов ИМП помогут коллегам в их практической работе.

Литература

1. Березняков И.Г. Особенности диагностики и лечения инфекций нижних мочевых путей у женщин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 1. – С. 38-43.
2. Березняков И.Г. Инфекции и антибиотики. – Харьков: Константа, 2004. – 448 с.
3. Дядык А.И., Багрий Л.В., Яровая Н.Ф. Инфекции мочевыводящих путей при беременности // Украинский. химиотерапевтический. журнал.– 2000. – № 4. – С. 61-65.
4. Иванов Д.Д. Антибактериальная терапия острого цистита и пиелонефрита у женщин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 1. – С. 40-43.
5. Колесник М.О., Медведь В.І., Дудар І.О. та ін. Особливості фармакотерапії захворювань сечової системи під час вагітності // Український журнал нефрології та діалізу. – 2004. – № 1. – С. 42-46.
6. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение неосложненных инфекций мочевых путей (современная концепция) // Врачебное сословие. – 2005. – № 7. – С. 2-7.
7. Медведь В.І. Особливості антибактеріальної терапії під час вагітності // Мистецтво лікування. – 2004. – № 8. – С. 9-13.
8. Медведь В.И. Особенности фармакотерапии в период беременности // Therapia. – 2006. – № 9. – С. 33-39.
9. Оказание помощи при осложненном течении беременности и родов: руководство для врачей и акушерок (пер. с англ.). – Женева: ВОЗ, апрель 2002. – 104 с.
10. Перепанова Т.С. Инфекции почек и мочевыводящих путей: современные подходы к терапии // Фарматека. – 2004. – № 3/4. – С. 16-22.
11. Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность – фактор, определяющий выбор антимикробных препаратов для терапии инфекций мочевыводящих путей // Врачебное сословие. – 2004. – № 4. – С. 10-18.
12. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / М. Энкин, М. Кейрс, Дж. Нейлсон и др. Пер. с англ. – Санкт-Петербург: Петрополис, 2003. – 480 с.
13. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрарова Э.Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей // Урология. – 2002. – № 2. – С. 8-14.
14. Bishop M.C. Uncomplicated urinary tract infection // EAU Update Series. – 2004. – V.2, Issue 3. – P. 143-150.
15. Durier J.L. Antianaerobic use in chronic inflammation, urgency, frequency, urgeincon-tinence and in interstitial cystitis // Drugs. – 2003. – № 7. – P. 1031-1034.
16. ECO-SENS-проект. Мультинациональные, мультицентровые исследования по изучению распространенности и чувствительности патогенов, вызывающих неосложненные инфекции нижних мочевых путей // Врачеб. сословие.– 2004.– № 3.– С. 32–36.
17. Interstitial Cyctitis symposium, National Institutes of Health.– Bethesda, 1995.– P. 112.
18. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens // Dis. Mon.– 2003.– V. 49, № 2.– P. 71-82.
19. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Cochrane Review) // The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
20. Uncomplicated UTIS in adults//EAU Guidlines on urinary tract and male genital tract infections.– 2004.– P. 9-14.
21. Villar J., Lydon-Rochelle M.T., Gulmezoglu A.M., Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy (Cochrane Review) // The Cochrane Library, Issue 2, 2004. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
22. Vazguez J.C., Villar J. Treatmtnts for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, issue 4. Frt. No. : CD002256. DOI:10.1002/1465858. CD 002256.

SANDOZ

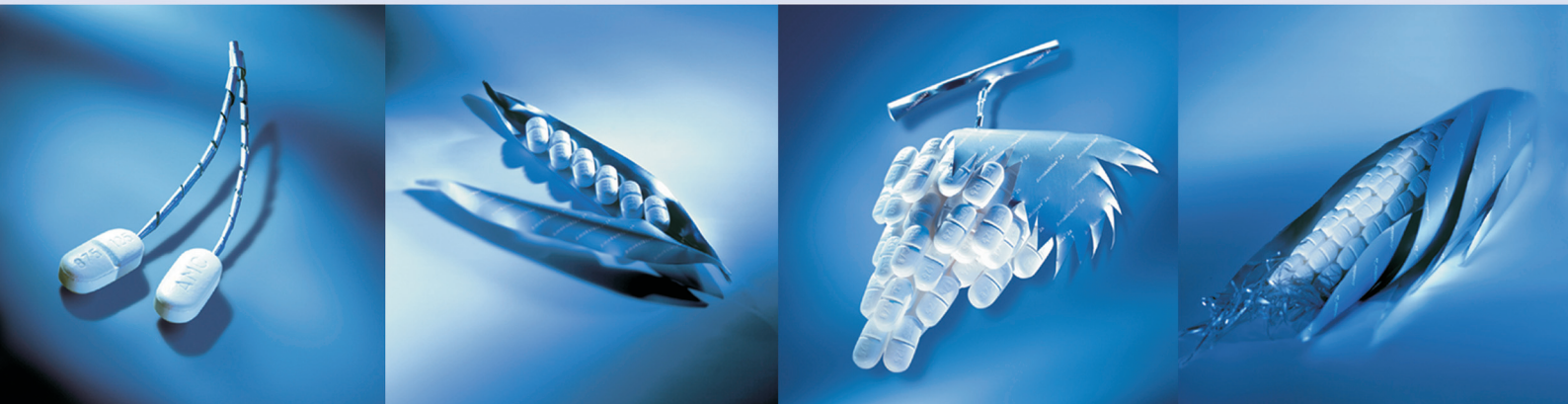
Амоксиклав®

амоксицилін + клавуланова кислота



ЕФЕКТИВНА ЕМПІРИЧНА МОНОТЕРАПІЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

Р. с. № UA/3011/02/01, № UA/3011/02/02, № UA/3012/01/01, № UA/3012/01/02.



Иммунотерапия мастопатии

А.И. Бабик, клиника «Исида», г. Киев
Е.А. Каледина, медицинский центр «Мать и дитя», г. Луганск

Р.с. № UA/0610/01/01 от 20.02.2004 г.



Відпускається за рецептом лікаря.
З питань отримання консультацій або співпраці звертайтеся за телефонами в м.Києві: 8(044) 587-54-33; 223-16-33, а також на сайт:www.enzipharm.com

По определению ВОЗ (1984), **мастопатия** (фиброзно-кистозная болезнь, дисгормональная дисплазия) – заболевание молочной железы (МЖ) вне беременности, характеризующееся спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани МЖ с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов. Пролиферативные изменения включают гиперплазию, пролиферацию долек, протоков, соединительной ткани, а регрессивные – атрофию, фиброз, образование кист.

Актуальность неоднозначных и далеко не бесспорных вопросов патогенеза, диагностики и лечения мастопатии, пожалуй, уже ни у кого не вызывает сомнения. Тенденция роста этой патологии МЖ не только сохраняется, но и прогрессирует. Нельзя сбрасывать со счетов тот факт, что некоторые пролиферативные формы мастопатии, сопровождающиеся гиперплазией эпителия, рассматриваются как маркеры повышенного риска возникновения рака МЖ (C. Gateley et al., 1992; W. Dupont и соавт., 1993).

По различным статистическим данным, в популяции заболеваемость мастопатией составляет 30-50%, а среди женщин репродуктивного возраста, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 36-95% (В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович, 2001). Из этого следует, что мастопатия почти стопроцентно охватывает определенную возрастную, социальную или профессиональную группу. Вместе с тем количество квалифицированных врачей, более или менее ориентирующихся в этой проблеме, далеко не достаточно. Однако диагностике, изучению этиологии и патогенезу дисгормональных заболеваний МЖ в настоящее время уделяется незаслуженно мало внимания.

Лечение мастопатий является весьма трудной задачей, ибо должно учитывать сложный, недостаточно изученный этиопатогенетический механизм этого заболевания, его взаимосвязь с рядом нейрообменно-эндокринных нарушений, состоянием гепатобилиарной системы, которые оказывают значительное влияние на течение процесса в МЖ (Л.Н. Сидоренко, 1991; P.I. Roszkowski et al., 1997).

К основным этиопатогенетическим факторам дисгормональных гиперплазий (мастопатий) относятся:

- социально-бытовые условия, включая тяжелые психические расстройства и стрессовые ситуации;
- сексуальные расстройства;
- сопутствующие и перенесенные заболевания, в т.ч. эндокринные;
- эндокринные нарушения (дисфункция щитовидной железы);
- наследственная предрасположенность;
- личностные особенности пациентки;
- состояние нервно-психической сферы;
- состояние соматических систем, особенно функций печени и желез внутренней секреции;
- гормональный статус, состояние процессов метаболизма, нервно-сосудистые реакции (Л.М. Бурдина, 1996; В.И. Тарутинов и соавт., 2006).

Все вышеуказанные этиологические факторы в настоящее время являются в той или иной степени исследованными или изучаются. Однако до сих пор terra incognita маммологии остается мощнейшая иммунологическая составляющая. Это в равной степени относится как к этиопатогенезу, так и к лечению мастопатий. Целью нашей статьи является попытка в определенной степени восполнить эти пробелы.

В последние годы наблюдается усиливающееся влияние различных иммунологических состояний в организме на патогенез гиперпластических процессов, в том числе и МЖ. Вместе с тем отдельные моменты иммунопатогенеза в инициации и развитии гиперпластических процессов остаются малоизученными, а серьезные научные работы, посвященные этим вопросам, крайне немногочисленны.

По мнению ряда авторов (Н.Г. Наумкина, 1999; Б.С. Сагындыкова и соавт., 2001; И.Г. Цой и соавт., 2003), одним из факторов влияния на инициацию и развитие гиперпластических процессов является снижение иммунного статуса организма, усугубляющееся, как правило, развитием сопутствующих инфекционных заболеваний, имеющих тенденцию к нарастанию. При этом организм поражается сразу несколькими инфекциями. Особенно это выражено среди лиц с теми или иными урогенитальными патологиями – носителями так называемых СПИД-маркерных инфекций (хламидий, цитомегаловируса, ВПГ-1 и ВПГ-2, плазмид, токсоплазм, гарднерелл, трихомонад и др.).

Б.С. Сагындыковой и соавт. (2001) был изучен иммунологический статус женщин с узелковой фиброзно-кистозной мастопатией (УФКМ-группа) и с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией (ДФКМ-группа). Установлено, что возникновение гиперпластической патологии связано с отклонениями в иммунном статусе, характеризующемся в первую очередь угнетением Т-хелперного звена иммунитета и фагоцитоза, а также активацией В-клеточного и гуморального звеньев иммунной системы организма. Все пациентки имели иммунодефициты различной степени выраженности по Т-хелперному звену при одновременном повышении уровня Т-супрессоров и показателей гуморального ответа. Выраженность формы заболевания находится в прямой зависимости от выраженности иммунодефицита. Угнетение Т-хелперного звена иммунитета приводит к активации естественных киллерных клеток, увеличению числа клеток, готовых к апоптозу.

У пациенток в группе с УФКМ снижение числа Т-хелперов относительно показателей, принимаемых за нормальные величины, сопровождалось возрастанием количества NK- и В-клеток и ростом популяции клеток, готовых к апоптозу. Иммунодефицитное состояние определяли по достоверно сниженному хелперно-супрессорному индексу, который в группе лиц с УФКМ на 30-35% отличался от значения нормальных величин. Уровень IgE был нормальным примерно у половины больных, другая половина – характеризовалась вариабельностью этого показателя. У всех женщин этой группы наблюдалось повышение уровней IgG и IgA, а уровень IgM оказывался либо сниженным, либо близким к нормальным величинам. Страдало и фагоцитарное звено иммунитета. Так, снижение уровня этого показателя относительно величин, принимаемых за нормальные, в группе больных УФКМ составляло 35-40%.

Все эти сдвиги в иммунитете усугубляют имеющиеся гормональные отклонения и замыкают своеобразный порочный круг: каждое перезаражение приводит к ухудшению состояния иммунитета, а снижение иммунитета приводит к рецидиву старых инфекционных процессов и к облегченному приобретению новых.

Таким образом, было рекомендовано обязательное обследование больных с гиперпластическими процессами, включающее как изучение иммунологического статуса, так и выявление в их анамнезе урогенитальных инфекций.

Исследования Н.Г. Наумкиной (1999) посвящены особенностям иммунного, интерферонового и гормонального статусов при различных формах фиброзно-кистозной болезни МЖ. У пациенток с диффузной и узловой формами мастопатии были изучены относительное содержание субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, концентрация IgG, IgA, IgM, а также интерфероновый статус.

Исследованиями было доказано, что при диффузной и при узловой формах фиброзно-кистозной болезни МЖ отмечается изменение показателей иммунитета, выражающееся в относительном снижении содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов; при этом более выраженная форма заболевания (узловая) не характеризуется большим угнетением Т-клеточного звена иммунитета. Для обеих форм мастопатии характерно повышение количества естественных киллерных клеток, что свидетельствует о противоопухолевой резистентности организма у данного контингента больных. При мастопатии наблюдается тенденция к повышению уровней IgG, IgA. Дисбаланс интерфероновой системы проявляется повышением уровня сывороточного интерферона (ИФН), угнетением α- и γ-ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов, что свидетельствует об ИФН-дефицитном состоянии у данных больных. Таким образом, в комплексное обследование пациентов с фиброзно-кистозной болезнью МЖ рекомендовано введение определения иммунного и интерферонового статусов с целью оценки тяжести процесса.

С.М. Демидов (1991) сообщает о снижении абсолютного числа В-лимфоцитов у женщин с доброкачественными заболеваниями МЖ по мере нарастания пролиферации и дисплазии; аналогичные изменения отмечены и в содержании IgG.

В.А. Хайленко и соавт. (1999) указывают на то, что с нарастанием пролиферативно-диспластических процессов в МЖ снижается общее количество Т-лимфоцитов; при этом наиболее выражено снижение удельного веса Т-активных лимфоцитов. Колебания иммунологических показателей у каждой больной очень индивидуальны. Наиболее наглядно картина неблагоприятных сдвигов прослеживается на примере соотношения Т-хелперы/ Т-супрессоры. При прогрессировании процесса от непролиферативного фиброаденоматоза к пролиферативной дисплазии III степени индекс соотношения достоверно изменялся в сторону снижения содержания Т-хелперов и повышения уровня Т-супрессоров, достигая предельных значений при раке МЖ.

По данным М.Я. Ченченкова и соавт. (2000), типичные и выраженные отклонения в функционировании иммунной системы при мастопатии представлены нарушением регуляции иммунного ответа с резко выраженной патологией по типу относительно высоких показателей Т-лимфоцитов из субпопуляции киллеров/супрессоров и значительно сниженным количеством Т-лимфоцитов субпопуляции хелперов/индукторов. Это выражается в критически низких значениях иммунорегуляторного индекса. Выявленные нарушения при первичном обследовании часто базируются на иммунодефицитных состояниях по Т-клеточному или смешанному типу. Такое сочетание иммунорегуляторных клеток определяет слабую иммунную защиту организма (иммунологическую резистентность) от индикации, различных внешних экологических и химических воздействий, способствует развитию множественной соматической патологии и хронизации воспалительных процессов.

N.J. Park et al. (2006) указывают на низкие уровни активности естественных киллеров и продукции Т-хелперами I типа цитокинов у пациенток с высоким риском рака МЖ.

Все вышеизложенные данные нарушений имунного статуса представлены в таблице 1.

Таблица 1. Нарушения иммунного статуса у пациенток с мастопатией

Автор, год	Нарушения иммунного статуса
С.М. Демидов, 1991	• Снижение абсолютного числа В-лимфоцитов по мере нарастания пролиферации и дисплазии МЖ • Снижение уровня IgG
Н.Г. Наумкина, 1999	• Относительное снижение содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, при этом более выраженная форма заболевания (УФКМ) не характеризуется большим угнетением Т-клеточного звена иммунитета • Повышение количества естественных киллерных клеток • Тенденция к повышению уровней IgG, IgA, IgM • Повышение уровня сывороточного ИФН • Угнетение α- и γ-ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов (ИФН-дефицитное состояние)
В.А. Хайленко и соавт., 1999	• Снижение общего количества Т-лимфоцитов (в наибольшей степени – Т-активных лимфоцитов) с нарастанием пролиферативно-диспластических процессов в МЖ • При прогрессировании процесса от непролиферативного фиброаденоматоза к пролиферативной дисплазии III степени индекс соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры изменяется в сторону снижения содержания Т-хелперов и повышения уровня Т-супрессоров, достигая предельных значений при раке МЖ
М.Я. Ченченков и соавт., 2000	• Относительно высокие показатели Т-лимфоцитов из субпопуляции киллеров/супрессоров • Значительно сниженное количество Т-лимфоцитов субпопуляции хелперов/индукторов • Критически низкие значения иммунорегуляторного индекса
Б.С. Сагындыкова и соавт., 2001	• Угнетение Т-хелперного звена иммунитета и фагоцитоза • Активация В-клеточного и гуморального звеньев иммунной системы организма • Иммунодефициты различной степени выраженности по Т-хелперному звену при одновременном повышении уровня Т-супрессоров и показателей гуморального ответа • Активация естественных киллерных клеток вследствие угнетения Т-хелперного звена
N.J. Park, D.H. Kang., 2006	• Низкий уровень активности естественных киллеров • Низкий уровень продукции Т-хелперами I типа цитокинов

Лекарственные средства, рекомендованные для иммунокоррекции, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Препараты, используемые для иммуномодуляции у пациенток с мастопатией

Автор, год	Препараты, схемы введения, обоснование назначения
Н.Г. Наумкина, 1999	Меглумина акридонацетат (Циклоферон) • Вводится независимо от фазы менструального цикла (МЦ), по 2 мл 12,5% раствора внутримышечно на 1, 3, 5, 7, 9-й календарный день (первый курс). Затем через 2 нед на 1, 5, 9, 13, 17-й день МЦ (второй курс). В дальнейшем два курса с интервалом в 2 нед на 1, 7, 13, 19, 25-й день МЦ. Цикловая доза (четыре курса) составила 40 мл 12,5% раствора в течение 4 мес (118 дней) • Эффективность применения препарата – 52,2% • Лучше проявляет свои действия при мастопатии с преобладанием железистого и фиброзного компонентов; оказывает более выраженный стимулирующий эффект на относительное содержание Т-лимфоцитов и Т-хелперов по сравнению с традиционной терапией
М.Я.Ченченков и соавт., 2000	Тималин, тимоген, Т-активин, в единичных случаях – α-ИФН (Реаферон) • Дозы препаратов и курс лечения не указаны • Снятие повышенной супрессорной активности Т-лимфоцитарного звена иммунитета • После проводимого лечения отмечается значительное улучшение количественных показателей иммунного статуса: в 56% случаев отмечена полная нормализация результатов иммунограмм, в 40% – отмечены слабо выраженные остаточные явления повышенной супрессии иммунокомпетентных клеток и в 4% – резкий переход от выраженной супрессии к повышенной хелперной активности
Б.С. Сагындыкова и соавт., 2001	Фетопротеин-α (Альфетин), ридостин, иммунофан • Принимают в комплексе или в качестве монотерапии на фоне симптоматического лечения, замещающей терапии • Дозы препаратов и курс лечения не указаны • Альфетин *in vivo* продемонстрировал свойства истинного иммуномодулятора – усиливал сниженную и ослаблял повышенную функции иммуноцитов
Приказ МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г.	• Тималин 1 фл. (10 мг) внутримышечно в течение 10 сут • Метилурацил по 500 мг 3 раза в день • Препараты системной энзимотерапии • Эрбисол по 1 амп. внутримышечно ежедневно в течение 10 сут

При лечении мастопатий маммологи обращают внимание на препараты интерферонового ряда и на их индукторы.

ИФН – цитокины, обладающие регуляторными функциями, защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, подавляют рост злокачественных клеток. ИФН занимают особое место в терапии, потому что индукция их синтеза, прежде всего натуральными киллерами, клетками моноцитарного ряда, а также дендритными клетками, предшествует формированию специфических иммунных реакций, как это четко было показано при целом ряде вирусных инфекций (M. Hall et al., 1992; J. Gollob et al., 1998). Подобно другим цитокинам, специфические защитные эффекты ИФН также реализуются через каскады проведения сигналов.

Согласно классификации, различают ИФН I типа (ИФН-α, лейкоцитарный, и ИФН-β, фибробластный) и II типа (ИФН-γ, иммунный). Считается, что для ИФН-α и ИФН-β в большей степени характерны противовирусные свойства, тогда как для ИФН-γ – иммунорегуляторные и антипролиферативные (S. Baron et al., 1991; R. Gazzinelli, 1996). Обозначенные выше эффекты ИФН позволяют рассматривать их в качестве важных компонентов иммунокорригирующей терапии при различных патологиях (И.С. Фрейдлин, 1995). Применение ИФН сопровождается развитием резистентности к применяемым дозам, что приводит к их последующему повышению, например из-за образования антиинтерфероновых аутоантител против экзогенного рекомбинантного ИФН, особенно при длительно текущих заболеваниях, требующих многократного введения ИФН в высоких концентрациях. Другим немаловажным фактором при использовании рекомбинантных ИФН является высокая стоимость препаратов, что делает их недоступными для широкого применения (Ф.И. Ершов, 1996, 1998).

Однако главным определяющим фактором, ограничивающим широкое применение препаратов ИФН в клинической практике, являются побочные эффекты. Их выраженность широко варьирует и зависит от целого ряда обстоятельств: состава препарата (класс ИФН, стабилизаторы, входящие в состав препарата), режима дозирования, пути введения, лекарственной формы препарата и состояния пациента (табл. 3, 4). В целом около 10% больных прекращают лечение вследствие развития побочных эффектов.

Таблица 3. Побочные эффекты при проведении терапии ИФН (T. Okanoue, 1996; G. Fattovich, 1996)

- Гриппоподобный синдром
- Сахарный диабет
- Заболевания щитовидной железы
- Синдром депрессии
- Аутоиммунный синдром: ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура
- Угнетение костно-мозгового кроветворения
- Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения
- Ишемический колит, мелена
- Сепсис
- Отслоение сетчатки
- Ухудшение слуха
- Импотенция

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать вывод, что более перспективным является использование индукторов ИФН, т.е. активной стимуляции в организме образования собственного эндогенного ИФН. Этот путь более естествен. Теоретически возможность использования индукторов для включения собственной (эндогенной) системы ИФН рассматривалась достаточно давно, однако этот метод вначале не получил широкого распространения, т.к. первые препараты данного типа были токсичными, дорогостоящими и малодоступными. Лишь в последние годы, после того как были обнаружены серьезные побочные эффекты ИФН, с одной стороны, и достоинства индукторов, с другой, интерес к последним заметно вырос (Ф.И. Ершов, 1995).

Индукторы ИФН относятся к новому поколению лекарственных средств и имеют ряд преимуществ перед рекомбинантными ИФН:

- не обладают антигенностью;
- естественный, но стимулированный синтез эндогенного ИФН не вызывает гиперинтерферонемии, нередко возникающей при использовании рекомбинантных ИФН, что, в свою очередь, приводит к побочным эффектам;



ISIDA КЛИНИКА

НЕГОСУДАРСТВЕННАЯ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА «ИСИДА»

г. Киев, бульв. Ивана Лепсе, 65,
(Медгородок)
тел.: +380(044)251-2101
e-mail: info@isida.com.ua
www.isida.ua

ОТДЕЛЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

- Лечение всех видов бесплодия: ЭКО, донация, ICSI, TESE, PGD
- Специализированная аптека

ОТДЕЛЕНИЕ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩИ

- Ведение беременности
- Комплексная пренатальная диагностика
- Консультации генетика

АКУШЕРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

- Роды
- Послеродовой период

ОТДЕЛЕНИЕ НЕОНАТОЛОГИИ

- Профилактика и диагностика заболеваний новорожденных
- Интенсивная терапия для новорожденных

Лиц. МОЗ Украины серия АБ № 200210 от 05.05.2006
Сертификат качества **ISO 9001-2000** № QM-1860749 от 17.06.2006

Таблица 4. Побочные действия при применении препаратов ИФН (Ф.И. Ершов, 1995)

Тип ИФН	Основные побочные эффекты
Природные α-ИФН	**Общие.** Введение лекарственного средства в высоких дозах. Наиболее часто наблюдаются гриппоподобные симптомы: озноб, иногда дрожь, лихорадка, головная боль, общее недомогание, миалгия. Препарат обладает дозозависимой токсичностью, связанной с развитием общих гриппоподобных симптомов. Указанные явления обычно становятся менее выраженными или исчезают при введении парацетамола и имеют тенденцию к уменьшению в процессе лечения. Однако при продолжении терапии возможно появление сонливости, слабости, чувства усталости, которые сопровождаются потерей аппетита и снижением массы тела **Система кроветворения.** Возможно угнетающее влияние на костный мозг, что приводит к уменьшению количества лейкоцитов (особенно гранулоцитов), тромбоцитов и к снижению уровня гемоглобина. Наблюдаются нарушения процесса свертывания крови, увеличение риска возникновения геморрагий; редко – иммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия. **Центральная нервная система.** Увеличение медленной волны активности на ЭЭГ, тяжелая депрессия, апатия, спутанность сознания, кома. В некоторых случаях – эпилептические припадки. Есть сообщения о развитии двигательных расстройств (включая экстрапирамидные и мозжечковые нарушения) у пациенток, страдающих раком **Сердечно-сосудистая система.** В отдельных случаях наблюдаются артериальная гипотензия, гипертензия, аритмии, а также развитие инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, ишемические нарушения периферического кровообращения **Желудочно-кишечный тракт.** Иногда отмечаются тошнота, рвота, диарея. Возможно повышение уровня печеночных ферментов, которое обычно носит транзиторный характер, однако в некоторых случаях бывает более постоянным. Описаны случаи некроза печени **Мочевыделительная система.** Редко наблюдаются нефротический синдром и/или почечная недостаточность (особенно у пациенток с миеломатозом и предшествующими нарушениями функции почек различной степени) **Аллергические реакции.** В единичных случаях имеют место крапивница, кожная сыпь, узловатая эритема **Местные реакции.** У некоторых больных отмечается местная реакция в области введения препарата **Прочие.** В единичных случаях возможно воспаление слизистых оболочек; редко, при длительном лечении, – алопеция. Могут встречаться гипотиреоидизм, изменения уровня антидиуретического гормона. После повторного внутривенного введения очень высоких доз препарата (100-200x10^6 МЕ) возможно развитие гипо- и гиперкалиемии. Повышение риска развития инфекций
Природные β-ИФН	Встречаются аллергические реакции, наиболее часто – в виде крапивницы. Могут развиваться лейкопения, тромбоцитопения, гипохромная анемия. Нередко увеличивается уровень печеночных трансаминаз, а также щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, появляется альбуминурия. Наблюдается повышение температуры, появление озноба, общей апатии и др. Могут появляться головная боль, ощущение тяжести в голове, бессонница и головокружение. Возможно появление боли в суставах, иногда – миалгии, чувство сдавления в груди, гипергидроз
Рекомбинантные γ-ИФН	Препараты этой группы ИФН достаточно безопасны и сравнительно хорошо переносимы. Вместе с тем существенным недостатком длительного их применения является формирование антиинтерфероновых антител, появление которых сводит на нет трудоемкую и дорогостоящую терапию (Ф.И. Ершов, 1995)

- однократное введение индукторов ИФН обеспечивает длительную циркуляцию ИФН на терапевтическом уровне. Для достижения такого уровня экзогенных ИФН требуется многократное введение высоких доз рекомбинантных ИФН;
- рекомбинантные ИФН, принимая участие в иммунных реакциях организма, стимулируют неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов и вызывают экспрессию молекул HLA в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют эти антигены. Это может быть причиной усугубления аутоиммунного ответа;
- некоторые индукторы ИФН обладают уникальной способностью запускать синтез ИФН в определенных популяциях клеток, что предпочтительнее, чем поликлональная стимуляция иммуноцитов рекомбинантными ИФН.

К сожалению, индукторы ИФН на отечественном фармацевтическом рынке представлены весьма скромно, поэтому в своей практической деятельности мы использовали только один из них – бластолен (Бластомунил). Среди наиболее значимых для лечения мастопатий клинических эффектов Бластомунила можно отметить следующие:

- стимуляция клеточного и гуморального иммунитета;
- стимуляция активности цитокинов;
- повышение количества лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов;
- усиление фагоцитоза;
- уменьшение уровня иммунных комплексов;
- нормализация содержания IgM и IgG в сыворотке крови;
- индукция ИФН, интерлейкина-1 и интерлейкина-2;
- воздействие на регуляцию Т-клеточной иммунной реакции, дифференциацию и активацию В- и NK-клеток;
- улучшение эндокринной функции вилочковой железы;
- улучшение микроциркуляции крови в тканях;
- выраженное антибактериальное и противовирусное действия.

При этом препарат не имеет местнораздражающего, эмбриотоксического, мутагенного и тератогенного действий.

Патогенетически оправданным и обоснованным в ряде публикаций является применение Бластомунила при таких сопутствующих заболеваниях как хламидиоз, смешанные урогенитальные инфекции, эндометриоз, герпетическая инфекция, вирусные гепатиты, хронические заболевания органов дыхания, язвенная болезнь, ревматоидный и реактивный артрит.

Для лечения нами используется стандартная схема: 1 флакон (0,6 мг на 2 мл физраствора) вводится подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю. Курсовая доза – 5 инъекций.

Таким образом, изучение иммунологического статуса и иммуномодулирующая терапия пациенток с мастопатией являются достаточно перспективным направлением в маммологии, требующим как развития, так и дальнейшего изучения.

***

Застосування паличок ламінарії для підготовки шийки матки при перериванні вагітності на пізніх строках

Г.І. Резніченко, д.м.н., професор кафедри акушерства і гінекології
Запорізька медична академія післядипломної освіти
Ю.М. Бессарабов, Н.Ю. Резніченко, І.В. Петелько, В.М. Жолоб
Клінічний пологовий будинок № 4, м. Запоріжжя

Не дивлячись на впровадження в Україні Національної програми планування сім'ї, рівень поширеності абортів досить високий, що на сьогодні залишається важливою медико-соціальною проблемою. Хоча за останні роки кількість абортів зменшилась на 51%, загалом цей показник коливається у межах 0,4-2,1 аборту на одну жінку протягом її життя. Разом з тим, за офіційними даними, кількість абортів на строках вагітності 13-21 тиж залишається незмінною, що являє серйозну загрозу репродуктивному здоров'ю населення за рахунок великої кількості післяабортних ускладнень; запальних процесів, порушень менструального циклу, невиношування вагітності, неплідця, психогенних порушень та материнської смертності [5, 8, 10].

Така тенденція диктує пошуки шляхів до зниження кількості цих ускладнень і розробки методів безпечного аборту.

Для переривання вагітності на пізніх строках застосовуються різні методи – від малого кесарського розтину та інтраамніального введення лікарських препаратів до внутрішньом'язового і вагінального введення простагландинів та їхніх аналогів [2, 4, 7]. При цьому процес підготовки шийки матки (ШМ) при перериванні вагітності на пізніх термінах гестації (18-21 тиж) у непоодиноких випадках супроводжується значними труднощами і може призвести до травматичних ушкоджень та істміко-цервікальної недостатності.

Для підготовки і розширення ШМ застосовують її механічну дилятацію, естрогенні препарати та простагландини [9, 11]. Останніми роками для безпечного розширення ШМ почали використовувати палички з морської водорості – ламінарії – при підготовці до пологів, переривання вагітності, передопераційного розширення ШМ перед гістероскопією, лікуванні атрезій цервікального каналу [1, 3]. Механізм дії паличок ламінарії обумовлений абсорбцією ними рідини, збільшенням в об'ємі. Саме за рахунок цих властивостей відбувається розширення ШМ.

Комплект паличок складається з шести одиниць різного розміру: тонкі – від 2 до 4 мм, середні – від 3 до 6 мм та великі – від 6 до 9 мм; кожна з них стерильна і герметично упакована.

Завдяки своїй гігроскопічності, вже через 3-4 год після попадання до вологого середовища паличка починає набухати та розм'якшуватись, збільшуючись протягом доби у поперечному діаметрі у 4-5 разів. Дія паличок ламінарії не обмежується лише осмодилятацією, їм властивий ще й гуморальний ефект. Після введення паличок у плазмі крові жінок на 50% збільшується концентрація 15-кето-13,14-дигідропростагландину F_2 – метаболіту простагландину $F_{2\alpha}$. Існує припущення, що ламінарія індукує ендогенний синтез простагландинів [6].

Абсолютних протипоказань при застосуванні паличок ламінарії не виявлено, однак з осторогою слід відноситись до їх використання при наявності рубця на матці та при деформаціях ШМ. При застосуванні паличок ламінарії не змінюється характер мікробіоценозу піхви та цервікального каналу, зменшується ризик післяабортних запальних ускладнень.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності застосування паличок ламінарії для підготовки ШМ при перериванні вагітності на пізніх строках.

Матеріал та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебували 23 вагітні віком 16-37 років, яким було перервано вагітність за медичними та соціальними показаннями на 18-21 тиж гестації. Усі пацієнтки отримали дозвіл комісії обласного управління охорони здоров'я на переривання вагітності на пізніх строках та були обстежені згідно зі стандартами МОЗ України. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) проводили визначення строку вагітності, розмірів плідного яйця, тонусу матки, товщини ШМ та діаметра цервікального каналу і внутрішнього вічка.

Основну групу склали 10 жінок, у тому числі 6 першовагітних, яким з метою підготовки ШМ і переривання вагітності одночасно застосовували палички ламінарії та простагландини групи E_2 у дозі 0,5 мг інтравагінально. Першовагітним спочатку вводили по 1-2, а повторновагітним – по 2-3 палички ламінарії середнього розміру у цервікальний канал, залежно від стану ШМ. Через 6 год видаляли введені палички та вводили по 2-3 палички ламінарії великого розміру.

До контрольної групи ввійшли 13 пацієнток, яким призначали лише простагландини групи E_2 у дозі 0,5 мг інтравагінально. Між групами не було відмінностей за соматичним та гінекологічним анамнезом.

Ефективність дії методу оцінювали за УЗД та за клінічними даними.

Результати дослідження

Аналізуючи дані УЗД у жінок обох груп до проведення підготовки та розширення ШМ, встановили, що суттєвої різниці у стані ШМ як у першо-, так і у повторновагітних пацієнток не виявлено.

У жінок основної групи через 6 год після застосування паличок ламінарії спостерігались структурні зміни ШМ – пом'якшення та вкорочення; у першовагітних збільшення розміру внутрішнього вічка у середньому із 3,23±0,9 до 8,74±0,14 мм і діаметра цервікального каналу із 3,85±0,4 до 12,83±0,27 мм; у повторновагітних – із 5,18±0,29 до 14,92±0,13 мм та із 5,79±0,15 до 17,5±0,32 мм відповідно.

Після додаткового введення паличок ламінарії викидень стався протягом 12 год від початку лікування у 7 жінок, протягом 16 год – у 3.

У контрольній групі пацієнток, яким застосовували інтравагінально простагландини, через 6 год у першовагітних виявлено збільшення діаметра внутрішнього вічка із 3,3±0,15 до 4,42±0,11 мм та цервікального каналу – із 3,82±0,14 до 5,23±0,27 мм; у повторновагітних – із 4,2±0,09 до 6,62±0,17 мм та із 3,81±0,18 мм до 7,91±0,3 мм відповідно. У 6 жінок викидень стався протягом 17 год від початку лікування, 7 пацієнткам додатково вводили окситоцин внутрішньовенно у дозі 5 ОД, при цьому викидень у них відбувся протягом 18 год.

У досліджуваних як основної, так і контрольної груп, побічних реакцій не виявлено.

У післяабортному періоді у 2 (15,2%) жінок контрольної групи мали місце ускладнення у вигляді гематометри (7,6%), у зв'язку з чим було проведено вакуумаспірацію, та субінволюція матки (7,6%). В основній групі ускладнень не спостерігалось.

Висновки

Отримані дані свідчать про те, що застосування паличок ламінарії для підготовки ШМ при перериванні вагітності на пізніх строках гестації у поєднанні з простагландинами групи E_2 інтравагінально в 100% випадків дає позитивний результат, скорочує тривалість викидня і є більш ефективним, ніж застосування лише простагландинів.

Використання паличок ламінарії не супроводжується розвитком побічних ефектів, зменшує травматичні ушкодження при розкритті ШМ та запобігає післяабортним ускладненням.

Література

1. Абрамченко В.В., Горгиджанян Р.С., Новиков Е.И. Ламинария в акушерской и гинекологической практике // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 10. – С. 12-14.

2. Володин А.Л. Жиленко М.И., Александрова А.В. и соавт. Медикаментозные возможности подготовки организма женщин к искусственному прерыванию беременности // Гинекология для практических врачей. – 2004. – N 6. – С. 14-18.

3. Горгиджанян Р.С., Абрамченко В.В. Прерывание беременности в первом и втором триместрах с использованием бужей из природной и синтетической ламинарии // Сов. медицина.- 1989. – № 1. – С. 44-47.

4. Европейское региональное бюро ВОЗ. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. 2004. – 11 с.

5. Жилка Н.Я. Удосконалення організації амбулаторної акушерсько-гінекологічної служби в Україні // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2003. – С. 3-10.

6. Зузук Б.М., Куцик Р.В. Ламинария сахаристая (син. Морская капуста) Laminaria saccharina // Провизор. – 2004. – № 8. – С. 3-11.

7. Кулаков В.И., Зак И.Р., Куликова Н.Н. Аборт и его осложнения. М.: Медицина, 1987. – 158 с.

8. Моисеенко Р.А. Охрана здоровья матерей и детей в Украине: проблемы и перспективы // Здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 8-16.

9. Сидорова И.С., Макаров И.О., Эдокова А.Б. и соавт. Современный подход к подготовке шейки матки к родам с помощью Препидил геля // Вестник Рос. ассоциации акушеров и гинекологов. – 2000. – № 1. – С. 110-112.

10. Фролова О.Г., Жирова И.А., Николаева Е.И. и др. Аборт (медико-социальные и клинические аспекты). М.: Триада-Х, 2003.

11. Ramsey P.S., Ogburn P.L., Harris D.Y. Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical ripening and labor induction // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2000. – V. 182. – № 6. – P. 1616-1619.

***

ПАЛИЧКИ ЛАМІНАРІЇ – ОСМОТИЧНІ ДИЛЯТАТОРИ

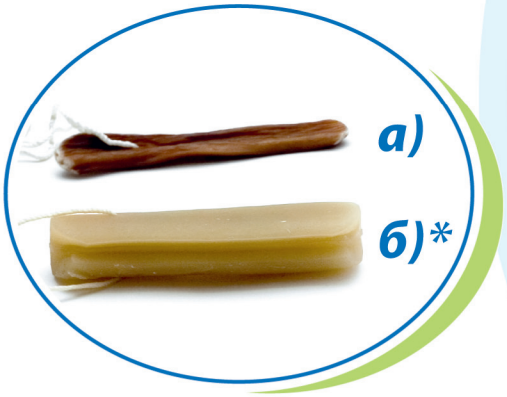
ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ШИЙКИ МАТКИ ДО ПОЛОГІВ ТА ВНУТРІШНЬОМАТКОВИХ МАНІПУЛЯЦІЙ

1.



ТУРБОТЛИВЕ ТА БЕЗПЕЧНЕ РОЗШИРЕННЯ ШИЙКИ МАТКИ

2.



ПРИНЦИП ДІЇ – ФІЗИЧНІ ЗАКОНИ – ПЕРЕДБАЧУВАНИЙ ПОЗИТИВНИЙ РЕЗУЛЬТАТ

** а – до набухання*
б – після набухання

3.



ВІДСУТНІСТЬ ВПЛИВУ НА МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНИЙ КРОВООБІГ ТА АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК

ЕФЕКТИВНЕ ТА БЕЗПЕЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ ЛАМІНАРІЙ В АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ДОЗВОЛИЛО УВЕСТИ ЦЕЙ МЕТОД ДИЛЯТАЦІЇ В НАЦІОНАЛЬНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ МОЗ УКРАЇНИ (НАКАЗ № 508 ВІД 20.07.2006 «ШТУЧНЕ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ»; НАКАЗ № 901 ВІД 27.12.2006 «ПЕРЕНОШЕНА ВАГІТНІСТЬ»).

CE ISO 9001

ТОВ «СИНТЕЗ», тел.: 8 (056) 785-28-84, (043) 436-47-55

С.Д.Р. МОЗ України № 5173/2006

E-mail: sinteth@meta.ua

Пигментные новообразования кожи

К.А. Галахин, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологической анатомии
В.И. Гордиенко, заведующий отделением лазерной хирургии
Институт онкологии АМН Украины, г. Киев

Кожа и ее дериваты (потовые, сальные железы, волосы), находясь в морфофункциональном единстве, генетически детерминированы на выполнение многообразных биологических задач, связанных с поддержанием гомеостаза организма. Кожа предохраняет человека от механических воздействий, патогенного влияния физических, химических агентов (ксенобиотиков), бактериальных, вирусных и иных чужеродных частиц, выполняет функцию терморегулятора, спасая от перегрева или переохлаждения отдельные части тела или весь организм. Благодаря высокой плотности васкуляризации (поверхностная и глубокие сети) кожа депонирует кровь и отдает ее при любых запросах организма, начиная от психоэмоциональных пертурбаций и заканчивая болезнями внутренних органов, нуждающихся в потреблении кислорода и в получении других жизненно важных метаболитов. Поскольку кожа обладает высокой тактильной и хеморецепторной чувствительностью, она немедленно реагирует на внешние и внутренние раздражители, всасывает молекулы разных лекарственных и биологически активных веществ, секретирует пот, кожное сало, выводит катаболиты водно-минерального и углеводного обмена.

Видимые глазу кожные покровы называются эпидермисом, наружным слоем которого является роговой. Его клетки постоянно слущиваются, отшелушиваются, тем самым стимулируя нижележащие слои эпидермиса к постоянному клеточному обновлению, созреванию и дифференцировке. Под эпидермисом находится соединительнотканная основа кожи (дерма), в которой располагаются коллагеновые и эластические волокна, а среди них – многочисленные кровеносные и лимфатические сосуды, нервы и их окончания. Часть таких «якорных» волокон проникает в жировую клетчатку и прикрепляется к апоневрозам мышц. Однако, ограничиваясь рамками статьи, рассмотрим эпидермис как многослойный «пирог» или «сэндвич», состоящий из базального, шиповатого, зернистого слоев, составляющих в совокупности так называемый ростковый, мальпигиев слой; блестящий (прозрачный, элеидиновый) и роговой слои. Счет указанных слоев эпидермиса идет снизу вверх, по направлению к роговому, который в основном состоит из ороговевающих клеток – кератиноцитов. Мальпигиев слой эпидермиса – главное место образования пигмента меланина, который в виде мелкогранулярной зернистости компонуется в специализированные внутриклеточные образования (меланосомы), находящиеся в цитоплазме отростчатых пигментных клеток – меланоцитах. Меланосомы транслоцируются в вышележащие слои эпидермиса как по отросткам, так и путем пиноцитоза, что приводит к появлению пигмента в кератиноцитах, которые являются биологическим экраном защиты от вредного воздействия на кожу организма лучей ультрафиолетовой части спектра солнечного излучения. Вредный для кожи ультрафиолет проникает через облака; 20-минутное пребывание в солярии эквивалентно 4-часовому загоранию на солнце.

В настоящее время за рубежом начинают использовать специальные стиральные порошки для летней одежды, придающие ей ультрафиолетотталкивающие свойства. С медицинской точки зрения процесс инсоляции на пляже или в солярии чреват для любительниц загорать, может усилить окраску эпидермиса интенсификацией размножения пигментных клеток, при котором возрастает вероятность образования патологических форм меланоцитов (атипических – невуса, опухолевых – меланомы). Вспомните кинохроники тех лет, когда «пляжники» носили широкополые шляпы и надевали купальные, порой комичные, принадлежности, закрывавшие тело. Возможно, все это рано или поздно к нам вернется и уже не будет вызывать иронической улыбки.

Если рассматривать процесс меланиногенеза не только в локальном аспекте, но и с учетом системного подхода, то, принимая решение приобрести загар, не надо забывать о состоянии эндокринных желез (гипофиза, щитовидной железы, яичников, надпочечников), гормональная активность которых существенно влияет на статус меланоцитов и может привести к переходу «неактивного» невуса в активное состояние с пролиферацией (меланоцитов). Немаловажное значение имеет и фактор наследственной отягощенности среди кровных родственников, что повышает риск активизации невусов и их злокачественной трансформации.

Переходя непосредственно к освещению вопроса о пигментных новообразованиях кожи, следует сначала определиться с этимологией термина «невус» (naevus), который семантически связан с рождением, т.е. возникновением невуса как врожденной патологии. Действительно, процесс меланиногенеза происходит в эмбриональном состоянии, достигает пика к первому дню рождения, а затем начинает стихать в раннем постнатальном периоде. Невусы представляют собой врожденные пороки развития кожи (гамартомы), еще точнее – эпидермиса, в котором имеет место аномалия развития меланоцитов и их синтетической активности (образование меланина) во многочисленных количественно-качественных вариациях, что и обусловливает поливариантность строения невусов и их биологического поведения.

В народе невусы называют родинками, которые есть у каждого человека. Следует отметить, что эти пигментные новообразования кожи не всегда связаны с патологией кожи от рождения, а могут появляться в процессе жизни на внешне неизмененной коже *(de novo)*, как обычно говорят, – на ровном месте. Их медики называют приобретенными пигментными невусами, поскольку в кератиноцитах рогового слоя находится меланин в обесцвеченной, неактивной форме, а после интенсивной инсоляции, травмы или контакта с химическими детергентами меланин переходит в активную форму, которая придает приобретенному невусу коричневый цвет, вплоть до черного.

Каждая женщина в силу своей особой биологической и эстетической сути проявляет повышенный интерес к состоянию кожи, что является причиной более частых обращений (по сравнению с мужчинами) к дерматологу, косметологу и в последнюю очередь – к онкологу. Отсутствие онкологической настороженности нередко начинается с самолечения в домашних условиях по принципу «знакомые, родственники рекомендовали» кремы, мази, настойки, примочки, перевязки волосом, ниткой и т.п. Единственно возможный адекватный принцип – медицинский подход: нет диагноза – не назначается лечение. Следовательно, специалисты первой линии контакта и общения должны направлять пациенток с пигментными пятнами, вызывающими подозрение на онкообразование, в специальные учреждения. При этом следует провести тактичную беседу с пациенткой, объяснив ей приоритет онкологов, а уже потом, после онкологического лечения, предлагать услуги эстетической медицины.

Основной перечень пигментных новообразований кожи представлен ниже. Подавляющее их большинство изучают при помощи микроскопического анализа после удаления. Читателям будет интересно узнать, что такой анализ проводит патологоанатом (в массовом сознании населения – человек со скорбным лицом, делающий заключение о причине смерти умершего). Кстати, за рубежом его называют клиническим патологом, что звучит не так страшно. Главное, что такие специалисты занимаются прежде всего прижизненной диагностикой заболеваний по данным биопсии и операций, которые делают онкохирурги. В арсенале последних – широкий спектр разных методик лечения (скальпель, электронож, лазер, криохирургия жидким азотом, лучевая терапия и т.п.). Сотрудничество онкодерматолога и патолога позволяет планировать тактику дальнейшего лечения и после удаления пигментных новообразований в случае необходимости.

Невусы из эпидермальных меланоцитов

Простое лентиго – врожденное пигментное пятно. Синонимические названия – гладкий, плоский невус – характеризуют гладкую, ровную поверхность невуса, который не выступает над поверхностью кожи и не отличается от нее по консистенции. Встречается преимущественно среди подростков, связь с инсоляцией не прослеживается. Имеет вид маленького (несколько миллиметров) поверхностного пятна с повышенным содержанием меланина без инфильтрации всей толщи эпидермиса.

Синдром множественного лентиго – особая разновидность простого лентиго с наличием тысяч плоских, гладких коричневых пятен кожи, размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, без поражения слизистых оболочек. Может быть ассоциирован с синдромом LEOPARD – пигментные пятна, располагающиеся в основном на шее и туловище, – название состоит из заглавных букв его проявлений: L – лентиго (Lentigines), E – электрокардиографические изменения (ECY-defects), O – окулярный гипертеларизм (Ocular hypertelarism), P – стеноз легочной артерии (Pulmonic stenosis), A – патология гениталий (Abnormal genitalia), R – отставание в росте (Crowth Retardation), D – глухота (Deafness).

Лентиго при синдроме Пейтца-Эгерса – особая разновидность простого лентиго. Характеризуется плоскими, гладкими коричневыми пятнами вокруг рта, орбит глаз, может локализоваться в слизистых оболочках глаз, включая конъюнктиву. Кожные пятна могут ассоциироваться со множественными полипами желудочно-кишечного тракта, главным образом в тонкой кишке.

Сенильное лентиго – множественные пигментные пятна насыщенного коричневого цвета в тех участках кожи, которые инсолируются. Встречаются у лиц пожилого возраста; размеры пятен могут быть от нескольких миллиметров до 1 см.

Веснушки – маленькие коричневые пятнышки на коже лица, обычно локализованы в зонах инсоляции (синоним – эфелиды).

Меланотические пятна при синдроме Олбрайта имеют вид гладких гиперпигментированных множественных пятен большого размера в ассоциации с фиброзным остеитом у женщин.

Пятна при нейрофиброматозе (болезнь Реклингаузена) – врожденные, часто наследованные, множественные пигментные пятна, имеющие цвет «кофе с молоком». Типичная морфология – диффузное распределение меланина в кератиноцитах и меланоцитах эпидермиса. В последних часто регистрируются крупные меланиновые гранулы (меланосомы).

Меланоз Беккера – пигментное, проросшее волосками пятно в области кожи плеча с характерной односторонней локализацией; развивается во второй половине жизни.

Невусы из невусных меланоцитов эпидермально-дермального стыка

Встречаются преимущественно на коже конечностей, реже – на туловище, лице. Эти невусы, как правило, приподняты над кожей, имеют гладкую или шершавую поверхность, цвет – от коричневого до черного. По отношению к зоне стыка эпидермиса и дермы принято различать следующие разновидности невуса.

Юнкциональный (пограничный) невус имеет вид плоских, чаще слегка приподнятых над кожей пигментных новообразований с гладкой поверхностью, без волос. Типичная локализация невусноклеточного пролиферата – так называемый нижний эпидермис, в котором формируются очаговые скопления невусных «гнезд». «Верхний» эпидермис и «верхняя» дерма – преимущественно нормального

строения. При их вовлечении в пролиферативный процесс возникает высокий риск развития меланомы.

Внутридермальный невус имеет вид бородавчатых или сосочковых разрастаний, поверхность шершавая. Типичная локализация невусноклеточных пролифератов – «верхняя» дерма, в которой формируются гнездные скопления с наличием гигантских многоядерных клеток. Для «верхней» дермы характерны скопления невусных меланоцитов округло-овальной формы. При распространении процесса на глубину – в «нижней» дерме определяются веретеноклеточные меланоциты, гранулемы инородных тел, фиброз. Внутридермальный невус не имеет существенного риска трансформации в злокачественный, поэтому у него есть синонимы – неактивный невус, отдыхающий невус и анахронизм – доброкачественная меланома.

Смешанный невус объединяет морфологические черты юнкционального и внутридермального невусов, отсюда синоним – комбинированный невус. Гнездные скопления невусных меланоцитов находятся в эпидермисе и дерме.

Баллоноклеточный невус встречается очень редко, размером до 5 мм, светло-коричневого цвета, мягкой консистенции, наиболее часто возникает в первые 30 лет жизни. Невусноклеточный пролиферат состоит из долек, а дольки – из крупных клеток со светлой цитоплазмой, в которой располагаются вакуоли. Считается, что последние являются следствием дегенерации меланосом.

Галоневус – особая разновидность невуса в виде пигментированного пятна с депигментированным ободком без признаков воспаления в последнем. Наблюдается преимущественно в молодом возрасте, как правило, на спине в виде одиночного пятна, иногда – в виде множественных пятен. Галоневус нередко подвергается спонтанной инволюции.

Эпителиоподобный и/или веретеноклеточный невус – к этим названиям можно добавить термины «ювенильный» или «юношеский» невус, хотя их также можно подвергнуть критике, поскольку такая разновидность невуса может встречаться и у взрослых. Еще одно название – «доброкачественная меланома» – является анахронизмом. Имеет вид маленького узелка или бляшки (несколько миллиметров) без волос, чаще красного цвета, нежели коричневого. При микроскопии регистрируются большие эпителио- и веретеноподобные невусные клетки, имеющие значительный полиморфизм, который усиливается эпидермальным отеком, что может повлечь за собой гипердиагностику злокачественной меланомы.

Фиброзная папула носа – фиброзное новообразование при наличии меланоцитов без признаков пролиферации, с примесью гигантских многоядерных клеток.

Врожденный гигантский пигментированный невус – особая разновидность невуса (без наследственности), больших размеров (до нескольких сантиметров), нередко в окружении дополнительных пигментных пятен – сателлитов. Имеет склонность к инфильтрирующему (погруженному) росту в жировую клетчатку, а также к трансформации в злокачественную меланому.

Невусы из дермальных меланоцитов

Считается, что эти клетки существуют у детей в постнатальном периоде как резидуальные (остаточные) клетки, из которых образуются такие невусы.

Монгольское пятно встречается преимущественно у детей в виде одиночных голубовато-коричневых пятен округлой формы от 5-12 см, характерная локализация – кожа пояснично-крестцовой области. Регистрируется при рождении, с возрастом пятна бледнеют и, как правило, исчезают в первые 3-4 года жизни.

Невус Ота распространен в основном среди детей и подростков; как односторонний невус кожи в области лица, висков, носа, глаз иногда поражает слизистые оболочки носа, глотки, неба. Двустороннее невусное поражение отмечается у 5% пациентов.

Невус Ито часто ассоциируется с невусом Ота, однако может иметь самостоятельное значение с локализацией в коже над ключицей, дельтовидной области лопатки.

Голубой невус выглядит, как маленький одиночный узелок круглой формы серовато-синего цвета, что обусловлено глубоким расположением скоплений меланина не в эпидермисе, а в дерме. Размер узелка обычно не превышает 0,5 см. Характерная морфология – веретеночные меланоциты формируют пучки с высоким содержанием меланина.

Клеточный голубой невус – разновидность голубого невуса. Локализация – кожа ягодичной, крестцово-поясничной области. Типичная морфология: хаотично перекрученные между собой веретеноклеточные меланоциты напоминают структуры нейрофибромы, однако содержат пигмент.

Вышеуказанный перечень доброкачественных пигментных новообразований кожи свидетельствует о большом их разнообразии, которое может привести врача к гипер- или гиподиагностике, т.е. к ошибкам, что влекут за собой появление рецидивирующих невусов после их удаления в неполном объеме или приводят к злокачественной трансформации невусов в злокачественную меланому. Если патолог по результатам микроскопии ставит диагноз какой-либо разновидности доброкачественного невуса, но дополнительно указывает на наличие повышенной митотической активности эпителиальных клеток кожи, фигур патологических митозов в результате неправильного размножения, на проникновение клеток эпидермиса в дерму (инвазивный рост), то вопрос о выжидательной (пассивной) тактике врача по отношению к такой пациентке снимается: необходимо срочное радикальное удаление пигментного невуса в условиях онкологической клиники с последующей ориентировкой на регулярные контрольные проверки, сроки которых определяет врач-онколог.

Крайне важно подчеркнуть, что многие пигментные невусы могут трансформироваться в злокачественную меланому кожи. Это принципиально разные злокачественные опухоли кожи, которые нельзя отождествлять. Следует помнить, что меланомы кожи на ранних стадиях развития, когда меланомные клетки еще находятся в радиальной фазе опухолевого роста, успешно лечатся.

Существует несколько разновидностей меланом кожи, лечение которых, несмотря на злокачественность, вселяет определенный оптимизм, если они диагностированы на раннем этапе их развития.

Злокачественное лентиго – пигментированное новообразование плоской формы большого размера, с неравномерной пигментацией, асимметричными контурами – содержит атипичные меланоциты в базальном слое эпидермиса без инвазии в дерму.

Злокачественная лентиго-меланома при наличии вышеописанных признаков характеризуется появлением в дерме кожи атипичных меланоцитов. Эта опухоль является инвазивной формой злокачественного лентиго.

Поверхностная меланома – пигментное новообразование кожи в виде пятна или бляшки с содержанием меланомных опухолевых клеток с так называемым «педжетоидным» типом их распределения в границах эпидермиса, что не исключает инвазии отдельных опухолевых клеток в подлежащую базальную мембрану, на которой располагается эпидермис. Другими словами, наличие начальной инвазии «верхней» дермы (папиллярная, сосочковая часть дермы) позволяет отнести поверхностную меланому к потенциально опасной, но не к смертельной форме ранних ее проявлений.

Лечение

Методы лечения имеют свои преимущества и недостатки. При использовании традиционного, наиболее распространенного метода – хирургического, наряду с иссечением невуса, в операционное поле обязательно попадают здоровые ткани. Возможно инфицирование операционной раны с последующим расхождением шва. При отсутствии каких-либо осложнений заживление происходит первичным натяжением, швы снимают через 7-12 дней. Для улучшения эстетики шва моделируют края разреза. Электрохирургическое лечение дает возможность иссечь невус практически бескровно, однако нервы и их окончания в зоне операционного интереса подвергаются экстремальному (стрессовому) воздействию с развитием «электрического шока», что в силу развития дальнейших нейротрофических нарушений тормозит репарационные процессы в коже, на 5-7 дней замедляя заживление, которое протекает по типу вторичного натяжения. Криовоздействие на невусы жидким азотом зависит от субъективного выбора времени холодовой экспозиции, которое влияет на глубину промораживания кожи и подлежащей клетчатки. При достижении конечной цели – крионекроза, наряду с ликвидацией невуса, удлиняется период очищения от некротических масс (7-10 дней), после чего начинаются процессы репарации кожи с образованием нового покровного эпителия (эпидермиса). Высокоэнергетическое CO_2-лазерное лечение позволяет иссечь невус таким образом, что окружающие ткани при этом не страдают. При этом перифокальный отек практически не развивается или его проявления столь минимальны, что уже со 2-3-го дня визуально регистрируют начальные проявления заживления операционного дефекта кожи.

Морфологические основы биологии кожи таковы, что эпителиальные клетки эпидермиса постоянно обновляются на протяжении жизни человека. Такая физиологическая регенерация происходит благодаря функциональной активности камбиальных, герминативных клеток мальпигиева слоя эпидермиса.

Любое лечебное воздействие на кожу после ликвидации невуса стимулирует ростковые клетки мальпигиева слоя к более интенсивному росту и размножению. Это не физиологическая, а репаративная регенерация, поскольку перед удалением невуса кожа в месте его расположения была порочно сформирована, а хирургическое лечение является, по сути, деструктивным, т.е. нефизиологическим. В этом аспекте рассмотрения проблемы лечения невусов следует обязательно учитывать альтернативный путь развития репаративной регенерации. В тех случаях, когда она является полной и характеризуется идентичностью новых клеток эпидермиса по структуре и функциям, можно говорить о полноценной регенерации (реституции). Однако бывают клинические ситуации неполной регенерации (субституции), когда эпителизация дефекта кожи неполноценна, и он замещается соединительной тканью с формированием рубца. В более редких и худших ситуациях репаративная регенерация приобретает патологические черты в виде гипер- или гипорегенерации. В первом случае – это уродливый келоидный рубец из чрезмерного коллагена или разросшаяся травматическая неврома из нервных окончаний; в другом – хронизация воспалительного процесса, вялотекущая персистенция которого не дает возможности для эпителизации операционного дефекта кожи после удаления невуса.

С учетом изложенного следует подчеркнуть, насколько важны профессиональная компетенция хирурга, онколога, а главное – значительный персональный опыт работы врача при выборе конкретного метода лечения невусов.

Авторы статьи желают читателям соблюдать высокую санитарную культуру, которая способствует проявлению онкологической настороженности к врожденным и новообразованным родинкам, особенно в тех случаях, когда они начинают приобретать более насыщенный коричневый или черный цвет, неровные контуры, увеличиваться в размере, утрачивать проросшие ранее волоски, трескаться, шелушиться, изъязвляться, кровоточить, воспаляться. Доказано, что нормальная пигментная клетка может за 24-48 ч превратиться в опухолевую, меланомную. Если незыблемый статус родинки каким-либо образом изменился – это весьма убедительный аргумент для посещения онкологической клиники.

Диагностические и лечебные ошибки в амбулаторной гинекологии



М.В. Майоров, акушер-гинеколог высшей категории,
женская консультация городской поликлиники № 5, г. Харьков

Bene facit, qui ex aliorum erriribus sibi exemplum sumit
(«Хорошо делает тот, кто учится на ошибках других» – лат.)

Общеизвестная сентенция «Errare humanum est» («Человеку свойственно ошибаться» – лат.) в полной мере относится и к представителям медицинской профессии. Под ошибкой понимают действия врача, в основе которых – несовершенство современной медицинской науки; условия работы, не соответствующие оптимальным; недостаточная квалификация или неспособность использовать имеющиеся данные для постановки диагноза. Определяющим признаком ошибки является невозможность для данного специалиста предусмотреть и предотвратить ее последствия (Н.В. Эльштейн, 1991).

Объективными обстоятельствами, приводящими к ошибке, следует считать условия, при которых нет возможности для проведения того или иного исследования. К существенным объективным причинам ошибок прежде всего относят непостоянство отдельных постулатов и принципов в области теоретической и практической медицины, в связи с чем время от времени меняются взгляды на этиологию, патогенез, а также понимание сущности многих болезней. Ошибки, вызванные врачебным незнанием, наиболее многочисленны и особенно значимы по своей интерпретации. В каждом отдельном случае вопрос об отнесении действий врача к ошибке, особенно при дифференциации незнания, обусловленного недостаточной квалификацией и элементарным медицинским невежеством, решается, исходя из конкретных особенностей течения болезни, длительности наблюдения, возможностей обследования и т.д. Представляется ошибочным всегда связывать субъективные причины диагностических ошибок лишь с квалификацией специалистов. Бесспорно, трудно переоценить значение знаний для правильной диагностики. Однако квалификация – это не только подготовка врача, но и способность к накоплению знаний, пониманию, а также к их применению, во многом зависящая от индивидуальных качеств, интеллекта, особенностей характера и даже темперамента того или иного специалиста. Н.И. Пирогов писал: «Жизнь не укладывается в тесные рамки, доктрины, и изменчивую ее казуистику не выразить никакими догматическими формулами».

Учитывая специфику амбулаторной акушерско-гинекологической практики, а также то, что «Ignoti nulla curatio morbid» («Нельзя лечить нераспознанную болезнь» – лат.), попытаемся сгруппировать и рассмотреть наиболее типичные диагностические ошибки.

Диагностика беременности

Итак, немалое их число связано с *диагностикой беременности*. Несколько лет назад, когда применение различных высокочувствительных тестов на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) были скорее исключением, чем правилом, эти ошибки являлись повсеместными и весьма частыми. Гипердиагностика маточной беременности наносила женщине в основном психологическую травму, а ее несвоевременная диагностика была чревата (не только в переносном смысле!) пропуском сроков для выполнения искусственного аборта, поздней постановкой на учет в женской консультации и т.д. Все перечисленное, естественно, не способствует укреплению положительного имиджа врача. Несвоевременная диагностика прогрессирующей *эктопической беременности*, как известно, подчас приводит к весьма тяжким последствиям, например к геморрагическому шоку вследствие разрыва плодовместилища (чаще всего – беременной трубы).

Использование современных высокочувствительных тестов в сочетании с УЗИ, которое должен проводить квалифицированный акушер-гинеколог, а не «специалист УЗ-диагностики широкого профиля», позволяет не допускать грубых диагностических ошибок. Так, например, положительный ХГЧ-тест мочи при «пустой» полости матки свидетельствует о настоятельной необходимости срочной госпитализации пациентки с вполне обоснованным подозрением на внематочную беременность.

Форма эктопической беременности, именуемая *шеечной беременностью*, встречается достаточно редко, однако весьма опасна. Обычно в ранних сроках она проявляется кровотечением, что связано с разрушающим действием хориона на сосуды шейки матки. Кровянистые выделения или кровотечения зачастую ошибочно расцениваются врачом как прерывание нормальной маточной беременности, и только *бочкообразная форма шейки матки* может

служить признаком шеечной локализации плодного яйца. Однако подобные изменения в шейке матки иногда рассматриваются как проявление начавшегося аборта, когда плодное яйцо, рождаясь, опускается в просвет растянутого цервикального канала при нераскрытом наружном зеве. Действительно, в подобных случаях шейка также может иметь бочкообразную форму. Имеющаяся гипертрофия шейки матки, а также миома матки в сочетании с беременностью весьма осложняют дифференциальную диагностику.

Лучше заподозрить шеечную беременность там, где ее нет, и своевременно направить больную в стационар, чем пропустить эту чрезвычайно опасную патологию или тем более пытаться осуществить прерывание беременности в условиях дневного стационара женской консультации. Ошибочная тактика врача может привести к летальному исходу.

Онкологическая настороженность

В работе врача женской консультации, наряду с вышеизложенными действиями, постоянно должна присутствовать онкологическая настороженность. Все еще высока частота ошибок при проведении массовых профилактических осмотров. Однако установлено, что без применения цитологического исследования такие осмотры малоэффективны, т.к. дисплазия и преклинические формы рака шейки матки визуально не определяются.

Следует постоянно помнить старое и незыблемое практическое правило: *всякое* кровотечение из половых путей, не связанное с беременностью, у женщины *любого возраста* следует рассматривать как рак (!), пока данный диагноз не будет достоверно и надежно исключен. Игнорирование этой довольно зловещей, хотя и весьма правильной аксиомы приводит к массе неприятностей. Точно так же, как и общеизвестные, но, к сожалению, далеко не всегда выполняемые водителями и пешеходами правила дорожного движения, диагностические и тактические постулаты онкогинекологии «написаны кровью». Следует добавить к этому и преждевременные летальные исходы вследствие поздней диагностики. По образному выражению Е.Е. Вишневской, рак «не прощает» безответственности!

Длительное наблюдение, гормональное обследование, назначение гемостатических препаратов или даже попытки гормонального гемостаза при гиперпластических процессах эндометрия без обязательного предшествующего фракционного лечебно-диагностического выскабливания с тщательным гистологическим исследованием (что все еще, к сожалению, нередко наблюдается в практике некоторых коллег), безусловно, являются грубыми тактическими и диагностическими ошибками.

Среди опухолей женских гениталий *рак яичников* по частоте занимает второе место после рака шейки матки и первое – в структуре гинекологической смертности от рака. Основная причина этого – крайне быстрое, агрессивное клиническое течение заболевания, проявляющееся нарастанием степени злокачественности опухоли и ранним началом имплантационного, лимфогенного и гематогенного метастазирования. В основе распознавания опухолей на поздней стадии их развития лежат врачебные ошибки. Именно они порождают запущенность процесса, которая отмечается у 44% впервые выявленных больных.

Для диагностики злокачественных опухолей яичников важное значение имеет своевременное распознавание такого грозного симптома, как появление свободной жидкости в брюшной полости. Наличие асцита чаще указывает на запущенность опухолевого процесса, хотя данный признак сопровождает развитие и некоторых доброкачественных опухолей придатков матки, например синдром Мейгса (асцит и гидроторакс) при фиброме яичников. Об этом должны быть хорошо осведомлены гинекологи, чтобы больных с асцитом ошибочно не считать инкурабельными, а своевременно перейти к хирургическому методу лечения, который после удаления опухоли приводит к быстрой ликвидации гидроторакса и асцита. Следует отметить, что даже небольшой асцит, определить наличие которого порой весьма затруднительно (особенно у пациенток с избыточной массой тела), легко диагностируется при УЗИ.

Для раннего выявления больных со злокачественными новообразованиями придатков матки сформирована *группа высокого риска*, в которую входят:

- женщины с нарушением функции яичников и кровотечениями в менопаузе;
- ранее перенесшие оперативные вмешательства по поводу доброкачественных кист яичников с сохранением одного из них, рака молочной железы или желудка;
- находящиеся под наблюдением по поводу миомы матки;
- страдающие хроническими воспалительными процессами придатков матки и тубоовариальными образованиями, не поддающимися консервативному лечению;
- больные, имеющие выпот в серозных полостях (брюшной, плевральной);
- женщины с первичной функциональной недостаточностью яичников;
- пациентки с гипоплазией половых органов и бесплодием в анамнезе.

Как известно, *миома матки* – одно из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний. Более глубокая разработка вопросов патогенеза и изучение эндокринно-обменных нарушений подтверждают необходимость максимальной онкологической настороженности для выявления гиперпластических процессов и злокачественных новообразований эндометрия у лиц с миомой матки. Миома матки нередко сочетается с атипической гиперплазией (7,6%), раком эндометрия (4%), саркомой матки (2,6%), доброкачественными (8,1%) и злокачественными (3%) опухолями яичников (Я.В. Бохман, 1989).

Среди клинических симптомов миомы матки особую онкологическую настороженность вызывают быстрый рост опухоли, регистрируемый при клиническом исследовании и УЗИ, а также ациклические маточные кровотечения. Целесообразно подчеркнуть, что быстрым ростом миомы считают увеличение ее объема, который за год соответствует 5-недельному сроку беременности.

Хотя возможная связь миомы матки с гиперпластическими процессами и раком эндометрия окончательно не установлена вследствие определенной общности их патогенеза, необходимо активное выявление предраковых заболеваний, рака шейки и тела матки среди больных, состоящих на диспансерном учете по поводу миомы матки, а также своевременное определение *показаний к хирургическому лечению.*

К последним, по мнению многих авторов (Е.Е. Вишневская, Я.В. Бохман, 1994; М.В. Майоров, 2002 и др.), относятся:

- величина опухоли, превышающая размеры матки, соответствующие 12 нед беременности у молодых женщин и 15-16 – у женщин после 45 лет;
- подозрение на злокачественное перерождение опухоли при любых размерах матки;
- быстрый ее рост (особенно в климактерическом или менопаузальном периоде);
- наличие субмукозных и субсерозных узлов на длинных ножках, склонных к перекручиванию и некрозу;
- шеечная локализация опухоли;
- сдавливание опухолью смежных органов (появление учащенного мочеиспускания, не связанного с инфекцией мочевых путей, нарушение акта дефекации);
- дисменорея по типу менорраргий или метроррагий, сопровождающихся выраженной постгеморрагической анемией.

Немало диагностических трудностей и вследствие этого диагностических ошибок вызывают *злокачественные поражения вульвы и влагалища*, несмотря на локализацию, казалось бы, доступную визуальному осмотру. Рак вульвы часто развивается на фоне дистрофических процессов, таких как крауроз и лейкоплакия. Однако истинным предраковым состоянием является дисплазия, которую невозможно диагностировать без прицельной биопсии и гистологического исследования, выполняемых далеко не всегда. Длительное консервативное лечение пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы без гистологического исследования является очень распространенной ошибкой и приводит к запоздалой диагностике. Назначение мазей и кремов с эстрогенами, кортикостероидами и анальгезирующими средствами купирует боль и зуд, и женщины, почувствовав облегчение, перестают посещать врача. Спустя 6-12 мес симптомы возобновляются, и развивается злокачественная опухоль с метастазами.

По мнению Е.Е. Вишневской и соавт. (1994), длительное наблюдение и симптоматическое лечение женщин с краурозом и особенно лейкоплакией вульвы без применения специальных методов исследования, позволяющих исключить начальные формы рака, – главная причина ошибок, обусловливающих распространенность опухолевого процесса к моменту распознавания истинного заболевания.

Установлено, что диагностика такой, казалось бы, легкодоступной для исследования опухоли, как *рак влагалища*, тоже связана с большим числом ошибок, вследствие чего более 60% заболеваний обнаруживают лишь во II или III стадии. В поздней диагностике при гинекологическом обследовании роковую роль играет широкое использование двустворчатого зеркала Куско. В результате его применения небольшие опухоли, особенно расположенные в средней и нижней третях влагалища, будучи прикрытыми зеркалом Куско, не попадают в поле зрения врача или акушерки смотрового кабинета.

Как показывает практический опыт, многие дефекты и погрешности диагностики нередко связаны с недостаточным знанием или невыполнением некоторых «секретов» гинекологического исследования. Ведь недаром сказано: «Кто хорошо исследует, тот хорошо диагностирует». Немаловажным условием информативности любого врачебного осмотра является наличие достаточно интенсивного локального освещения. Мощный источник света позволяет осуществлять визуальную диагностику надлежащим образом, а не «вприглядку».

Коллеги-гинекологи нередко забывают о настоятельной необходимости ректального исследования, причем во всех без исключения случаях, а не только у девственниц. Весьма полезным является несколько забытое многими практическими врачами бимануальное ректовагинальное исследование. Его методика весьма проста: после обычного вагинального обследования указательный палец помещают во влагалище, а хорошо смазанный средний палец – в прямую кишку. Таким образом гораздо легче пропальпировать матку в состоянии ретрофлексии, крестцово-маточные связки и ректовагинальную перегородку на предмет объемных образований, например при ретроцервикальном эндометриозе.

Диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний

Немало ошибок встречаются в диагностике и в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий. Получив результат рутинного исследования, информирующий об обнаружении у пациентки, к примеру, трихомонад или грибков рода *Candida*, врач назначает определенное специфическое лечение и даже зачастую отмечает некоторый положительный результат. К сожалению, полное излечение наступает далеко не всегда, так как «за кадром» нередко остаются хламидиоз, микоуреаплазмоз и другие урогенитальные инфекции, достоверная диагностика которых только путем обычной бактериоскопии мазков невозможна.

Однако даже при получении достаточно достоверных результатов лабораторного определения вида урогенитальной инфекции медикаментозное лечение не всегда назначают правильно и адекватно. Так, например, при урогенитальном хламидиозе и микоплазмозе целесообразно и эффективно применение антибактериальных препаратов лишь трех фармакологических групп: тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов. Надежные и хорошо проверенные сульфаниламиды, даже в комбинации с триметопримом (бисептолом), в силу низкой эффективности при гинекологической патологии в настоящее время представляют лишь исторический интерес. Нередко при лечении различных урогенитальных инфекций забывают, что практически всегда у больных имеется сопутствующая анаэробная флора, в связи с чем показано одновременное применение препаратов группы имидазола (метронидазола, тинидазола, орнидазола и др.).

В отношении дозирования лекарственных средств нередко наблюдаются две крайности: необоснованное превышение допустимых или назначение неоправданно низких доз. Например, назначение доксициклина в дозе 100 мг один раз в сутки в течение 5 сут, допустимое при лечении острого бронхита, совершенно недостаточно для терапии острого сальпингоофорита; рекомендуемая ВОЗ доза – по 100 мг 2 раза в сутки в течение не менее 10 сут.

В последнее время стало модным увлечение некоторых медицинских специалистов новыми (или хорошо забытыми старыми) фармакотерапевтическими методами нетрадиционной медицины. Это, прежде всего, гомеопа-

тия, антигомотоксическая терапия, назначение биологически активных добавок и т.д. Не преуменьшая возможной определенной эффективности этих методов, следует сказать, что они ни в коей мере не заменяют соответствующей антибактериальной терапии, отказ от которой (в пользу натуральных средств) иногда чреват тяжелыми септическими осложнениями.

Далеко непростым и достаточно ответственным является применение гормональных препаратов, в частности комбинированных оральных контрацептивов (КОК). При появлении на фоне приема КОК так называемых прорывных кровотечений некоторые врачи вместо необходимого кратковременного повышения их доз (до прекращения кровянистых выделений) зачастую назначают гемостатическую терапию типа викасола и хлорида кальция, а КОК совершенно необоснованно отменяют, что является грубой ошибкой. В результате происходит усиление кровотечения.

КОК широко применяют и для лечения различных гинекологических заболеваний (эндометриоза, синдрома поликистозных яичников, миомы матки и др.). Однако это касается только монофазных КОК, т.к. трехфазные для лечебных целей абсолютно не подходят. Они подавляют фолликулогенез не полностью, поэтому могут способствовать прогрессированию (!) патологического процесса при вышеуказанных заболеваниях. В частности, на фоне применения трехфазных КОК не наблюдается железистой регрессии эндометрия, что противопоказано при гиперпластических его процессах (И.В. Лахно, 2002).

Для стимуляции овуляции нередко применяют антиэстрогены (кломифен, клостильбегит, тамоксифен). Чрезвычайно необходимым является тщательный (желательно ежедневный) контроль величины яичников (вагинальное исследование или УЗИ), ибо в некоторых случаях отмечаются явления гиперстимуляции, иногда сопровождающиеся апоплексией.

При назначении лекарственной терапии не всегда учитываются возможная химическая и фармакологическая несовместимость отдельных препаратов (например, кальций и магний являются антагонистами), аллергологический анамнез, наличие экстрагенитальной патологии, а также других существенных факторов. Это может способствовать развитию осложнений, ибо, к сожалению, «Graviora quedam sunt remedia periculis» («Некоторые лекарства хуже болезни» – лат.).

Никакое оборудование не способно заменить высокой квалификации и творческой мысли врача. На фоне значительного количества ошибок, от которых не застрахована ни одна система подготовки специалистов и ни одна система здравоохранения в мире, этой проблеме следует уделять гораздо большее внимание.

22-24 НОЯБРЯ 2007 МОРВОКЗАЛ

ШЕСТОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ
ОДЕССА МЕДИКА



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ЭКСПОЗИЦИИ:
- МЕДИЦИНСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ
- ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИБОРЫ И ОБОРУДОВАНИЕ
- СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА
- ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
- ФАРМАЦИЯ

В РАМКАХ ВЫСТАВКИ:
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА "МЕДИЦИНА 2007"

СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА
ОДЕССА ДЕНТА



ПРОГРАММА ВЫСТАВКИ:
- Современные проблемы стоматологии (актуальные проблемы практической стоматологии)
- Мастер классы для стоматологов

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:

РАЗДЕЛЫ:
- Стоматологическое оборудование
- Стоматологические материалы и инструменты
- Зуботехническое оборудование и материалы
- Рентгеновское оборудование и материалы
- Оборудование и материалы для имплантации
- Стерилизационная техника
- Средства гигиены полости рта
- Мебель для кабинетов и лабораторий

ГЕНЕРАЛЬНЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ СПОНСОРЫ

ОРГАНИЗАТОР
ЦЕНТР ВЫСТАВОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
Тел.: (048)786 05 90, (0482)37 29 36
e-mail:med@expo-odessa.com
http://www.expo-odessa.com

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ:



1 августа состоялась церемония открытия одного из криохранилищ Семейного банка пуповинной крови «ГЕМАФОНД» в столичной клинике «Исида»



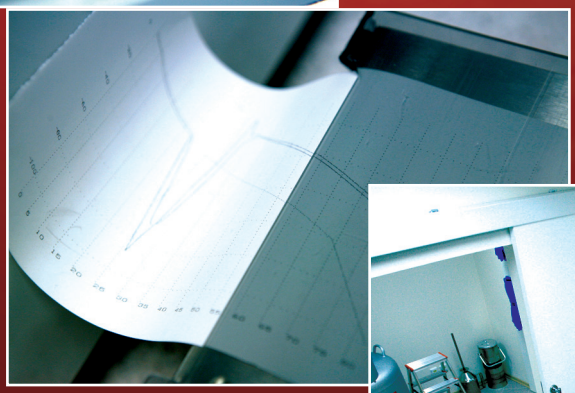
Компания «Гемафонд» с 2005 года управляет Семейным банком пуповинной крови™, который предоставляет будущим родителям услуги по персональному сохранению пуповинной крови.

«Гемафонд» – единственный банк пуповинной крови в Украине, который работает по официально утвержденной Министерством здравоохранения Украины Методике, соблюдает требования отечественной службы крови, в то же время, являясь членом авторитетных профильных международных организаций.

Месторасположение криохранилища было выбрано неслучайно. Клиенты «ГЕМАФОНДа», и пациенты первой негосударственной акушерско-гинекологической клиники «Исида» – это семьи, ожидающие ребенка или планирующие беременность. И сотрудничество двух компаний вполне логично. Клиника отлично зарекомендовала себя благодаря высокому качеству комплексных услуг – от экстракорпорального зачатия до родовспоможения – и использованию передовых технологий. Криохранилище в стенах клиники создаст дополнительное преимущество и удобства для ее пациентов, а ее безукоризненная репутация – дополнительная гарантия надежности для относительно новой услуги. Официально хранилище называется «Отделение фракционирования и долгосрочного хранения компонентов крови». Оно организовано в соответствии с международными стандартами и нормативами национальной службы крови.













Пуповинная кровь – самый эффективный и экономичный источник стволовых клеток. Их иногда ещё называют «наивными», потому что они не специализированы и могут «превратиться» в любую клетку организма. Важность этих клеток для организма трудно переоценить: это защитный резерв для борьбы с опасными заболеваниями. С возрастом их становится всё меньше, отчего, в том числе, и ухудшается состояние здоровья человека.



Впервые стволовые клетки пуповинной крови пересадили в 1988 году ребёнку, страдающему анемией Фанкони. Жизнь малыша была спасена, и с тех пор терапия пуповинной кровью прошла сложный путь от эксперимента до признанного метода лечения ряда серьёзных заболеваний человека.



Сейчас в мире наблюдается настоящий «пуповинный бум». На сегодня эффективность подобных операций клинически доказана: пересадка клеток пуповинной крови в онкологической и гематологической практике – достойная альтернатива операции по трансплантации костного мозга. Исследования в этой области ведутся постоянно, и список заболеваний, в лечении которых используется пуповинная кровь, растёт. Параллельно идёт формирование национальных коллекций – банки пуповинной крови существуют во всех развитых странах мира, всего их насчитывается более 150. И среди них уже есть Украина.

Теперь самый первый и бесценный подарок родители могут сделать малышу в первый день его жизни. Личный запас его пуповинной крови – ценное капиталовложение



Сразу после рождения ребёнка его персональный запас пуповинной крови будет собран и отправлен в хранилище. Личный фонд пуповинной крови может сохраняться в жидком азоте минимум 20 лет и служить биологической страховкой не только самого ребёнка, но и его ближайших родственников.

Утилизировать такой ценный материал, по меньшей мере, недальновидно. А сознание того, что в банке пуповинной крови хранится персональный запас здоровья малыша, дает семье ценное преимущество – ощущение уверенности в завтрашнем дне.







Искусство открытий*

Рональд С. Гиббс, доктор медицины,
кафедра акушерства и гинекологии Колорадского университета
и Научный центр здоровья, Денвер, США

Из-за исторической приверженности к открытиям я решил поговорить на эту тему и назвал свою лекцию «Искусство открытий». Моя гипотеза состоит в том, что, независимо от области исследований, открытие происходит тогда, когда имеет место стечение четырех факторов: любопытства, технологии, благотворительности и руководства (рис. 1).

В этом аспекте я рассматриваю три моих главных интеллектуальных увлечения: историю, картографию, а также акушерство и гинекологию.

Любопытство

Всякое открытие начинается с вопроса. Любопытство и дух авантюризма заставляют большинство людей спрашивать себя: что же находится за линией горизонта? В XIX столетии человечество сделало беспрецедентный рывок вперед не только в географических открытиях, но и в химии, физике и в других областях знаний.

Какова же природа прогресса в научных открытиях? В предисловии к своей книге «Открытие ВИЧ как причины СПИДа» Галло и Монтанье охарактеризовали научный прогресс как «редко следующий прямым путем. Обычно он сопровождается многими неожиданными отклонениями, с совпадением хороших и плохих идей, удач и невезения».

В августе 1768 г. научная экспедиция отправилась из Портсмута (Англия) в путешествие за новыми открытиями, чтобы достичь самых дальних пределов Земли. На борту корабля находились выдающиеся ученые, превосходные навигаторы и новейший научный инструментарий. Предстоящие открытия должны были восполнить пробелы в знаниях о размерах и конфигурации нашего мира. Цель экспедиции заключалась также в наблюдении парада планет (прохождение Венеры через меридиан) и в изучении юго-западной части Тихого океана – его флоры и фауны.

Что же представляет собой парад Венеры и почему наблюдению за ним придавалось столь важное значение? Известно, что парад планет предсказуем и повторяется с интервалом от 8 до 122 лет, когда Земля и Венера располагаются в один ряд относительно Солнца. Последний парад планет происходил в июне 2004 г. (рис. 2).

Для точного определения продолжительности парада планет ученые должны были дать ответ на вопросы столетней давности: каковы диаметр Земли, расстояние от Земли до Солнца и размеры Вселенной?

Парад планет 1639 г. зафиксировали только два наблюдателя на всем земном шаре. Одним из них был английский астроном и священник Джереми Хоррокс. Из-за облачности, а также из-за того, что наблюдения проводились на недостаточном отдалении друг от друга, их результаты оказались далеко не идеальными. Согласно определению Галло и Монтанье, они представляли собой совпадение «плохих идей» и «невезения».

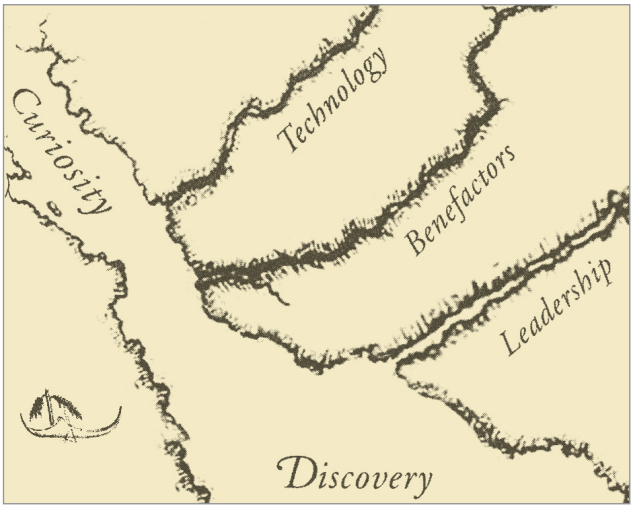


Рис. 1. Элементы открытия

Удача откладывалась на восемь лет, до очередного парада планет. Мэор писал в книге, посвященной параду планет, что наука по своей природе – это череда постоянных попыток, и неудача одной попытки только стимулирует ученых предпринимать новые. Незамедлительно были предприняты приготовления к параду планет 1769 г. Теперь ученые знали, что для получения более точных измерений наблюдения следует проводить на станциях, расположенных как можно дальше друг от друга. Наибольшее число наблюдений требовалось провести в Европе, несколько – в Северной Америке. Около 70 экспедиций организовали Испания, Франция, Дания, Швеция и Россия. Экспедиция, которая запомнилась общественности более всего, – путешествие английских ученых на Таити.

Технология

Однако даже просто добраться до острова, расположенного на расстоянии половины кругосветного путешествия от Англии, было непростой задачей. В начале

*Лекция представлена на 24-м ежегодном съезде Американского общества акушерства и гинекологии, проходившем с 29 сентября по 1 октября 2005 г. (Виктория, Британская Колумбия, Канада).

XVIII века мореплаватели не могли точно определить собственное местоположение в открытом море, и в 1707 г. британская флотилия потерпела крушение у небольшой группы островов, всего лишь в 20 милях от юго-восточного побережья Англии.

Ужасное невезение, навигационное бедствие, которое испытала нация всемирно известных мореплавателей, привело к тому, что британским парламентом был принят «Акт о долготах» и предложена огромная награда в 20 тыс. фунтов стерлингов (12 млн долл. США сегодня) тому, кто найдет способ определения долготы в открытом море. Благодаря интриге, настойчивости и смелости, человек по имени Джон Гаррисон решил эту проблему. Пока ученые от Галилео до Ньютона пытались найти ответ посредством сложных измерений и громоздких вычислений, Джон Гаррисон рискнул предложить чрезвычайно простое решение. Он сделал вывод, что, имея точный хронометр, можно легко и быстро определить расстояние от Гринвичского меридиана, а затем вычислить точную долготу. Несмотря на то что идея, положенная в основу решения, была очень проста, Джону Гаррисону потребовалось 30 лет для преодоления технических препятствий и получения вознаграждения. Для экспедиции 1709 г. к берегам Таити первая часть удачи состояла в том, что ее участники обладали новой, крайне важной технологией измерения долготы.

Благотворители

Непосредственным организатором экспедиции являлось Королевское общество, наиболее влиятельное научное общество Англии. Оно было «совершенно независимо от церкви и государства и гордилось свободой от традиций и предрассудков».

Однако Королевское общество из-за своей бедности не могло оснастить экспедицию и поэтому ходатайствовало перед королем Георгом III о выделении необходимых ресурсов. После «относительно небольшой дискуссии» король составил петицию и направил ее в Адмиралтейство на предмет предоставления судна, капитана и команды.

Граф Сэндвич (Джон Монтэгю), первый лорд Адмиралтейства, должен был назначить капитана. Историки приписывают ему появление термина «сэндвич», обозначающего популярный ныне бутерброд.

На борту корабля находился Джозеф Бэнкс, образованнейший и весьма состоятельный человек. Он был выдающимся ботаником и натуралистом, впоследствии став президентом Королевского общества. В экспедиции приняли участие и другие известные ученые. Экспедиция отправилась в путь на судне королевского флота «Эндевор» (The HMS Endeavour) под командованием сорокалетнего капитана незнатного происхождения, рекомендованного первым лордом Адмиралтейства Сэндвичем. Блестящий навигатор, картограф, антрополог и внимательный натуралист, капитан разрабатывал инновационные рационы для радикального уменьшения заболеваемости цингой среди членов команды. Имя этого величайшего исследователя, ставшее легендой во всем мире, – Джеймс Кук. Для экспедиции основной удачей было то, что именно этот человек командовал судном.

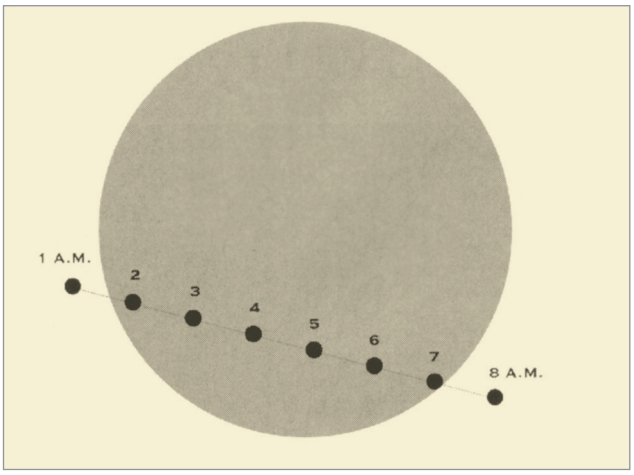


Рис. 2. Парад планет на фоне солнца 8 июня 2004 г. (перепечатано с разрешения газеты «Нью-Йорк Таймс»)

Руководство

Покинув Англию 26 августа 1768 г., барк «Эндевор» пересек Атлантический океан, преодолел вероломный Магелланов пролив и прошел половину Тихого океана, достигнув Таити 12 апреля 1769 г., то есть за семь недель до парада планет (рис. 3). На северном побережье острова соорудили астрономическую обсерваторию. Сегодня это место известно как Точка Венеры, и названо оно так в знак признания проведенных здесь научных экспериментов. Именно здесь ученые наблюдали парад планет от начала до конца – почти 6 ч подряд. На основании этих наблюдений и данных, полученных более 70 станциями по всему земному шару, расстояние от Земли до Солнца было определено до 92-96 млн миль, реально – 93 млн миль. Подготовка, настойчивость и терпение участников экспедиции были вознаграждены сполна.

После достижения первой цели Кук поставил перед собой вторую. Исследователи установили, что Новая Зеландия представляет собой два острова, разделенных проливом (по сей день носящим имя Кука). Это были первые европейцы, составившие карту восточного побережья Австралии. Затем они отправились в голландский порт Батавия (современная Джакарта) и, наконец, домой.

«Эндевор» возвратился в родной порт в июле 1771 г., спустя 2 года и 11 мес после отплытия. За время путешествия ученые провели тысячи важнейших биологических, ботанических и антропологических наблюдений.

Каждое путешествие служило фундаментом для будущих открытий. Незамедлительно началась подготовка ко второму путешествию, на этот раз для изучения южного полушария. Корабли Кука отправились в плавание к Южному полярному кругу, однако были вынуждены повернуть назад из-за «гор льда», не дойдя до Антарктики.

Кук вернулся домой в 1775 г., а через год отправился в третье, роковое для него путешествие. Задача экспедиции состояла в том, чтобы определить, существует ли пригодный для мореплавания путь вокруг северной части Северной Америки – разыскиваемый в течение длительного времени северо-западный проход.

В это путешествие Кук отправился на двух кораблях, один из которых по достоинству был назван «Дискавери» (англ. discovery – открытие). Летом 1776 г. он пустился в плавание через Британскую Колумбию, Аляску и

Берингов пролив, но этот проход так и не смог отыскать. Поплыв на юг, в центральную часть Тихого океана, Кук открыл цепь крупных островов, которые назвал в честь своего благодетеля, графа Сэндвича. Сегодня они известны как Гавайские острова.

Открытия, сделанные экспедициями Кука, по достоинству были оценены научной общественностью. Опубликованные его бортовые журналы и карты экспедиций быстро раскупались. Эти материалы были переведены на французский, немецкий и итальянский языки. Открытия Кука подняли престиж европейцев и расширили горизонты их мировоззрения.

Почему открытия случаются именно тогда, когда они случаются?

Моя гипотеза заключается в том, что, независимо от области исследования, открытие происходит тогда, когда имеет место стечение четырех факторов (табл. 1). Первым его элементом можно считать любопытство. В описанном случае это было любопытство к тому, насколько велики Земля и Вселенная. Второй элемент открытия – технология. В 1768 г. одним из главных технологических прорывов было использование гаррисоновского хронометра для точного определения долготы. Третьим элементом открытия является наличие благотворителей, готовых поддержать и спонсировать исследование. Для экспедиций Кука роль покровителей сыграли Королевское научное общество, Британское Адмиралтейство, парламент и король Георг III. И наконец, для открытия необходимо руководство, что и показано на примере капитана Кука.

Путь к открытию начинается с истоков, с одной только смелости, и лишь затем, после слияния технологии, благотворительности и эффективного руководства происходит открытие.

Таблица 1. Элементы открытия (1768 и 2005 гг.)

Элементы	1768 г.	2005 г.
Любопытство	Что там находится? Насколько это далеко?	Какова причина? Каков механизм? Каким образом можно улучшить исход?
Технология	Инструменты для определения времени, местоположения и расстояния	Оборудование для анализа генов, ДНК, РНК и белков
Благотворители	Королевское научное общество, Адмиралтейство, парламент, король Георг III	Фонд AAOG, другие фонды, филантропы, индустрия, федеральное правительство
Руководство	Физическая опасность, неизвестность	Интеллектуальные препятствия и вызовы

Препятствия на пути открытий в области акушерства и гинекологии/охраны здоровья женщин

Итак, вернемся в наше недалекое прошлое, чтобы применить уроки истории и выявить барьеры на пути открытий в области акушерства и гинекологии/охраны здоровья женщин. В 1992 г. Институт медицины опубликовал монографию «Интенсификация научных исследований на университетских кафедрах акушерства и гинекологии».

Специальный комитет обнаружил, что кафедры акушерства и гинекологии имеют «слабые достижения в способности конкурировать за исследовательские гранты и в размерах вклада их факультета в исследования». В отчете также отмечено, что исследования, которые «могут проводиться на этих кафедрах, имеют огромный потенциал для улучшения здоровья женщин всех возрастов, исходов беременности и снижения затрат на здравоохранение по статье «Последствия недоношенности новорожденных».



Рис. 3. Первое плавание капитана Джеймса Кука 1768-1771 гг. (приводится сокращенно по изданию «Общая карта, показывающая открытия капитана Джеймса Кука», лейтенант Генри Робертс, Лондон, 1784. Из коллекции Джейн и Рональда Гиббсов)

Существует обширный перечень проблем в области акушерства и гинекологии, требующих интенсификации исследований, включая раннее развитие человека, фертильность, рост и развитие плода, преждевременные роды, контрацепцию, бесплодие, предменструальный синдром, репродукцию, менопаузу, онкологию, заболевания, передающиеся половым путем, и другие проблемы. Недостаточное выделение грантов профильным кафедрам нанесло ущерб здоровью американских женщин.

Пять лет спустя, в феврале 1997 г., Совет университетских кафедр акушерства и гинекологии (CUCOG) организовал и спонсировал проведение согласительной конференции. В ее отчете «Высшее образование: проект университетского акушерства и гинекологии» даны оценка научно-исследовательских возможностей кафедр акушерства и гинекологии и рекомендации по улучшению исследований.

Я воспользовался материалами этих двух отчетов, опросил нескольких акушеров-гинекологов, занимающих ведущие посты, а также произвел поиск по последним базам данных Национального института здоровья (NIH).

Во-первых, препятствием для успешных и масштабных исследований является слабое руководство (табл. 2). Проект CUCOG констатировал «недостаточное участие и руководство исследованиями... и соответственно неспособность многих университетских кафедр добиваться проведения исследований».

Во-вторых, относительный недостаток исследовательской компетентности связан с низким уровнем финансирования исследователей кафедр акушерства и гинекологии, конкурирующих за гранты NIH. В своем обращении 1994 г. президент Национального института здоровья Хаммонд отметил, что показатель успешных исследователей на кафедрах акушерства и гинекологии составил всего лишь 26,5%. Это ниже, чем аналогичный показатель в области хирургии, педиатрии, радиологии и внутренней медицины, который составил 37,6%. В таблице 3 отражены количество наград, полученных кафедрами медицинских школ, и показатели успешности по исследовательским грантам для каждой специальности. Из таблицы видно, что кафедры акушерства и гинекологии значительно отстают от других основных кафедр.

В-третьих, отсутствие инфраструктуры, способной поддерживать молодых исследователей до тех пор, пока они не добьются самостоятельности и станут независимыми, что требует много времени. Стоимость поддержки

Таблица 3. Проект NIH по определению показателя исследовательской успешности для некоторых клинических кафедр за 2004 финансовый год (согласно базе данных NIH)

Кафедры	Коэффициент, %
Неврологии	27
Терапии	26
Психиатрии	26
Педиатрии	24
Хирургии	19
Акушерства и гинекологии	15

перспективных молодых исследователей высока. Из получателей стипендии только 20% добиваются успеха в финансировании RO1. Средний возраст исследователей составляет 40 лет (по данным президента Национального института здоровья С. Джебба). Приблизительно половина ученых AAOGF успешно конкурируют за финансирование NIH посредством того или иного механизма. Тем не менее только 22% исследователей был предоставлен, по крайней мере, один грант RO1. Данных, отражающих продолжительное независимое финансирование, мы не имеем.

В-четвертых, несомненная экономическая диспропорция между окладами ученых и специалистов, работающих в практической медицине, препятствует ведению научной деятельности. По данным президента NIH Хаммонда, в 1995 г. разница в зарплате составляла не менее 30%, сегодня этот разрыв увеличился.

В течение последнего десятилетия финансовая жизнеспособность кафедр акушерства и гинекологии ограничивалась более низкими компенсациями, с одной стороны, и увеличением задолженности по медицинским страховым выплатам, с другой. Национальная проблема всех акушеров и гинекологов – большая задолженность по медицинским страховым выплатам премий – особенно актуальна для университетских кафедр, поскольку их миссия заключается не только в оказании полного объема медицинской помощи, но и в проведении научных исследований. Следовательно, предложение проводить исследовательскую программу на кафедре акушерства и гинекологии встречается без энтузиазма.

Таблица 2. Препятствия на пути открытий в области акушерства и гинекологии/охраны здоровья женщин

Препятствия на пути открытий	Любопытство	Технология	Благотворительность	Руководство
Недостаточное руководство исследованиями	+			+
Научно-исследовательская некомпетентность	+	+	+	+
Отстутствие инфраструктуры, способной поддержать молодых исследователей до обретения ими независимости			+	+
Экономическая диспропорция между окладами специалистов в исследовательской и практической деятельности			+	+
Недостаточное федеральное финансирование исследований по акушерству/гинекологии			+	+
Медленное увеличение финансирования исследований со стороны Национального института здоровья			+	+

В-пятых, имеется дефицит федерального финансирования исследований в области акушерства и гинекологии. По таким категориям, как стипендии на обучение, гранты на проведение научно-исследовательских работ и исследовательские контракты, повышение уровня финансирования было весьма незначительным.

Мозес и соавт. отмечают, что суммарный бюджет биомедицинских исследований в США увеличился с 37,1 млн долл. в 1994 г. до 94,3 в 2003 г. Источники финансирования биомедицинских исследований в 2003 г. приведены на рисунке 4.

Как показано в таблице 4, количество грантов и их сумма в долларах, выделенных кафедрам акушерства и гинекологии, ничтожны по сравнению с выплатами кафедрам терапии и педиатрии. Кафедры хирургии получили вдвое больше по сравнению с кафедрами акушерства и гинекологии.

Не так давно на страницах политического форума журнала «Сайнс» Корн и соавт. отметили, что неравномерное финансирование от NIH «в итоге проявляется дестабилизацией устоявшихся исследовательских групп, неопределенностью у молодых людей, обдумывающих исследовательскую карьеру, и... перераспределением большей доли средств, выделенных на финансирование научно-исследовательских работ, в привилегированные институты».

Несомненно, именно сочетание низкого коэффициента успешности кафедр акушерства и гинекологии и урезанного бюджета привело к критическому снижению количества конкурсных грантов, присужденных кафедрам акушерства и гинекологии, – с 85 в 2002 г. до 73 в 2003, и лишь 51 – в 2004 г. (согласно базе данных NIH).

Рекомендации по улучшению ситуации с открытиями в области акушерства и гинекологии/охраны здоровья женщин

Несмотря на беспрецедентные объективные трудности, я верю, что можно найти эффективный рецепт для улучшения ситуации в этой области (табл. 5).

Как отметил директор NIH Зерхауни, сегодня происходят революционные события в биомедицинских исследованиях. С внедрением геномсвязанных технологий появляется возможность выявлять заболевание на доклинической бессимптомной стадии и предупреждать развитие осложнений. Ожидается, что медицинская практика совершенно изменится при жизни следующего поколения.

Таблица 4. Общие ассигнования, выделенные NIH на основные специальности на 2003 г. (согласно базе данных NIH)

Кафедры	Количество выделенных грантов	Сумма грантов, долл.
Терапии	6329	2 868 355 974
Педиатрии	1411	551 251 535
Хирургии	838	284 154 301
Акушерства/гинекологии	420	167 180 853

Для того чтобы продвинуться вперед в биомедицинских исследованиях, следует, как считает Зерхауни, развивать «нестандартные формы сотрудничества между научными дисциплинами, а также внутри научных групп и между ними... Эффективные научные группы будущего требуют более тесных связей между учеными фундаментальной и клинической науки, специалистами смежных областей».

Поскольку мы стремимся улучшить здоровье наших пациенток, нам необходимо брать во внимание новые технологии и действовать на междисциплинарной основе. Следует включить эти разработки в планирование, учебные программы и пропагандировать их.

Первый шаг, который мы можем предпринять, – это сделать наши кафедры средой открытий. Как отметил президент Литтл, «мы должны создать на кафедрах атмосферу, которая способствовала бы стремлению ученых (фундаментальных и клинических) улучшить медицинскую помощь женщинам и детям». Бесспорно, на каждой кафедре следует создать атмосферу, способствующую заинтересованности не только научных сотрудников, но и студентов, клинических ординаторов и лечащих врачей. Мы должны взлелеять любопытство, являющееся первым элементом открытия.

На некоторых кафедрах, имеющих опытных исследователей и достаточное финансирование, следует поддерживать инвестирование средств в признанные исследовательские инициативы.

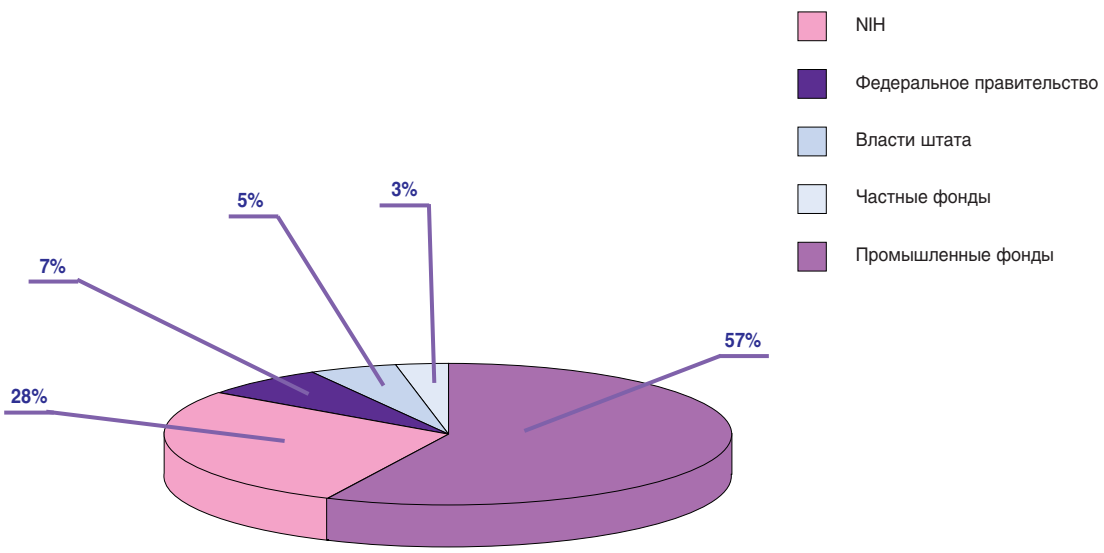


Рис. 4. Бюджет биомедицинских исследований в США. Круговая диаграмма (адаптировано согласно данным Мозес и соавт.)

Таблица 5. Рекомендации по улучшению ситуации с открытиями в области акушерства и гинекологии/охраны здоровья женщин

Предлагаемый рецепт	Любопытство	Технология	Благотворительность	Руководство
Сделать каждую кафедру средой открытий	+			
На некоторых кафедрах инвестировать средства в научно-исследовательские фундаментальные или клинические инициативы	+		+	+
Поощрять исследовательскую подготовку	+		+	+
Поддерживать молодых исследователей до обретения ими независимости	+		+	+
Пропагандировать исследования в области акушерства и гинекологии/охраны здоровья женщин	+		+	+

Клинические испытания должны включать специальные условия планирования, требуют заключения контрактов, согласия лиц-субъектов исследования и длительного времени для обработки полученных результатов.

Более того, в последние годы возникла еще одна опасность. Многие спонсируемые промышленностью клинические исследования, прежде выполнявшиеся в клинических учреждениях, теперь проводятся контрактными исследовательскими организациями. Эффективность таких испытаний, проведенных в медицинских институтах на протяжении 90-х годов прошлого века, снизилась с 80 до 40%. Это происходит в силу таких причин: во-первых, деловые отношения спонсоров с медицинскими институтами развиваются медленно, они обременительные и дорого стоят; во-вторых, факультеты медицинских институтов обычно заявляют права собственности на полученные данные, что потенциально делает этих исследователей менее привлекательными для промышленных спонсоров.

С момента опубликования отчетов IOM и CUCOG успешно развиваются несколько программ подготовки исследователей. В 1998 г. увеличились продолжительность участия в программах ABOG с 24 до 36 мес и время, отводимое на научную активность. Исследовательского опыта для участия в принятых ABOG программах обычно не требуется, что и определяет независимость исследователей. Пока еще рано оценивать роль этого механизма в увеличении количества стипендиатов, избравших университетскую карьеру, поступивших на последующую научно-исследовательскую подготовку или получивших независимое субсидирование. Тем не менее увеличение длительности одобренных ABOG программ до трех лет не стало отпугивающим фактором, поскольку сейчас они популярны, как никогда (по личным данным Н. Гант).

В 2000 г. RRC и ABOG предложили продлить ординатуру, чтобы лица, планирующие научно-исследовательскую карьеру, имели возможность заниматься исследованиями до 12 мес. Пока только некоторые клинические ординаторы (около 35 человек) имели возможность воспользоваться преимуществом этого механизма (по личным данным П. О'Коннор).

На кафедрах с соответствующей исследовательской инфраструктурой доступные программы научно-исследовательской подготовки включают стипендиатство AAOGF: RSDP (программа усовершенствования ученых в области репродуктивной медицины), WRHR (исследования в сфере женского репродуктивного здоровья) и BIRCWH (построение межпрофильной исследовательской карьеры в области охраны здоровья женщины). Однако многие кафедры не могут себе позволить проводить эти тренинговые программы, поскольку они требуют субсидирования, а также в силу ограниченного количества необходимых претендентов в настоящее время.

Цель поддержки молодых ученых – не потерять многообещающих исследователей. Экономическая малопривлекательность исследовательской карьеры и трудности со стабильным финансированием представляют для нас серьезнейший урон, поэтому пока есть стороны, заинтересованные в продуктивности научных исследований в области акушерства и гинекологии, мы должны с ними работать. Подобно проблемам ВИЧ/СПИДа и рака молочной железы, такие основные исследовательские вопросы акушерства и гинекологии как преждевременные роды, преэклампсия, бесплодие, незапланированная беременность, генитальный рак, находятся сегодня в центре внимания общественности. В рамках общественной инициативы «Движения десятицентовиков» три года назад был дан старт кампании по предупреждению преждевременных родов, IOM учредил Комитет по изучению преждевременных родов и обеспечению благоприятных исходов. Несмотря на это, мы опоздали с мобилизацией общественной поддержки и действовали недостаточно эффективно в получении санкций на исследования в области акушерства и гинекологии. Мы не имеем в акушерстве и гинекологии ничего сопоставимого по масштабам с программой по исследованию рака молочной железы.

Возможность для пропаганды предоставляет работа в комитетах и исследовательских секциях NIH. Один ведущий ученый в нашей области указывал, что представители NIH жалуются на нежелание акушеров-гинекологов работать в исследовательских секциях в связи с необходимостью значительных временных затрат, ведущих к потере возможностей для их практической или исследовательской деятельности на своих кафедрах.

Выводы

Независимо от того, сделано мировое открытие на корабле Кука «Дискавери» в XVIII ст. или на космическом корабле «Дискавери» в XXI ст., все они связаны между собой и требуют наличия одних и тех же элементов (табл. 1). Итак, для открытий в области охраны здоровья женщин необходимы не только научная компетенция, но и такие человеческие качества, как смелость, решительность, настойчивость, твердость духа, лидерство.

Здоровье женщин и будущего поколения, несомненно, должно стать одним из приоритетов национального здравоохранения. Перефразировав Тимоти Ферриса, скажем: «Чтобы не стать гробовщиками открытий в области охраны здоровья женщин, мы должны быть факельщиками». И наша задача как лидеров – указывать путь и освещать дорогу.

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

Генеральний інформаційний спонсор

Видавничий дім «Здоров'я України»

Генеральний науково-інформаційний спонсор

Мистецтво лікування

Генеральний інформаційний спонсор в співпраці з лікарями

Заславский

Генеральний партнер в галузі ліків

Еженедельник Аптека

Головний науковий медіа-партнер

Український медичний часопис

Ексклюзивний медіа-партнер

Українська Медична Газета

Інформаційний спонсор

Therapia

Головний інформаційний спонсор з фармації

Провизор

Почесний інформаційний спонсор

Ваше здоров'я

Інформаційний спонсор

Медицинский вестник Украины

ПІД ПАТРОНАТОМ КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Ліки та Життя

V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС

Спеціалізована виставка

АПТЕКА 2008

5-8 лютого 2008

Палац мистецтв "Український дім"
Київ, вул. Хрещатик, 2



В рамках Конгресу та виставки діятимуть:

- **дискусійні клуби**
- **навчальні школи**
- **майстер-класи**

визначатиметься:

- **кращий рекламний макет**
- **ексклюзивний стенд**
- **презентація**

ЦЕЙ КОНГРЕС ВАМ НЕОБХІДНИЙ!

Реєстраційна карта делегата

П.І.Б. _____
Сфера практичної діяльності _____
Місце роботи _____
Посада _____
Домашня адреса _____

Для участі в
МІЖНАРОДНОМУ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ КОНГРЕСІ "ЛІКИ ТА ЖИТТЯ"
заповніть р естраційну карту та надішліть її організатору поштою, факсом чи e-mail

Адреса організаторів:
пров. Шевченка, 13/21, оф. 9, Київ, Україна, 01001
Тел.: 461 90 20, тел./факс: 278 08 38,
e-mail: vision@expo-msi.com.ua

«ЧЕЛОВЕК и ЛЕКАРСТВО - Украина»

национальная эндокринологическая неделя

ПОД ПАТРОНАТОМ КАБИНЕТА МИНИСТРОВ УКРАИНЫ

14 ноября 2007 г. в 11:00 в Красном зале «Дома кино» (*ул. Саксаганского,6*), ст.метро «Дворец спорта»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

1. **Школа для практикующих врачей по специальности "Остеопороз и диабет — эпидемии XXI века"**
- Инновационный подход к лечению постменопаузального остеопороза
- Костные маркеры при остеопорозе
- Профилактика и лечение первичного остеопороза
- Диабетическая остеопения: клинические эффекты и перспективы лечения

2. **Круглый стол "Заболевания щитовидной железы и паращитовидных желез"**
- Клинико-морфологическая характеристика и патоморфоз заболеваний щитовидной железы
- Тиреотоксикоз: что нового в известной проблеме
- Гипотиреоз как фактор сердечно-сосудистого риска: есть ли доказательства
- Новые ультразвуковые технологии в оценке заболеваний щитовидной железы
- Достоверность биопсий узла щитовидной железы с использованием тонкой иглы

3. **Секционное заболевание "Новые возможности в лечении сахарного диабета"**
- Фармакотерапевтические основы эффективной инсулинотерапии
- Гипергликемические пики и гипогликемические долины. Проблемы и пути решения
- Осложнения сахарного диабета
- Роль питания в комплексной терапии сахарного диабета

4. **Научная секция "Метаболический синдром — существует ли решение проблемы?"**
- Метаболический синдром: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения
- Артериальная гипертония и метаболический синдром: целесообразно ли назначение бета-адреноблокаторов?
- Патогенез эректильной дисфункции у больных метаболическим синдромом
- Пути в постановке диагноза и выбор патогенетически обоснованного лечения ожирения
- Современная терапия ожирения: решение эстетических проблем или путь к снижению смертности

5. **Симпозиум "Современные подходы в лечении поражений нижних конечностей у больных с сахарным диабетом"**
- Диагностика и фармакотерапия диабетической нейропатии
- Коагуляционные нарушения и их коррекция у больных с тяжелыми формами синдрома диабетической стопы
- Современные средства для лечения трофических язв у больных сахарным диабетом
- Диабетическая стопа: неизбежна ли операция? Реалии и перспективы

6. **Конференция "Рак щитовидной железы"**
- Возможности доклинической диагностики заболевания и патогенез заболевания
- Клинико-морфологическая характеристика и особенности течения дифференцированных форм рака щитовидной железы
- Прогноз и терапевтическая тактика лечения
- Место хирургии в современном лечении больных данной патологии
- Загадки рака щитовидной железы, споры вокруг ведения этих больных

ВИДАВНИЧИЙ ДІМ «Здоров'я України»
Генеральный информационный спонсор

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ
Главный информационный спонсор

Профессор Преображенский
Почетный научный спонсор

Therapia
Генеральный научный партнер

Українська Медична Газета UMN The Ukrainian Medical Newspaper
Главный научный медиа-партнер

МИСТЕЦТВО ЛІКУВАННЯ ИСКУССТВО ЛЕЧЕНИЯ
Главный научно-информационный спонсор

COMCON Pharma Ukraine
Аналитический партнер

Организатор: Компания (Ad) Vivo
Киев, ул. Рейтарская, 13, оф. 4 , тел./факс: (044) 494-07-16, e-mail: t.golub@advivo.net

Уважаемые читатели!

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

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

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Богдановская, 10, оф. 6, г. Киев, 03151 или по e-mail: mazz@medmail.info (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя

Ф.И.О. . . . . .

Место работы (название медицинского учреждения и отделения). . . . . .

Специальность . . . . . Должность, ученая степень. . . . . .

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ? . . . . . .

. . . . . .

2. Назовите три лучших материала:

а) . . . . . .

б) . . . . . .

в) . . . . . .

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

. . . . . .

. . . . . .

4. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. На какие вопросы вы хотели бы получить ответы на страницах нашего издания? Возможно, вы сами желаете выступить и по какой теме? . . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно

Укажите сведения, необходимые для отправки журнала

Ф.И.О. . . . . .

Индекс . . . . . город (село) . . . . . район . . . . . область . . . . . .

улица . . . . . дом. . . . . корпус . . . . . квартира. . . . . .

тел. дом.: . . . . . .раб.: . . . . . моб.: . . . . . .

Информация о подписке на журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» на второе полугодие 2007 г.

Подписной индекс – **95404**

Уважаемые читатели! Оформить подписку на МАЗЖ вы можете в любом отделении связи по каталогу в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина», а также в редакции журнала.

Стоимость редакционной подписки на второе полугодие 2007 г. – 21 грн; на 2 мес – 7 грн.

Для редакционной подписки необходимо:

- перечислить на наш расчетный счет соответствующую сумму;
- выслать копию квитанции, подтверждающую факт оплаты;
- указать адрес доставки журнала:

улица. . . . . № дома (№ корпуса) . . . . . № квартиры . . . . . .

город (район, область) . . . . . .

индекс. . . . . тел.: . . . . . .

«ООО «Здоровье Украины – XXI столетие», ул. Народного ополчения, 1, 6-й этаж, г. Киев, 03680

р/с 26007301361965 в филиале «Зализнычное отделение ПИБ» г. Киева, МФО 322153, код ЗКПО 32775808

Тел/факс: (044) 246-83-56, 246-83-57