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»

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

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

Главный редактор
Анна Ракоед
rakoed@health-ua.com

Ответственный секретарь
Алла Яворская

Медицинский редактор
Мария Арефьева
Леся Коломиец

Литературный редактор
Виктория Лаворик
Алла Яворская

Дизайн/верстка
Елена Ткач

Начальник отдела рекламы
Анастасия Чаплыженко
anastasia@health-ua.com

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 10.12.08
Заказ № 10/12
Печать – ООО «Издательский дом «Авантпост-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:
03035, г. Киев,
ул. Урицкого, 45, офис 013
тел./факс: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.

Артериальная гипертензия у женщин

Эпидемиология, патофизиология, лечение

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, общей практики и семейной медицины Донецкого государственного медицинского университета им. Максима Горького

За последние 6-8 лет взгляды на распространенность артериальной гипертензии (АГ) у женщин и на связанный с ней сердечно-сосудистый риск (ССР) претерпели существенные изменения. На схеме 1 представлены основные позиции международных экспертов по этому вопросу, основанные на данных крупных эпидемиологических и клинических исследований.

Половые различия в патофизиологии АГ

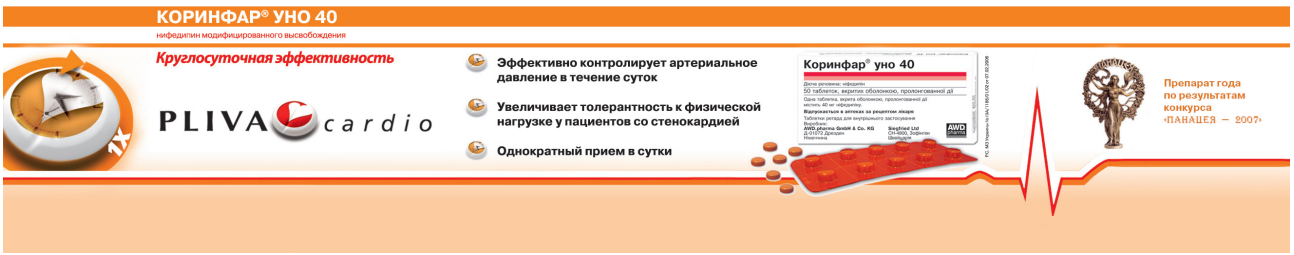
Несмотря на существование определенных половых и гемодинамических различий (уровней периферического сосудистого сопротивления, объемов крови, сердечного выброса, пульсового артериального давления [АД] и др.), а также метаболических/гормональных особенностей, нет оснований говорить о каких-либо значимых различиях в патофизиологии АГ у женщин по сравнению с мужчинами. Не доказаны также существенные половые отличия в особенностях и характере поражений органов-мишеней при АГ.

Контрацепция и АГ

Установлено, что применение оральных контрацептивов (ОК) может способствовать повышению уровней АД (возможно, вследствие того что экзогенные эстрогены могут увеличивать синтез ангиотензиногена I в печени); риск этого эффекта повышается с увеличением продолжительности использования контрацептивов. Женщинам, получающим ОК, рекомендуется регулярный контроль АД. Развитие АГ у таких пациенток является основанием для

Схема 1. Эпидемиология АГ у женщин (адаптировано из Sjoberg L. et al., 2004; Reckelhoff J.F., 2004; Rosano G.M.C. et al., 2004)

- Распространенность АГ среди женщин в возрасте до 30 лет примерно в два раза ниже, чем среди мужчин того же возраста. Этот разрыв между полами начинает сокращаться к четвертому десятилетию жизни (еще до наступления менопаузы). Распространенность АГ среди женского населения становится более высокой по сравнению с мужчинами к возрасту ≥60 лет. В целом среди лиц с АГ около 60% составляют женщины.
- У женщин как с нормальным уровнем АД, так и при наличии АГ, до наступления менопаузы неблагоприятные эффекты старения на функцию эндотелия менее выражены (по сравнению с лицами мужского пола), что определяет относительно менее высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Этот протекторный механизм, вероятно, связан с благоприятным влиянием эндогенных эстрогенов на эндотелий (увеличение высвобождения оксида азота и др.).
- Менопаузу (как естественную, так и, возможно, хирургическую) не следует рассматривать в качестве независимого фактора ССР. В репрезентативных популяционных исследованиях (например, в недавно проводившемся в Италии и включавшем более 11 тыс. женщин) убедительно продемонстрировано, что уровни АД и холестерина липопротеидов низкой плотности имеют тенденцию повышаться с возрастом, но без скачкообразного повышения после менопаузы. Признается наличие связи повышения ССР у женщин с менопаузой, однако характер и выраженность этой связи требуют дальнейшего изучения.



выбора либо ОК, не содержащих эстрогенов (только содержащих прогестаген), либо альтернативных методов контрацепции. Тактика лечения АГ в этом случае определяется стандартными подходами.

Постменопауза и ССР

В популяционных исследованиях установлено, что уровень систолического АД у лиц обоего пола с возрастом повышается. Убедительные данные такого рода имеются у пациентов вплоть до 80-летнего возраста, для более пожилых людей результаты представительных исследований отсутствуют. Значения диастолического АД также увеличиваются с возрастом, достигая пика примерно в 50 лет, после чего наблюдается тенденция к их снижению. Приведенная направленность изменений уровня АД сходна для лиц обоего пола, однако степень выраженности этих сдвигов различна для мужчин и женщин. Это определяет более высокую частоту АГ у мужчин по сравнению с женщинами в среднем возрасте (40-50 лет) и более высокую частоту АГ у женщин в сравнении с мужчинами в старших возрастных группах (>60 лет).

Период постменопаузы у женщин (обычно возраст >45-50 лет) характеризуется не только повышением частоты развития АГ, но и риска ИБС и суммарного ССР. До наступления менопаузы у женщин в сравнении с мужчинами того же возраста наблюдается снижение частоты ИБС в 4-6 раз; при наличии ИБС риск развития инфаркта миокарда в два раза ниже; значительно ниже риск внезапной смерти аритмического генеза. В постменопаузе различия между полами в риске развития ИБС в целом и ее осложнений в частности нивелируются. Более того, представлены данные о доминировании у женщин в возрасте >60 лет по сравнению с мужчинами как частоты АГ и ИБС, так и степени ССР. Согласно Фремингемскому исследованию, проводимому в США на протяжении многих лет, суммация трех или более стандартных факторов ССР в этой возрастной группе для мужчин повышает его в 2,4 раза, а для женщин – в 5,9 раза (для лиц с избыточной массой тела соответственно в 3 и 10,9 раза).

Причины влияния менопаузы на уровень АД изучены недостаточно. Дефицит эндогенных эстрогенов может определять становление и прогрессирование ряда механизмов, которые потенциально могут способствовать и развитию АГ, и повышению риска ИБС (схема 2).

Схема 2. Потенциальные механизмы, способствующие развитию АГ и повышающие риск ИБС у женщин в постменопаузе (адаптировано из Sjoberg L. et al., 2004; Reckelhoff J.F., 2004; Rosano G.M.C. et al., 2004)

Дефицит эндогенных эстрогенов вызывает или усугубляет:

- ↓ эластических свойств артерий;
- ↑ активности ренина плазмы, ↑ уровней ангиотензина II (↑ высвобождения ангиотензина II из яичников), ↑ чувствительности рецепторов к ангиотензину II;
- ↑ уровней эндотелина-1 в плазме (мощный вазоконстриктор, увеличивает реабсорбцию натрия почками);
- нарушение функции эндотелия сосудов (↓ способности к вазодилатации, ↓ образования NO, ↑ оксидативного стресса);
- ↑ солечувствительности;
- ↑ инсулинорезистентности, ↓ инсулиночувствительности; гиперинсулинемию;
- окончание менструаций определяет прекращение потерь железа, которые рассматриваются как «эндотелий-предохраняющий фактор»; кроме того, это может способствовать повышению вязкости крови (клиническая значимость этого фактора пока нуждается в уточнении).

Особая роль в повышении частоты развития АГ и нарастании ССР в постменопаузе отводится факторам, связанным с менопаузальным метаболическим синдромом, который развивается у женщин в этом периоде с высокой частотой (схема 3).

Подходы к антигипертензивной терапии у женщин

Значительная часть проводившихся до 90-х годов XX века исследований по лечению АГ не включала достаточного количества женщин, вследствие чего было затруднительно оценивать гендерные различия эффектов антигипертензивной терапии на прогноз. В более поздних исследованиях женщины, в том числе постменопаузального периода, были представлены в достаточном количестве, что позволило обоснованно судить о вопросах стратегии и тактики лечения у них АГ.

Антигипертензивная терапия у женщин (включая периоды до и после менопаузы, а также на фоне проводимой заместительной гормональной терапии [ЗГТ])

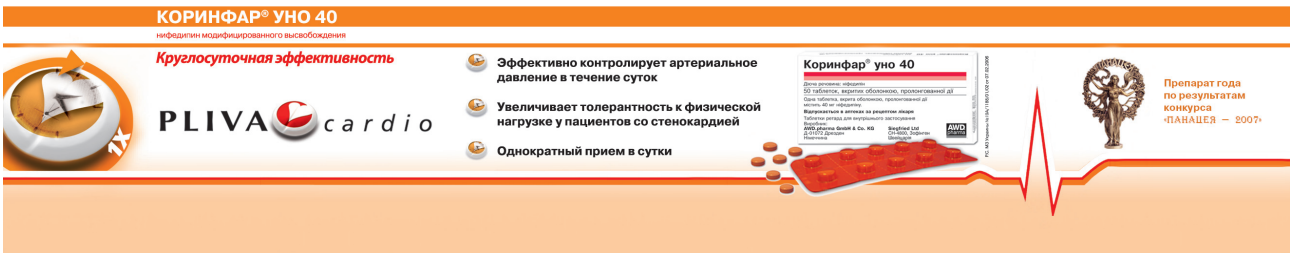


Схема 3. Механизмы развития менопаузального метаболического синдрома (адаптировано из Sjoberg L. et al., 2004; Reckelhoff J.F., 2004; Rosano G.M.C. et al., 2004)

Повышение инсулинорезистентности, понижение инсулиночувствительности, гиперинсулинемия вызывают или усугубляют:

- ↑ липидных нарушений (↑ общего холестерина, ↑ триглицеридов, ↑ холестерина липопротеидов низкой плотности, ↓ холестерина липопротеидов высокой плотности);
- изменение соотношения жировой и мышечной ткани (не во всех случаях):
  - ↓ мышечной массы, ↓ объема метаболически активных тканей, ↓ потребления энергии;
  - ↑ интраабдоминальной и подкожной жировой ткани;
  - перераспределение жировой ткани – смена «периферического» типа ожирения (по женскому типу, gynoid, pear-shaped – «с очертаниями груши») на «центральный» тип (абдоминальный, по мужскому типу, android apple-shaped, «с очертаниями яблока»). Абдоминальное ожирение – один из важнейших независимых факторов ССР и фактор риска развития АГ;
- изменения продукции биологически активных субстанций (адипонектина, лептина) жировой тканью;
- ↓ толерантности к глюкозе, ↑ риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа;
- ↑ образования С-реактивного протеина (маркер воспаления, фактор ССР), ↑ провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6);
- дополнительную стимуляцию симпатической гиперактивности и связанные с этим: ↑ продукции катехоламинов, вазоконстрикцию, ↓ плотности артериол в скелетных мышцах, усугубление нарушений липидного и углеводного обмена, усиление гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы;
- прокоагулянтные эффекты.

оказывает столь же благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз, как и у мужчин. Лечение АГ у женщин должно основываться на тех же принципах, что и у мужчин, с использованием тех же стандартов начала терапии и целевых уровней АД. Отсутствуют данные о различиях между полами в характере влияния на уровни АД и на прогноз немедикаментозной терапии, а также в отношении различных классов антигипертензивных препаратов. В этой связи определение лечебной тактики, включая выбор конкретных групп препаратов (предпочтение отдается комбинированной антигипертензивной терапии) для лечения АГ у женщин, основывается на стандартных подходах.

Подходы к лечению АГ в постменопаузе

Коррекция массы тела и увеличение физической активности

Особое значение в лечении пациенток с АГ в постменопаузе, имеющих избыточную массу тела, приобретают подходы, направленные на постепенное снижение массы тела. Для этой категории лиц представлены убедительные свидетельства того, что коррекция массы тела способствует отчетливому улучшению гликемического и углеводного профилей, снижению уровней провоспалительных цитокинов в крови, улучшению баланса мышечной и жировой ткани, замедлению перераспределения жировой ткани, уменьшению (нормализации) АД и, главное, существенному снижению степени ССР.

Основными подходами, используемыми для коррекции массы тела, являются изменение рациона и увеличение физических нагрузок (схема 4). Осуществление этих подходов определяется рядом авторов как «коррекция геронтологического образа жизни».

В недавно завершившемся в США крупном исследовании Nurses' Health Study установлено, что только уменьшение времени просмотра телевизионных программ до 10 ч в неделю и введение в режим ежедневных 30-минутных прогулок в умеренном темпе способствовало у таких пациенток значительному снижению частоты и выраженности проявлений метаболического синдрома, частоты возникновения депрессий, существенному снижению риска СД 2-го типа, а также на 50% риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Здесь следует, однако, отметить, что, несмотря на все благоприятные эффекты, которые оказывает коррекция избыточной массы тела, этот подход является скорее всего одним из наиболее сложно осуществляемых (по данным метаанализов, в странах Западной Европы частота прекращения участия в программах по снижению массы тела в течение

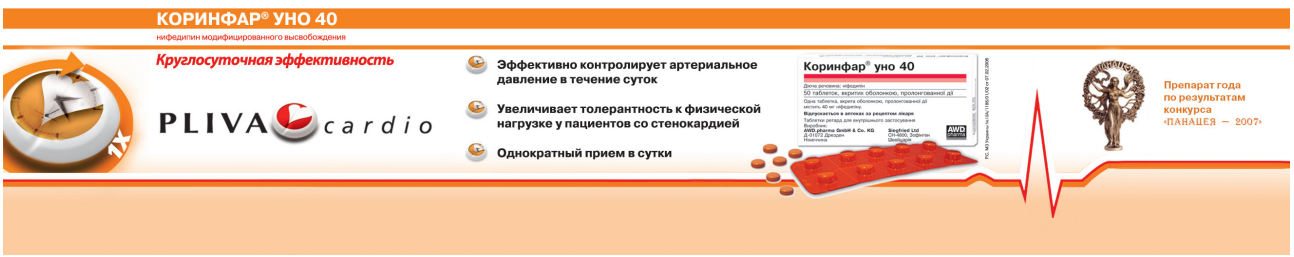


Схема 4. Изменения рациона и физических нагрузок, рекомендуемые для коррекции массы тела у женщин с АГ в постменопаузе (адаптировано из Rosano G.M.C. et al., 2004)

Изменения рациона:
- снижение общего калоража;
- ограничение жиров животного происхождения;
- увеличение потребления фруктов и овощей (желательно не подвергнутых термической обработке);
- увеличение доли полиненасыщенных жирных кислот (растительные жиры, морская рыба);
- ограничение поздних вечерних (после 18.00 ч) приемов пищи.

Повышение физических нагрузок:
- постепенное;
- посильное;
- контролируемое (АД, ЧСС, самочувствие);
- регулярное.

года достигает 50-70%). Принцип постепенности в формировании новых, более здоровых, пищевых и двигательных привычек (т.е. рекомендуемые изменения образа жизни вводятся не все сразу, последовательно, медленно и щадяще для устоявшихся стереотипов), вероятно, позволит облегчить для пациентки реальное воплощение коррекции массы тела.

Антигипертензивная терапия

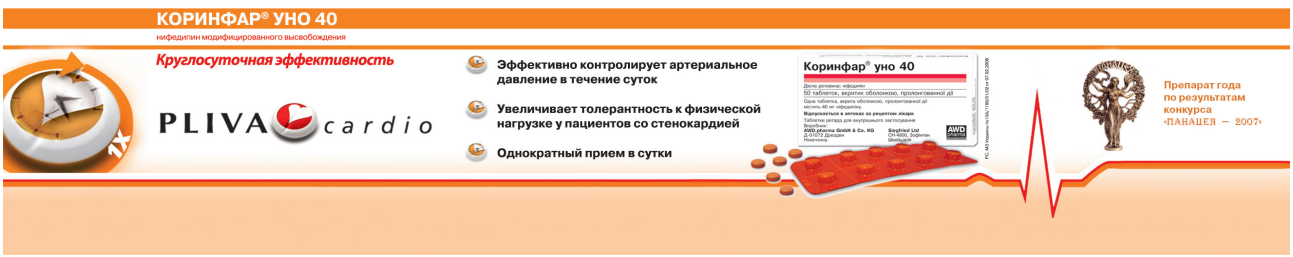
Контроль АГ у женщин в постменопаузе – важнейший элемент снижения ССР. Доказано, что достижение целевых уровней АД у таких пациенток позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений более чем на 50%, что существенно выше, чем для мужчин сравнимого возраста. В лечении АГ в постменопаузе (в т.ч. при наличии менопаузального метаболического синдрома) могут использоваться все пять базисных классов антигипертензивных препаратов, однако наиболее целесообразно выбирать лекарственные средства с благоприятными эффектами на липидный и гликемический профиль или, по меньшей мере, метаболически нейтральные. Широкое применение при этом находят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Также могут применяться блокаторы кальциевых каналов (не вызывающие рефлекторной гиперактивации симпатической системы: дигидропиридиновые препараты 3-го поколения, а также препараты групп верапамила и дилтиазема). Среди β-адреноблокаторов (β-АБ) желателен выбор лекарственных средств с наиболее высокой кардиоселективностью либо с наличием дополнительных α_1-адреноблокирующих свойств. Применение β-АБ особенно оправданно у пациенток с ИБС. Поскольку β-АБ у обсуждаемой категории больных будут использоваться, как правило, не в виде монотерапии, а как компонент комбинированного лечения, следует подчеркнуть нежелательность их комбинации с верапамилом и дилтиаземом (риск нарушений проводимости). Среди диуретиков для длительной антигипертензивной терапии у женщин с АГ в постменопаузе приемлемым выбором может являться индапамид, в особенности ретардная его форма.

Особое место в комбинированной антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе отводится применению препаратов центрального действия нового поколения (моксонидину). Наряду с отчетливыми симпатолитическими эффектами (благоприятными в условиях симпатической гиперактивации, присущей постменопаузе), препарат обладает рядом положительных метаболических эффектов (снижает инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, благоприятно влияет на гликемический профиль).

Контроль липидных нарушений

Статины находят наиболее широкое применение для контроля нарушений липидного баланса у женщин в постменопаузе. С учетом данных, полученных в крупных исследованиях, где статины использовались для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых поражений (4S, HPS, CARE, ASCOT-LLA, CARDS, IDEAL, TNT), коррекция уровней липидов до целевых значений (а возможно, и до более низких уровней, чем целевые) позволяет существенно улучшить прогноз. При отсутствии клинических проявлений ИБС можно использовать невысокие дозировки статинов, например аторвастатин 10 мг/сут. У лиц с сопутствующей ИБС, в особенности постинфарктных, предпочтение отдается средним (аторвастатин 20-40 мг/сут) или высоким (80 мг/сут) дозировкам.

Определенные надежды в отношении коррекции гипертриглицеридемии возлагаются на группу фибратов. К настоящему времени, однако, их позиция в отно-



остается неопределенной, поскольку завершившееся в 2005 г. крупнейшее исследование FIELD с микронизированным фенофибратом не продемонстрировало выраженного благоприятного эффекта на ССР.

Антитромботическая терапия показана (при достижении целевых уровней АД!) всем пациенткам с клиническими признаками ИБС, а также женщинам с АГ в возрасте старше 50 лет с умеренно повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови или уровнем ССР ≥20%. Наиболее часто для хронической антитромбоцитарной терапии (в т.ч. в постменопаузе) применяют небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты – 80-100 мг/сут после еды на один вечерний прием. Как полагают, это позволяет снизить риск интракоронарного тромбозирования в «уязвимые» ранние утренние часы. Лицам, перенесшим острый коронарный синдром и/или процедуры реваскуляризации, рекомендуется длительный (до 9-12 мес и более) прием клопидогреля 75 мг/сут.

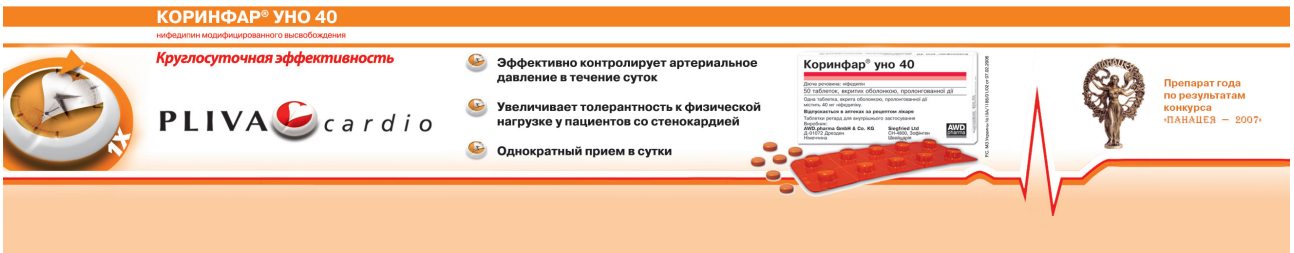
Влияние на гликемию – необходимый элемент ведения пациенток, имеющих нарушения гликемического профиля (СД, нарушения толерантности к глюкозе). Выявлено благоприятное влияние на нарушенную толерантность к глюкозе в постменопаузе тиазолидиндионов (пиоглитазона), метформина, акарбозы.

Заместительная гормональная терапия

В крупных международных рандомизированных исследованиях: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), 1998; Women's Health Initiative (WHI), 2002, 2004; Million Women Study (MWS), 2003; и др. – отмечено, что ЗГТ с использованием комбинации эстрогена с прогестином не только не способствует снижению ССР у женщин в постменопаузе, но может привести к повышению этого риска, в частности к увеличению риска инсультов. Причины такого повышения риска остаются неясными. Нет доказательств того, что ЗГТ способствует повышению уровней АД. Одним из объяснений связи ЗГТ с повышением ССР считают способность орально применяемых экзогенных эстрогенов оказывать протромботические эффекты, что, возможно, увеличивает вероятность развития острого коронарного синдрома. Следует отметить, что в указанных исследованиях использовались неоптимальные варианты подходов к ЗГТ: позднее начало (спустя 10-15 лет постменопаузы); относительно высокие дозы; не лучшие компоненты – конъюгированный эстроген и медроксипрогестерона ацетат. На схеме 5 представлены важные для практикующих врача-кардиолога и терапевта подходы к современному применению ЗГТ.

Схема 5. Некоторые подходы к современному применению ЗГТ (адаптировано из US Preventive Task Force, 2005; Mieres J.H., 2006; Pines A., 2006)

- ЗГТ остается краеугольным камнем лечения отчетливых по выраженности постменопаузальных вазомоторных (приливы, ночная потливость, слабость, сердцебиение, головная боль, тревожность, раздражительность, забывчивость, снижение концентрации внимания) и урогенитальных (вагинальная сухость, вагинальные инфекции, снижение либидо, недержание мочи) симптомов.
- ЗГТ не должна применяться с целью снижения ССР и риска инсультов.
- Следует использовать современные варианты ЗГТ – низкие дозы, улучшенные компоненты, например среди эстрогенов – эстрадиол или 17-β-эстрадиол; среди прогестагенов – дидрогестерон или производное спиронолактона – дроспиренон.
- Начало использования ЗГТ – в перименопаузе или в ранней постменопаузе.
- Длительность применения ЗГТ обычно не должна превышать 5 лет.
- Решение вопроса о начале ЗГТ требует учета факторов ССР.
- ЗГТ не применяется у женщин, имевших в анамнезе рак молочной железы (после оперативного, лучевого или иного лечения).
- Предупреждение колоректального рака не является основанием для длительной ЗГТ.
- ЗГТ не рекомендована для предупреждения развития болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.
- С учетом того, что ЗГТ может увеличивать склонность к тромбозированию, она абсолютно противопоказана при остром коронарном синдроме. У женщин с развитием острого коронарного синдрома ЗГТ следует отменять. У постинфарктных больных (после стабилизации состояния) ЗГТ может быть использована при наличии строгих показаний (тяжелых климактерических проявлений) после тщательного обсуждения соотношения польза/риск.



«Комбинированное лечение пациентов с артериальной гипертензией следует рассматривать в качестве терапии первого выбора, особенно при наличии высокого сердечно-сосудистого риска*...»

*Рекомендации по артериальной гипертензии Европейских обществ гипертензии и кардиологии, Милан, 2007 г.

Квадроприл® + Коринфар® Уно 40

спираприл

нифедипин модифицированного высвобождения

№ UA/2243/01/01 от 09.12.2004 до 09.12.2009; № UA/1188/01/02 от 07.02.2006 до 27.05.2009

Вашему сердцу — двойная защита

PLIVA cardio

Представительство компании «Плива Хрватска д.о.о.» в Украине
01042, Киев, ул. Патриса Лумумбы, 15, офис 12–13
Тел.: (044) 247–40–25, 247–40–26, 247–40–27; тел./факс: (044) 522–92–32
E-mail: kyiv@pliva.com.ua; http://www.pliva.com.ua

Диагностика и лечение заболеваний гепатобилиарной системы в практике гинеколога

Ю.А. Дубоссарская, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и педиатрии Днепропетровского медицинского института традиционной и нетрадиционной медицины

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих заболеваниями печени, что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. За последние 20 лет во всем мире прослеживается отчетливая тенденция к росту числа заболеваний гепатобилиарной системы [4, 5]. Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн человек, страдающих той или иной печеночной патологией. Отмечается увеличение частоты патологии гепатобилиарной системы в молодом возрасте, у женщин в 4-7 раз чаще, чем у мужчин. По данным экспертов ВОЗ, каждая 5-я женщина и каждый 10-й мужчина в Европе страдают патологией печени и желчевыводящих путей. Следовательно, терапия заболеваний гепатобилиарной системы является одной из самых актуальных задач современной медицины [4, 5].

Взаимосвязь между репродуктивной и гепатобилиарной системами известна давно [8, 12, 14]. С одной стороны, у пациентов с пролиферативными заболеваниями репродуктивной системы часто выявляется патология печени и желчевыводящих путей, способствующая развитию нарушений метаболизма эстрогенов; с другой – избыток в крови некоторых половых стероидов неблагоприятно влияет на различные функции печени. Тесные функциональные взаимосвязи состояния печени и уровня женских половых гормонов, часто встречающееся сочетание их нарушений, а также необходимость применения гормональной терапии, влияющей на деятельность печени, объясняют повышенный интерес к изучению функционального состояния печени у гинекологических больных [3, 13].

Общие сведения о печени

Термин «печень» происходит от слова «печь», т.к. печень обладает самой высокой температурой из всех органов. Это связано с тем, что в печени на единицу массы происходит самое большое количество образования энергии. До 20% массы печеночной клетки занимают митохондрии – «силовые станции» клетки, которые непрерывно образуют АТФ, распределяющуюся по всему организму.

Печень – самый крупный орган в организме человека и животных; у взрослого она весит 1,2-1,5 кг. Ее масса меняется с возрастом – приблизительно с 50 лет печень начинает атрофироваться, и к старости ее вес составляет всего 0,8-1 кг. Хотя печень составляет 2-3% массы тела, на нее приходится от 20 до 30% потребляемого организмом кислорода [8].

Структурно-функциональной единицей печени является долька печени. Пространство между печеночными клетками представляют собой желчные ходы. В центре дольки проходит вена, в междольковой ткани – сосуды и нервы. В печени человека насчитывается около 500 тыс. печеночных долек (рис. 1). Печень состоит примерно из 300 млрд клеток, 80% из которых составляют гепатоциты.

Печень представляет собой важнейшую железу, обеспечивающую постоянство внутренней среды организма. Это уникальный и сложно функционирующий орган, являющийся центральным в метаболизме белков, углеводов, жиров и играющий важную роль в метаболизме лекарственных препаратов.

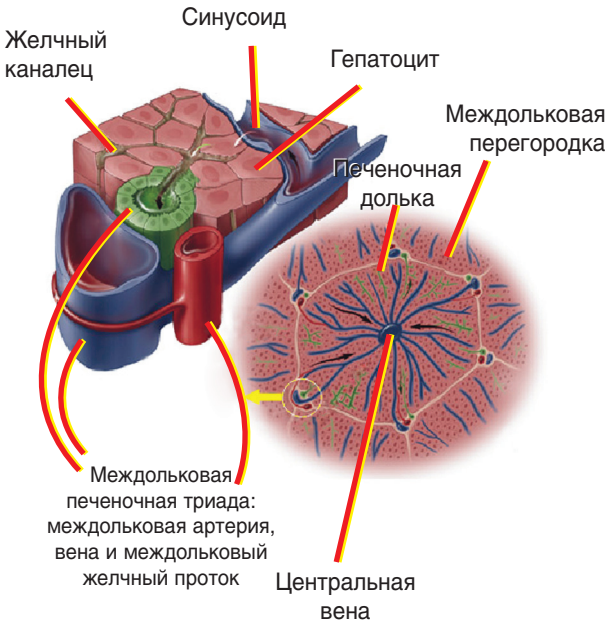


Рис. 1. Строение печеночной дольки (Трифонов Е.В., 1997)

Основные функции печени

1. *Желчеобразовательная и желчевыделительная функции.* Печеночные клетки секретируют желчь, в состав которой входят вода, электролиты, органические вещества (желчные кислоты и соли, холестерин, конъюгированный билирубин, цитокины и др.) и тяжелые металлы, в частности медь. Общее количество продуцируемой печенью желчи составляет в среднем 600 мл/сут. Биологические функции желчи включают удаление из организма липофильных компонентов, которые не могут быть утилизированы и экскретированы с мочой; а также секрецию желчных кислот, которые участвуют в переваривании пищевого жира и абсорбции продуктов его гидролиза [4, 8].

2. *Метаболическая функция.* В печени синтезируются вещества, необходимые для функционирования других органов желудочно-кишечного тракта (желудка, поджелудочной железы и тонкого кишечника). Продукты расщепления питательных веществ поступают в печень из пищеварительного тракта через воротную вену. В печени происходит обмен белков и аминокислот, липидов, углеводов, биологически активных веществ (гормонов, биогенных аминов и витаминов), микроэлементов, а также регуляция водного обмена. Печень обеспечивает синтез белков, в том числе протеинов плазмы крови, их депонирование; переаминирование и дезаминирование аминокислот; образование мочевины и синтез креатинина; синтез гликогена из моносахаридов и неуглеводных продуктов; окисление жирных кислот; образование кетоновых тел и синтез холестерина. Основной путь катаболизма холестерина в печени – образование желчных кислот; также на основе холестерина образуются все стероидные гормоны: глюкокортикоиды, минералокортикоиды и половые гормоны (эстрогены, андрогены и прогестерон); витамин D_3, липиды плазмы крови. На все стероидные гормоны расходуется лишь 3% холестерина [4, 8].

3. *Депонирующая функция.* В печени происходит накопление углеводов в виде гликогена; белков, жиров, гормонов, витаминов (A, D, K, C, PP, B_{12}) и минеральных веществ (железо, медь, марганец, кобальт, молибден) [4, 8].

4. *Барьерная функция.* В печени осуществляется обезвреживание (биохимическая трансформация) чужеродных и токсичных соединений, поступивших с пищей или образовавшихся в кишечнике, а также токсических веществ экзогенного происхождения. Микроорганизмы обезвреживаются макрофагами (купферовскими клетками) путем фагоцитоза и лизиса. Химические вещества обезвреживаются в две фазы:

1-я фаза – опосредованное микросомальными ферментами, монооксигеназами, цитохром-С-редуктазой и цитохромами P_{450} ферментативное окисление и восстановление, метилирование, ацетилирование и гидролиз, которые приводят к образованию активных промежуточных метаболитов. Отдельные метаболиты обладают гепатотоксическими свойствами;

2-я фаза – последующая конъюгация с глюкуроновой, серной и уксусной кислотами, глутатионом, таурином и другими веществами.

Некоторые вещества, особенно растворимые конъюгаты, обезвреживаются в одну фазу или без изменений выводятся в составе желчи и мочи. Печень принимает участие в инактивации:

- гормонов, в том числе глюкокортикоидов, альдостерона, андрогенов, эстрогенов, инсулина, глюкагона, гастроинтестинальных гормонов и др.;
- биогенных аминов – гистамина, серотонина, катехоламинов;
- лекарственных веществ и этанола.

Рост загрязненности окружающей среды, повышение потребления разных консервантов, алкоголя, бесконтрольное применение лекарств значительно повышают метаболическую нагрузку на печень [4, 8].

5. *Экскреторная функция.* Из печени различные вещества эндогенного и экзогенного происхождения (более 40 соединений) поступают в желчные протоки и выводятся с желчью или попадают в кровь, откуда выводятся почками. Одна из особенностей выделительной функции желчи заключается в том, что она способна выводить из организма такие вещества, которые никаким другим образом из организма выведены быть не могут. Вещества, выделяемые практически только с желчью, подразделяются на две группы:

- вещества, связанные в плазме крови с транспортными белками, которые не могут преодолеть почечный барьер (например, гормоны);
- вещества, нерастворимые в воде (холестерин, стероидные соединения).

В печени жирорастворимые вещества соединяются с глюкуроновой кислотой и переходят в водорастворимое состояние, после чего они свободно выделяются через почки [4, 8].

6. *Гомеостатическая функция.* Печень поддерживает постоянный состав крови (гомеостаз), обеспечивая синтез, накопление и выделение в кровь различных метаболитов, а также поглощение, трансформацию и экскрецию компонентов плазмы крови. Печень участвует:

- в пигментном обмене и эритрокинетике, в том числе в разрушении эритроцитов, деградации гема с последующим образованием билирубина;
- в иммунопоэзе и иммунологических реакциях: в формировании иммуноглобулинов, а также в расщеплении до 95% веществ с антигенными свойствами в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах печени;
- в регуляции равновесия между свертывающей и антисвертывающей системами крови – в печени синтезируются фибриноген, факторы свертывания крови и фибринолиза (I, II, V, VII, IX, X, XII, XIII, антитромбин III, антиплазмин, протеины С и S), гепарин и др.;

- в депонировании плазмы крови, форменных элементов и лимфы [4, 8].

Таким образом, печень обеспечивает три основных направления жизнедеятельности: пищеварение, обмен веществ (энергообеспечение, метаболизм белков, жиров, углеводов, гормонов, витаминов, ферментов, воды, электролитов, микроэлементов, пигментов) и детоксикацию, а также кровообращение.

Метаболизм стероидных гормонов

1. **Биосинтез стероидных гормонов**. Общим предшественником стероидных гормонов является холестерин. Холестерин, необходимый для синтеза стероидных гормонов, поступает из разных источников в гормонсинтезирующие клетки желез в составе липопротеинов низкой плотности или синтезируется в клетках из ацетилкоэнзима А. Избыток холестерина откладывается в липидных каплях в виде эфиров жирных кислот. Запасной холестерин вновь быстро мобилизуется за счет гидролиза. Основными продуцентами стероидных гормонов у женщин являются яичники, кора надпочечников и плацента; отдельные этапы модификации стероидов могут происходить в жировой, нервной ткани и в печени [8].

Ферментативные реакции. Отдельные стадии биосинтеза стероидных гормонов катализируются высокоспецифичными ферментами. Ферментативные реакции подразделяются на следующие подтипы:

- гидроксилирование: a, f, g, h, i, k, l, p;
- дегидрирование: b, d, m;
- изомеризацию: c;
- гидрирование: o;
- расщепление: a, e, n;
- ароматизацию: q.

На рисунке 2 показан биосинтез трех стероидов: холестерина (1), прогестерона (2) и промежуточного продукта биосинтеза тестостерона – андростендиона (3), в котором принимают участие ферменты указанных типов ферментативных реакций.

Путь биосинтеза. Биосинтез каждого гормона состоит из множества последовательных ферментативных реакций. Стероиды объединены в подгруппы по числу углеродных атомов. Холестерин и кальцитриол являются C_{27}-стероидами. Соединения с укороченной на 6 атомов углерода боковой цепью, прогестерон, кортизол и альдостерон составляют группу C_{21}-стероидов. В ходе биосинтеза тестостерон полностью утрачивает боковую цепь, и поэтому его относят к C_{19}-стероидам. При биосинтезе эстрадиола на стадии образования ароматического цикла теряется ангулярная метильная группа, и, следовательно, эстрадиол является C_{18}-стероидом [8].

2. **Инактивация стероидных гормонов.** Процесс ферментативной инактивации стероидных гормонов (рис. 3) происходит в печени. Молекулы стероидных гормонов подвергаются восстановлению или гидроксилированию, а затем переводятся в конъюгаты. Восстановление идет по оксогруппе и двойной связи кольца А. Биосинтез конъюгатов заключается в образовании сернокислых эфиров или гликозилировании глюкуроновой кислотой и приводит к образованию водорастворимых соединений. При инактивации стероидных гормонов образуются разнообразные производные с существенно более низкой гормональной активностью.

Следует отметить, что организм человека и млекопитающих лишен способности разрушать углеродный скелет молекул стероидов. Наконец, стероиды выводятся из организма с мочой и частично с желчью. Содержание стероидов в моче используется в качестве критерия при изучении их метаболизма [8].

Факторы, нарушающие метаболизм эстрогенов

Метаболизм эстрогенов нарушается при сочетании неблагоприятных факторов внешней среды и генетической предрасположенности к ним [12, 14].

Среди генетических факторов, которые повышают восприимчивость к нарушению метаболизма эстрогенов, можно выделить полиморфизмы генов, кодирующих ферменты первой и второй фаз детоксикации (CYP 1A1, CYP 1B1, CYP 3A4, COMT, MTHFR, GST и т.д.).

Среди неблагоприятных факторов внешней среды можно выделить [11, 14]:

1. Курение, которое приводит к снижению активности цитохрома P_{450} и провоцирует оксидативный стресс, что способствует превращению эстрогенов в метаболиты, обладающие канцерогенным действием на ткани матки, молочных желез и яичников.

2. Прием гормональных контрацептивов или женских половых гормонов с лечебной целью.

3. Инсектициды (средства от насекомых) – токсические соединения, которые могут поступать в организм с пищей или ингаляционно при их использовании в быту. Попадая в организм, они блокируют активность ферментов цитохрома P_{450}.

4. Гормоны в продуктах питания, особенно в мясных продуктах. Поступая в организм женщины, они всасываются из желудочно-кишечного тракта и конкурентно взаимодействуют с гормональными рецепторами матки, молочных желез и яичников.

5. Ожирение, способствующее накоплению женских половых гормонов в организме. Причина этого заключается в том, что жировая клетчатка содержит большое количество фермента ароматазы CYP 19, который превращает мужские половые гормоны, образующиеся в надпочечниках, в эстрогены.

6. Фталаты – токсические соединения, которые обнаруживаются во всех пластмассовых изделиях и полимерных средствах для домашнего обихода (целлофан, пленка для упаковки продуктов, полиэтиленовые пакеты, освежители воздуха, полироли, краски, лаки и т.д.). Фталаты способны взаимодействовать с рецепторами эстрогенов и активизировать их, маскируя таким образом действие самих эстрогенов.

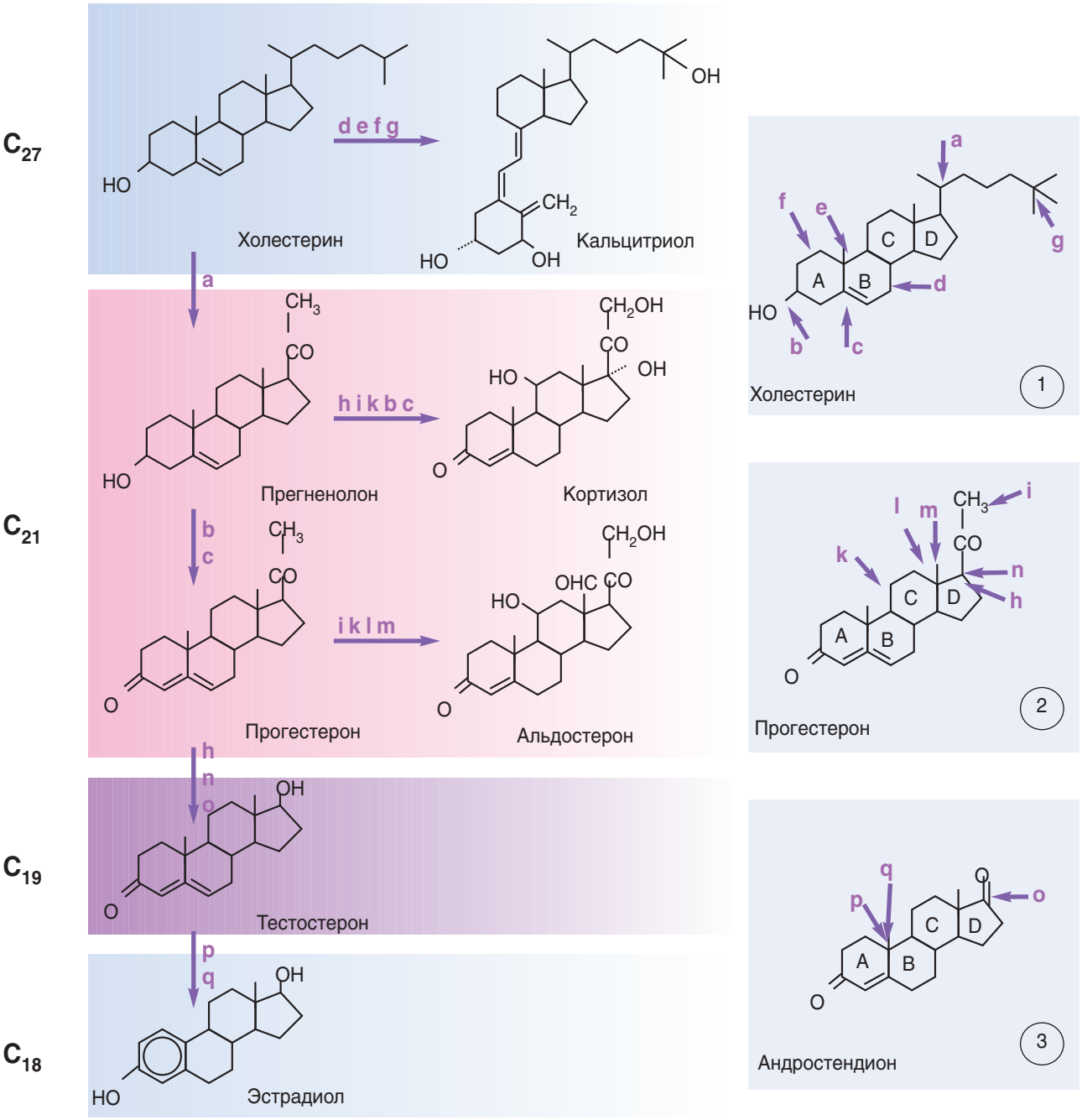


Рис. 2. Биосинтез стероидных гормонов (Кольман Я., Рем К.-Г., 2000)

7. Заболевания желудочно-кишечного тракта.

8. Стрессы.

9. Дефицит нутриентов, также нарушающий метаболизм эстрогенов. Это связано с тем, что многие витамины и минералы являются кофакторами ферментов, которые принимают участие в процессах превращения эстрогенов (β-каротин – провитамин А, фолиевая кислота, селен).

10. Малоподвижный образ жизни. Оказывается, что физические нагрузки стимулируют 2-гидроксилирование и детоксикацию эстрогенов.

Повреждения печени

Гепатобилиарная система, к которой относятся сама печень, желчные протоки и желчный пузырь, вовлечена во многие процессы жизнедеятельности организма. Ее повреждения вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты [4, 5].

Наиболее часто клетки печени повреждаются под влиянием агрессивных соединений – ядов, свободных радикалов, бактериальных и вирусных инфекций. Помимо них, разрушающее воздействие на печень оказывают стресс, гормональные и метаболические нарушения, некачественные продукты питания, чрезмерное увлечение лекарственными препаратами и алкоголем. Повреждения печени реализуются через химические и иммунологические механизмы. Выделяют следующие клинико-морфологические виды повреждений печени [7]:

1. Митохондриальные поражения – связаны с развитием блокады ферментов дыхательной цепи и заключаются в развитии фиброза, иногда сопровождаются пролиферацией желчных протоков, могут быть

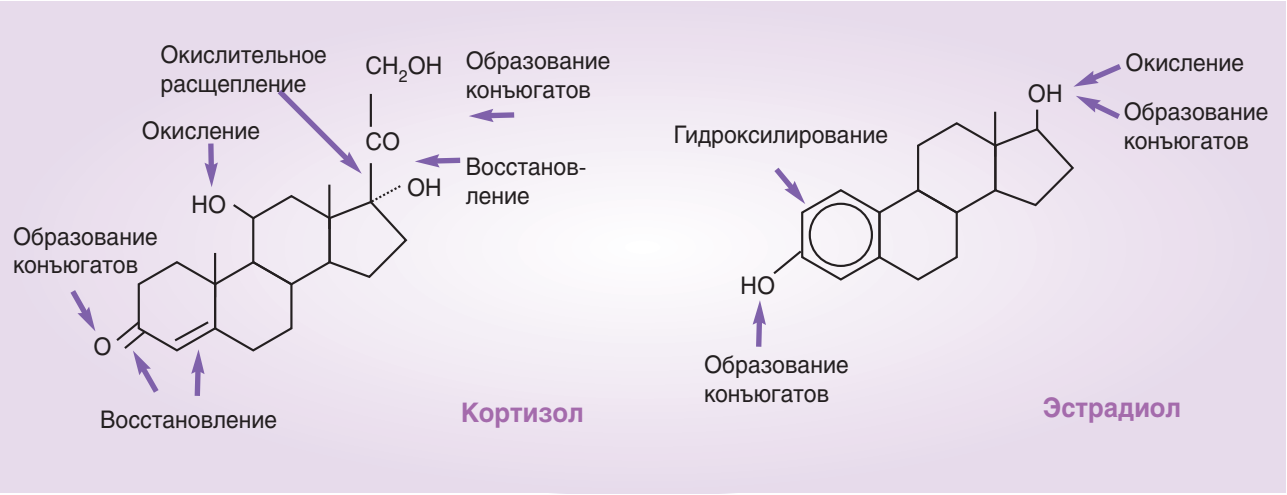


Рис. 3. Инактивация стероидных гормонов (Кольман Я., Рем К.-Г., 2000)

вызваны лекарственным поражением при применении антибиотиков тетрациклинового ряда, антиретровирусных препаратов из группы аналогов нуклеозидов; парентеральным питанием.

2. Белковая дистрофия гепатоцитов – нарушение синтеза белков, развивается вследствие значительного токсического воздействия среды: пища с токсическими составляющими, алкоголь, лекарства, вирусные, микробные воздействия.

3. Фиброз – развивается при большинстве лекарственных повреждений печени (цитостатические препараты, особенно метотрексат, ретиноиды, включая витамин А). Фиброзная ткань нарушает кровоток в синусоидах, вызывая нецирротическую портальную гипертензию и нарушение функции гепатоцитов.

4. Холестаз возникает под влиянием многих токсических, токсикоаллергических, токсикоиммунных воздействий – вирусных, алкогольных, лекарственных, пищевых и растительных.

5. Сосудистые поражения печени – могут быть представлены несколькими морфологическими вариантами: расширением синусоидов, пелиозом и вено-окклюзионной болезнью.

Расширение синусоидов преимущественно локализуется в I (перипортальной) зоне гепатоцита и может возникать при применении контрацептивов.

Пелиоз (образование крупных полостей, заполненных кровью и часто выстланных синусоидальными клетками) обусловлен проникновением эритроцитов через эндотелиальный барьер синусоидов с последующим развитием перисинусоидального фиброза. Это повреждение печени может развиваться при применении контрацептивов, андрогенов, препаратов с антиэстрогеновым (тамоксифен) и антигонадотропным (даназол) действием.

При вено-окклюзионной болезни в первую очередь поражаются мелкие печеночные вены III зоны, что характерно для азатиоприна, циклофосфамида, цитостатиков из группы производных мочевины.

6. Гипервитаминозы – также вызывают повреждения печени, например гипервитаминоз А; морфологически это выражается в гиперплазии клеток с последующим развитием фиброза и портальной гипертензии. В качестве провоцирующих факторов часто выступают лекарства. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента способны вызвать гепатит, нередко протекающий с выраженной периферической эозинофилией и эозинофильной инфильтрацией портальных трактов.

7. Непрямое повреждающее действие любых токсических факторов на гепатоцит, опосредованное через отек, воспалительную инфильтрацию, гипоксию, аллергию и идиосинкразию. При этом биохимическим исследованием крови фиксируется повышение уровня трансаминаз.

8. Индукция и конкурентное ингибирование ферментов, запускающих любой из перечисленных выше механизмов.

9. Сгущение желчи (сладж-синдром) характеризуется нарушением пассажа желчи, в основном по внепеченочным протокам. Сгущение желчи обусловлено, с одной стороны, нарушением транспорта желчных кислот в печени, с другой – экскрецией липидов с желчью. При этом в желчи отмечается повышенное содержание кальциевых солей лекарственных препаратов. Наиболее часто сладж-синдром развивается при применении цефалоспоринов, в первую очередь цефтриаксона и цефтазидима.

Однако печень относится к органам, способным к регенерации после повреждений благодаря клеточной кооперации, наличию молекулярных механизмов реакции острой фазы и синтезу ряда веществ протекторной природы [8].

Роль окислительного стресса в патогенезе повреждений печени

Практически во всех случаях, независимо от этиологии болезни, общим патогенетическим звеном служит окислительный стресс [15].

Окислительный стресс – состояние, при котором антиоксидантные системы клетки неспособны противостоять образованию и накоплению в ней свободных радикалов.

Свободные радикалы – это молекулы со свободным, непарным электроном. Наличие свободного электрона создает электрохимическую нестабильность и придает молекуле «агрессивность». Свободные радикалы, «вырывая» электрон у других молекул, повреждают клеточные белки и мембраны. Атакованная «пострадавшая» белковая или липидная молекула в свою очередь становится свободным радикалом. В результате развивается перекисное окисление – цепная реакция повреждения клеточных структур.

Выработка активных форм кислорода – обычное явление в процессе клеточного дыхания. К категории свободных радикалов, образующихся в клетке в процессе жизнедеятельности, относятся гидроксильные, пероксильные, нитроксильные, алкоксильные, супероксиданион-радикалы, перекись водорода и синглетный молекулярный кислород.

Содержание свободных радикалов чрезмерно повышается при повреждении печени и воспалении (независимо от этиологии), дефиците антиоксидантов, гипоксии, в условиях алкогольной интоксикации, воздействии некоторых лекарств.

В условиях воспаления печени источником выработки активных форм кислорода служат клетки воспалительного инфильтрата. Катализатором реакций перекисного окисления служат железо и медь. Известно, что при хронических болезнях печени наблюдается повышенное накопление в паренхиме железа; при холестатических заболеваниях – меди.

Свободные радикалы оказывают прямое и опосредованное цитотоксическое действие. Мишенями прямого цитотоксического действия свободных радикалов оказываются клеточные мембраны, внутриклеточные липиды, белковые молекулы, ДНК. Повреждение этих молекул сопровождается нарушением структуры и функций органелл, генетическими мутациями, гибелью клетки. Нарушение целостности мембран митохондрий приводит к «утечке» цитохрома С в цитоплазму, где он катализирует каскад ферментов апоптоза. Непрямое цитотоксическое действие свободных радикалов ведет к формированию аутоантигенов.

Процессы перекисного окисления и повреждение гепатоцитов тесно взаимосвязаны с повышенной продукцией провоспалительного цитокина – туморнекротизирующего фактора-альфа (TNF-α). TNF-α выступает как один из универсальных факторов повреждения паренхимы печени при воспалительных и дистрофических процессах различной этиологии. TNF-α вырабатывает активированные макрофаги печени и клетки воспалительного инфильтрата, способен вызывать программированную гибель (апоптоз) клеток печени. Накопление TNF-α сопровождается разобщением процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях клетки, а также накоплением свободных радикалов кислорода.

Окислительный стресс и TNF-α-опосредованный механизм повреждения печени наиболее хорошо изучены при неалкогольном стеатогепатите и вирусных гепатитах, алкогольной болезни печени.

Продукты перекисного окисления оказывают стимулирующее воздействие на развитие фиброза печени. Центральную роль в продукции компонентов межклеточного матрикса, матриксных протеаз и их ингибиторов в печени играют звездчатые клетки. В развертывании процесса фиброзирования ключевыми этапами служат активация звездчатых клеток и их превращение в миофибробласты, продуцирующие межклеточный матрикс. Эти события происходят под действием некоторых биологически активных факторов, среди которых особую роль играют активные формы кислорода.

По данным экспериментальных работ, лекарственные формы антиоксидантов способствуют подавлению воспалительно-некротической реакции в печени, торможению развития фиброза, стимулируют процессы регенерации и снижают риск злокачественной трансформации гепатоцитов. На основании этих экспериментов предложено использование антиоксидантов (в том числе растительного происхождения) в лечении различных хронических заболеваний печени, учитывая общие патогенетические черты их развития [15].

Экзогенные гормоны и печень

Эстрогены, гестагены и их синтетические аналоги широко применяются в акушерско-гинекологической практике при различной патологии [1, 9, 10, 12, 14]. Основные показания к применению гормональных препаратов следующие:

- гормональная контрацепция;
- невынашивание беременности;
- недостаточность гормональной функции яичников (включая климактерический и посткастрационный синдромы);
- нарушения менструального цикла;
- бесплодие;
- явления андрогенизации (акне, себорея, гирсутизм);
- эндометриоз, лейомиома матки, гиперплазия эндометрия;
- дисгормональные заболевания молочных желез;
- профилактика и лечение остеопороза, урогенитальных расстройств в период постменопаузы.

Прогресс в области фармацевтики и фармакологии лекарственных средств и гормональной терапии привел к разработке новых препаратов с минимальным риском нежелательных эффектов. Однако проблема нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов на гепатобилиарную систему весьма актуальна [2, 6, 9].

Эстрогены быстро и полностью всасываются в кровь через желудочно-кишечный тракт, кожу, слизистые оболочки; в крови циркулируют связанными

с гормонсвязывающими глобулинами и альбуминами. Метаболизм эстрогенов происходит в органах-мишенях, почках, коже, эритроцитах и др., однако центральная роль в этом процессе принадлежит печени. В печени образуются водорастворимые конъюгаты эстрогенов и их метаболиты с глюкуроновой и серной кислотами. Метаболиты эстрогенов выводятся с желчью в конъюгированном виде, причем выделившиеся конъюгаты эстрогенов подвергаются гидролизу, а сами эстрогены в кишечнике реабсорбируются в кровь, подвергаясь реактивации (энтерогепатическая циркуляция) и, в конце концов, окончательно переходят в эстрон. Кишечно-печеночный цикл и процессы активации – инактивации эстрогенов являются механизмами, регулирующими их обмен и выведение из организма. Эстрогены и их метаболиты экскретируются с мочой и фекалиями.

Эстрогены могут непосредственно нарушать секреторную функцию печени. Эстрадиол и другие эстрогены (например, этинилэстрадиол, входящий в состав пероральных контрацептивов) влияют на выделение желчных кислот и усугубляют нарушение образования прямого билирубина у больных с синдромом Дубина-Джонсона. Они вызывают также повышение активности сывороточной щелочной фосфатазы [2]. Эстрогены обладают как полезными свойствами, так и потенциально неблагоприятными. Поэтому так важен индивидуальный подбор препаратов с учетом имеющихся показаний и противопоказаний, а также перорального, трансдермального или интравагинального способов применения эстрогенов.

Прогестерон связывается с альбумином и транспортным белком транскортином, метаболизируется в печени путем связывания с глюкуроновой и серной кислотами (основные метаболиты – прегнандиол и прегнанолон), а затем выводится. Основное количество метаболитов прогестерона (около 50%) выводится с мочой, главным образом в виде глюкуронидов и сульфатов. Около 30% метаболитов содержится в желчи, тоже в конъюгированном состоянии, и часть – в кале, преимущественно в виде свободных соединений. Более 60% метаболитов прогестерона выводится в первые 36 ч, а остальное количество – в последующие 8-10 дней. Прогестерон быстро метаболизируется в печени и поэтому малоактивен при приеме внутрь. Период полувыведения прогестерона составляет 5-6 мин.

Прогестины в меньшей степени инактивируются печенью и поэтому эффективны при пероральном приеме. Гестагены могут изменять в печени активность ферментов цитохрома P_{450}, что сказывается на активности всех метаболических процессов в организме. В развитии клинических эффектов играют роль биодоступность и первичный метаболизм в печени, которые значительно отличаются у различных гестагенов (рис. 4).

Норэтиндрон (норэтистерон) и левоноргестрел метаболизируются так же, как и натуральные стероиды. Это включает редукцию (распад на метаболиты), гидроксилирование, конъюгирование с сульфатами и глюкуронидами, которые экскретируются с мочой и калом. Гестоден является фармакологически активным веществом, не требует активации и не подвергается первичному метаболизму в печени, биодоступность его близка к 100%. В дальнейшем гестоден полностью метаболизируется в печени с образованием практически неактивных метаболитов, которые выводятся главным образом почками и в малой степени через кишечник. Дезогестрел требует активации в печени (активный метаболит – 3-кетодезогестрел) и обладает вариабельной биодоступностью [1]. Диеногест также является фармакологически активным веществом и не требует активации. Первичный метаболизм диеногеста происходит путем гидроксилирования и гидрогенации, соединения и ароматизации фактически неактивных метаболитов. Диеногест обладает минимальным влиянием на ферменты печени (не угнетает активность ферментов цитохрома P_{450}) и высокой биодоступностью – 92-95%. Основными метаболитами дроспиренона в плазме крови являются кислотные формы дроспиренона и 4,5-дигидродроспиренон-3-сульфат. Оба метаболита формируются без участия ферментов цитохрома P_{450}. Дроспиренон также обладает высокой биодоступностью – 76-85% [9].

При болезнях желчного пузыря *комбинированные оральные контрацептивы* (КОК) не способствуют образованию камней, но могут ускорить этот процесс у предрасположенных к этому женщин. КОК снижают синтез желчных кислот и повышают коэффициент насыщенности желчи со снижением растворимости желчных кислот. Повышение риска для большинства женщин незначительно и проявляется в первые шесть месяцев приема КОК; изменения полностью обратимы при прекращении приема КОК. Наличие камней в желчном пузыре в анамнезе или в настоящем является относительным противопоказанием к применению КОК, при этом КОК могут быть назначены после холецистэктомии.

Гестагенные контрацептивы (мини-пили) незначительно влияют на обмен в печени. На сегодняшний день не существует доказательств того, что гестагенные контрацептивы вызывают заболевания печени и желчевыводящих путей. Однако нарушение печеночных функций может затруднить метаболизм оральных контрацептивов, содержащих только гестаген, хотя вряд ли клинически ухудшит течение заболевания.

Подобно эстрогенам, изменяется активность гестагенов при совместном назначении с антибиотиками, индукторами ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты в печени, и нестероидными противовоспалительными средствами.

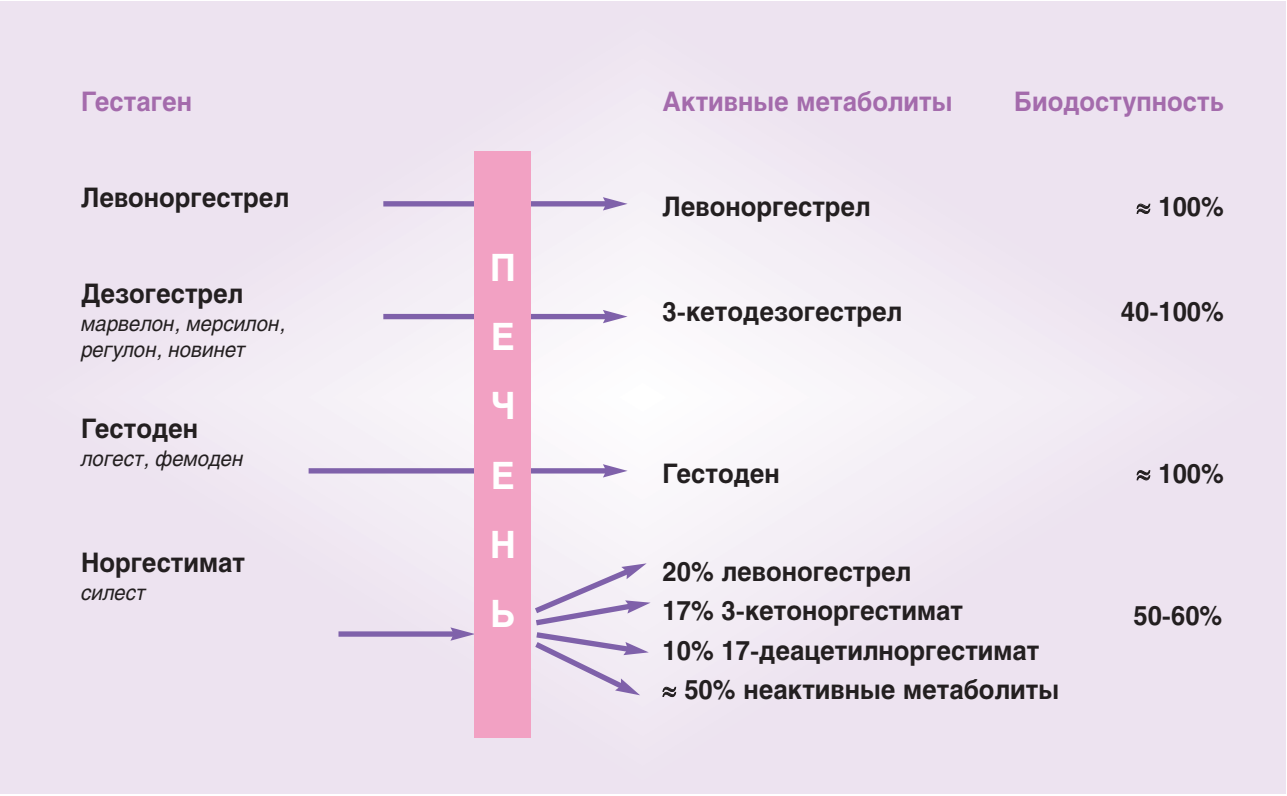


Рис. 4. Первичный метаболизм в печени и биодоступность некоторых синтетических гестагенов (Асецкая И.Л. и др., 2001)

Таким образом, нежелательные эффекты эстрогенов и гестагенов, направленные на гепатобилиарную систему, имеют определенные особенности [6]:

- большинство эстрогенов и гестагенов характеризуется высоким печеночным клиренсом, т.е. при пероральном применении они подвергаются активному метаболизму в печени и лишь затем поступают в систему кровообращения для реализации своей биологической активности;
- если не использовать пероральный путь введения, можно избежать эффекта «первичного прохождения через печень» и уменьшить гепатоцеллюлярное действие;
- пресистемная (печеночная) элиминация ведет к существенному уменьшению биодоступности эстрогенов и гестагенов;
- в системе печеночного метаболизма женских половых гормонов центральную роль играют изоферменты цитохрома P_{450};
- у женщин старших возрастных групп отмечается снижение печеночного клиренса, что для уменьшения гепатотоксичности гормонов требует либо применять низкодозированные препараты, либо использовать парентеральные (местные или трансдермальные) пути введения.

Пероральные эстрогены и гестагены противопоказаны при таких патологиях гепатобилиарной системы (Бороян Р.Г., 1999):

- острых (или обострении хронических) гепатите, холангите, холецистите;
- циррозе печени;
- желчнокаменной болезни;
- печеночной недостаточности;
- кистозной и опухолевой патологии печени;
- желтухе, генерализованном кожном зуде и кожных высыпаниях (в том числе при предшествующей беременности);
- семейных гипербилирубинемиях (синдромы Дубина-Джонсона и Ротора) [2].

Поэтому перед началом гормональной терапии обязателен скрининг состояния гепатобилиарной системы для выявления возможных противопоказаний к применению эстрогенов и прогестинов, а также необходим динамический контроль за состоянием печени в ходе гормональной терапии.

Наиболее типичные гепатопатические эффекты главным образом энтеральных форм эстрогенов и гестагенов ограничены риском развития холестаза (с повышением литогенности желчи и холелитиазом) и невоспалительного повреждения гепатоцитов.

Пути коррекции нежелательных эффектов гормональных препаратов на гепатобилиарную систему

Профилактика нежелательных эффектов гормональных препаратов на гепатобилиарную систему основана на выявлении противопоказаний к приему эстрогенов и прогестинов, лабораторно-инструментальном обследовании пациенток, сведении к минимуму назначаемых одновременно гепатотропных и

исключении гепатотоксических ксенобиотиков. При возможности выбора целесообразно преимущественно использовать парентеральные пути введения гормонов. Диетотерапия – стол № 5 по Певзнеру, подогретые минеральные воды с низкой минерализацией, другие немедикаментозные методы воздействия уменьшают неблагоприятное влияние гормональной терапии на гепатобилиарную систему. Включение моно- и комбинированных фитопрепаратов с желчегонной активностью (бессмертник, барбарис, артишок и др.), корректоров печеночного метаболизма (инозин, метионин, липоевая кислота и др.) также позволяет оптимизировать показатели гепатоцеллюлярных нежелательных эффектов эстрогенов и гестагенов [6].

Известно до 1000 препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам, обладающих отдельными свойствами патогенетической направленности для лечения патологии гепатобилиарной системы. Среди них выделяют гепатопротекторы – вещества, препятствующие повреждающему воздействию экзогенных или эндогенных факторов на печень, усиливающие ее функцию и способствующие репаративным процессам в гепатоцитах. Однако, несмотря на значительный регистр лекарственных средств, ни один из существующих ныне препаратов не может соответствовать критериям «идеального» гепатопротектора [5], которые были сформулированы R. Preisig:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первичного прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

Классификация гепатопротекторов (Дегтярева И.И. с изменениями, 2002) включает:

1. Препараты растительного происхождения биофлавоноидной структуры – препараты на основе расторопши пятнистой, артишока и комплексные средства (карсил, гепабене, хофитол, лив. 52 и др.).
2. Препараты эссенциальных фосфолипидов растительного и животного происхождения (эссенциале форте, липин и др.).
3. Препараты аминокислот – донаторы тиоловых соединений и препараты других аминокислот (метионин, цитраргинин, глутаргин и др.).
4. Препараты желчных кислот (урсохол, урсофальк и др.).
5. Синтетические средства (тиотриазолин, антраль и др.).
6. Экстракты печени (гепадиф).
7. Гомеопатические средства (галстена, хепель и др.).
8. Препараты разных групп (глутоксим, липоевая кислота, витамины и др.).
9. Препараты с опосредованным гепатопротекторным эффектом – лактулоза (дуфалак, нормазе и др.).

Лечебное действие многих растительных гепатопротекторов основано на восполнении дефицита антиоксидантных молекул в клетках печени, что делает последние более устойчивыми к повреждению. Как правило, растительные препараты также обладают дополнительными полезными эффектами – желчегонным, мочегонным и пр. [15]. В частности эффективными гепатопротекторами являются препараты растительного происхождения на основе артишока полевого (*Cynara Scolymus*), основными составными частями которого являются кофеоловая и хинная кислоты, флавоноиды, секвитерпенлактон. Содержащиеся в артишоке инулин, витамины (аскорбиновая кислота, каротин, тиамин, рибофлавин) и важные макро- и микроэлементы (железо, фосфор, марганец) способствуют нормализации обмена веществ в организме женщины.

К основным механизмам действия препаратов на основе артишока относятся:

- выраженное желчегонное действие за счет увеличения экскреции желчных кислот и желчи;
- гепатопротекторное действие за счет мембраностабилизирующего эффекта на гепатоциты;
- антитоксическое действие – выведение из организма токсинов (алкоголя, нитросоединений, алкалоидов, солей тяжелых металлов) за счет связывания с глюкуроновыми и сульфгруппами;
- гипоазотемическое действие – снижение уровня азотсодержащих веществ в крови, особенно мочевины, в меньшей степени креатинина за счет экскреции этих соединений из организма;
- антиоксидантное действие – уменьшение перекисного окисления липидов, как следствие снижения уровня малонового диальдегида, активации фермента супероксиддисмутазы, уменьшающего скорость образования свободных радикалов;
- липолитическое и гиполипидемическое действие – за счет сдерживания синтеза эндогенного холестерина, снижения уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности, кетоновых тел в процессе β-окисления липидов, активации триглицеридлипазы, повышения синтеза коэнзимов $НАДФ_2$;
- мягкое диуретическое действие – за счет увеличения вазодилатации почечных сосудов.

К противопоказаниям к применению препаратов артишока относятся желчнокаменная болезнь, непроходимость желчных путей и индивидуальная непереносимость препаратов [3].

Таким образом, окончательный выбор тактики и коррекции состояния гепатобилиарной системы в

ходе гормональной терапии (либо после нее) обязательно должен быть согласован с гастроэнтерологом или гепатологом. Учитывая, что метаболические превращения половых стероидов происходят в печени, для профилактики и устранения возможных побочных эффектов на гепатобилиарную систему при применении КОК и заместительной гормональной терапии необходимо курсовое применение гепатопротекторов. Вероятный риск гепатотоксичности, холестаза и других нежелательных эффектов эстрогенов и гестагенов не должен превышать ожидаемую пользу от гормональной терапии.

Литература

1. Асецкая И.Л. Роль гестагенов в клинико-фармакологических эффектах гормональных контрацептивов / И.Л. Асецкая, Ю.Б. Белоусов // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9. – № 3-4. – С. 129-131.
2. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов / Р.Г. Бороян. – М.: Мед. информ. агентство, 1999. – 224 с.
3. Дубоссарская З.М. Оптимизация заместительной гормональной терапии у больных с патологией гепатобилиарной системы / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 92-96.
4. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / В.Т. Ивашкин. – М.: Издат. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
5. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей / А.А. Ильченко. – М.: «Анахарсис», 2006. – 448 с.
6. Караченцев А.Н. Гепатобилиарная система как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов / А.Н. Караченцев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 6. – С. 20-25.
7. Колганова К.А. Применение гепатопротекторов в клинической практике / К.А. Колганова // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. – № 1. – С. 26-29.
8. Кольман Я. Наглядная биохимия: Пер. с нем. / Я. Кольман, К.-Г. Рем. – М.: Мир, 2000. – 469 с.
9. Кузнецова И.В. Заместительная гормональная терапия. Влияние препаратов половых стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен / И.В. Кузнецова // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7. – № 9. – С. 15-16.
10. Межевитинова Е.А. Прогестагены в контрацепции / Е.А. Межевитинова // Гинекология. – 2001. – Т. 3. – № 2. – С. 12-13.
11. Примак А.В. Метаболизм эстрогенов у женщин (общие представления и клиническая практика) / А.В. Примак // Эстетическая медицина. – 2006. – Т. V. – № 2. – С. 208-214.
12. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки), часть 1 / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – Киев, 2003. – 300 с.
13. Татарчук Т.Ф. Функциональные заболевания печени в практике гинеколога / Т.Ф. Татарчук, Т.В. Шевчук // Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27). – С. 250-260.
14. Теория и практика гинекологической эндокринологии / Под ред. профессора Дубоссарской З.М. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2005. – 412 с.
15. Шульпекова Ю.О. Препараты растительного происхождения в лечении заболеваний печени / Ю.О. Шульпекова // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – № 4. – С. 337-340.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): учебно-методическое пособие.

Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А.
Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.

В учебно-методическом пособии отражены современные достижения отечественной и мировой репродуктивной эндокринологии. Рассмотрены основные вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения заболеваний женских половых органов в возрастном аспекте. Большое внимание уделено эндокринологии первого триместра беременности, вопросам иммунологии репродукции, пролиферативным заболеваниям гениталий, гиперандрогении и ожирению у женщин, синдрому хронической тазовой боли и другим актуальным проблемам в акушерстве и гинекологии.

Приглашаем врачей к дискуссии. Обращаться по телефонам: (80562) 685262; 685307 или e-mail: yulianna_dnepr@mail.ru

Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности

Объединенная исследовательская группа Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study (HAPO)

Сегодня дискутабельным является вопрос: связана ли гипергликемия беременных с развитием неблагоприятных исходов беременности в меньшей степени, чем сахарный диабет (СД)?

Находящимся на сроках беременности 24-32 нед 25 505 женщинам в 15 центрах 9 стран был проведен пероральный глюкозотолерантный тест с 75-граммовой нагрузкой глюкозы. Средний уровень глюкозы в плазме крови натощак составлял 5,8 ммоль/л, а менее чем через 2 ч после теста – в пределах 11,1 ммоль/л. Основными неблагоприятными исходами были: увеличение веса плода >90-го перцентиля для измеряемого гестационного срока, необходимость проведения кесарева сечения, клинически диагностированная неонатальная гипогликемия и повышение уровня сывороточного С-белка в пуповинной крови >90-го перцентиля. Вторичными осложнениями являлись: преждевременные роды (до 37 нед), родовая травма с повреждением плечевого сплетения, интенсивное ведение неонатального периода, гипербилирубинемия и преэклампсия.

Для 23 316 участниц HAPO-исследования были математически установлены коэффициенты вероятности развития основных и второстепенных неблагоприятных исходов, связанных с увеличением уровня глюкозы в плазме крови, измеренного натощак, (0,4 ммоль/л); повышением уровня глюкозы в часовой пробе (1,7 ммоль/л); повышением уровня глюкозы через 2 ч после теста (1,3 ммоль/л). Для прогнозирования вероятности увеличения массы плода >90-го перцентиля средний коэффициент вероятности составил 1,38 (доверительный интервал [ДИ] – 1,32-1,44; доверительная вероятность [ДВ] – 0,95), 1,46 (1,39-1,53) и 1,38 (1,32-1,44) соответственно; прогноз вероятности увеличения уровня сывороточного С-пептида в пуповинной крови >90-го перцентиля – 1,55 (ДВ – 0,95, 1,47-1,64), 1,46 (1,38-1,54) и 1,37 (1,3-1,44); прогноз вероятности проведения кесарева сечения – 1,11 (ДВ – 0,95, 1,06-1,15), 1,1 (1,06-1,15) и 1,08 (1,03-1,12); прогноз вероятности развития неонатальной гипогликемии – 1,08 (ДВ – 0,95, 0,98-1,19), 1,13 (1,03-1,26) и 1,1 (1-1,12) соответственно. Были найдены скрытые пороги, указывающие на увеличение риска развития того или иного осложнения. Определена также связь повышения случайного, 1- и 2-часового уровней глюкозы с развитием второстепенных исходов, хотя коэффициенты вероятности были менее значительны, чем для основных исходов.

Наши результаты показали наличие четкой связи между повышением уровня глюкозы в плазме крови матери (не превышающие при этом уровня, наблюдающегося при сформированном диабете) с увеличением веса плода и повышением уровня сывороточного С-пептида в пуповинной крови.

СД беременных, определяемый как «нарушение толерантности к глюкозе, возникшее или впервые выявленное в период беременности» [1, 2], является объектом горячей дискуссии. Критерии диагностики данной патологии были определены более 40 лет назад [3] и используются в настоящее время в минимально модифицированном виде. Эти критерии служат не для прогнозирования риска развития первичных и вторичных осложнений беременности, а скорее для выявления женщин, у которых вероятен риск развития СД после беременности [3, 4], а также для скринингового отбора в общей популяции.

Сформировавшийся СД в течение беременности приводит к значительному повышению риска развития неблагоприятных исходов. Существуют некоторые данные, говорящие о том, что применяемые диагностические критерии гестационного СД [1] являются слишком ограниченными, а снижение толерантности к глюкозе также повышает риск развития осложнений [6-11]. Степень вероятности развития осложнений, вызванных гипергликемией при нарушении толерантности к глюкозе, является менее значительной, чем при сформированном СД, и не может считаться надежной для отнесения этой патологии в разряд причин неблагоприятных исходов беременности. Во-первых, не существует унифицированных международных стандартов для диагностики СД беременных. Во-вторых, остается неясным вопрос наличия связи между развитием характерных осложнений при СД беременных и сопутствующими анамнестическими особенностями (в т.ч. повышенным весом, поздним материнским возрастом, наличием сопутствующих заболеваний) [12-15].

Мы провели исследование HAPO и прояснили взгляд на риски, связанные с неблагоприятными исходами беременности, вызванными развитием нарушения толерантности к глюкозе.

Методы исследования

Протокол был одобрен при рассмотрении на коллегии центров, принимающих участие в исследовании. Все женщины дали расписку о согласии в исследовании. Методики исследования были предварительно обнародованы. Ниже дан сжатый отчет о полученных результатах.

Беременные были зачислены в группу HAPO-исследования при условии, если у них отсутствовал один и более из следующих исключающих факторов [16]:

- возраст моложе 18 лет;
- планирование родов в центре, не входящем в HAPO-группу;
- неточная дата последней менструации и отсутствие ультрасонографически определенного гестационного возраста в период между 6-й и 24-й неделей;
- невозможность проведения перорального глюкозотолерантного теста в пределах 32-й недели гестации;
- многократная беременность;
- стимуляция овуляции путем введения гонадотропина или искусственное оплодотворение;
- прохождение перорального глюкозотолерантного тестирования до начала данного исследования или установленный СД до текущей беременности и требующий медикаментозного лечения;
- параллельное участие в других видах исследования, которые могут навредить HAPO-исследованию;
- ВИЧ-инфекция или наличие вирусов гепатита В или С;
- участие в HAPO-исследовании раньше;
- языковой барьер и невозможность общаться без переводчика с исследователями.

Если измерения уровней глюкозы были сделаны без соблюдения протокола HAPO-исследования после регистрации, такие пациентки исключались из группы.

Гестационный возраст и предполагаемую дату родов устанавливали, исходя из даты последней менструации, если она была точно известна. В противном случае предполагаемую дату родов устанавливали с помощью ультрасонографии, выполненной между 6-й и 24-й неделей гестации. Конец ожидания даты родов также определяли с помощью УЗИ в случае, если гестационный возраст, рассчитанный от даты последней менструации, отличался от установленного на УЗИ между 6-й и 13-й неделей более чем на 5 дней; или более чем на 10 дней, если УЗИ проводили в период с 14-й по 24-ю неделю.

Пероральный глюкозотолерантный тест

Участницы подверглись проведению стандартного перорального глюкозотолерантного теста с использованием 75 г дозы глюкозы в период с 24-й по 32-ю неделю гестации (прицельное время тестирования 28 нед). Непосредственно перед проведением теста измеряли рост, вес и артериальное давление (АД) пациенток. Были собраны анамнестические данные относительно курения, употребления алкоголя, заболеваемости СД и гипертензией в семье, а также демографические характеристики путем использования стандартизированных опросников. Расовая и этническая принадлежность была указана со слов исследуемых. В период между 34-й и 37-й неделей был взят образец крови для определения случайного уровня глюкозы с целью безопасности при идентификации гипергликемии выше установленного порога.

Анализ глюкозы

Уровень глюкозы в плазме крови измеряли в лабораториях центров с помощью энзиматических методик с экстенсивным качественным контролем, как описано выше [17]. Во избежание путаницы в анализе данных кратное количество тестовых образцов было обработано в центральной лаборатории HAPO-группы, и в этом отчете представлены результаты проведенного анализа.

Условия рассекречивания данных, полученных при проведении теста

Образцы крови, взятой натощак и через 2 ч после проведения перорального глюкозотолерантного тестирования, были собраны с целью определения случайного уровня глюкозы в крови и проанализированы в лабораториях центров. Данные были рассекречены в тех случаях, если 2-часовой уровень глюкозы соответствовал уровню, характерному для СД (т.е. выше 11,1 ммоль/л), или исходя из этических принципов и позиций безопасности в случаях, если уровень глюкозы, взятой натощак, превышал 8,9 ммоль/л или более, а также если все измеряемые уровни превышали порог в 2,5 ммоль/л. При всех остальных условиях ни пациентки, ни сотрудники HAPO-исследования (кроме персонала лабораторий) не знали значений измеряемых уровней глюкозы. Только женщины, чьи данные были засекречены и проведение теста которым было сделано в рамках HAPO-исследования, включались в наш анализ.

Уровни глюкозы пуповинной крови и сывороточного С-протеина

Образцы пуповинной крови были собраны во время родов с целью измерения сывороточного С-протеина и уровня глюкозы в плазме. Анализ проводили в центральной лаборатории с использованием иммунопроб (AutoDELFIA, PerkinElmer) для выявления С-протеина и химического анализатора (Vitros 750, Ortho-Clinical Diagnostics) для количественного анализа глюкозы [17]. По причине выявления гемолитических изменений почти в 15% проб после сепарации сыворотки и плазмы, которые вызывают деградацию инсулина и при этом не влияют на уровень С-протеина [17], а также по причине того, что С-протеин и инсулин секретируются в равномолярных количествах, мы предпочли определение уровня С-протеина в качестве показателя функционального состояния β-клеток плода.

Пренатальный, интранатальный и неонатальный уход

Пренатальный уход, ведение родов и ведение неонатального периода проводились согласно стандартной практике, принятой в каждом центре. Ведение родов при их преждевременном начале вне центра и процедура стандартного кесарева родовспоможения выполнялись с учетом возраста женщины и гестационного срока. Медицинские протоколы содержали информацию о течении пренатального периода, 1-го и 3-го периодов родов и о состоянии новорожденного.

Исходы

Основные и вторичные исходы беременности

Выделено четыре основных неблагоприятных исхода:

- вес плода >90-го перцентиля для измеряемого гестационного возраста;
- необходимость проведения кесарева сечения;
- неонатальная гипогликемия;
- повышение уровня сывороточного С-протеина в пуповинной крови >90-го перцентиля (фетальная гиперинсулинемия).

Вторичные осложнения:

- преждевременные роды (до 37 нед гестации);
- родовая травма с повреждением плечевого сплетения;
- необходимость интенсивного ведения неонатального периода;
- гипербилирубинемия и преэклампсия.

Возможные серьезные неблагоприятные исходы

При прогнозировании вероятности развития грубых нарушений состояния плода (в т.ч. гибель, родовая травма с повреждением плечевого сплетения, крупная мальформация) проводили сбор дополнительной информации. Эти данные были предоставлены тем, кто не подозревал о материнском гликемическом статусе, но такие случаи так или иначе были учтены.

Случаи перинатальной смерти были классифицированы в соответствии с Australian and New Zealand Antecedent Classification of Perinatal Mortality [18], крупные мальформации – в соответствии с кодами International Classification of Diseases 10-й редакции [19].

Статистический анализ

Были определены средние и стандартные отклонения переменных величин, значения и процент абсолютных величин. Использовался метод дисперсионного анализа Пирсона. Для определения наличия связи гликемии с основными осложнениями каждое измерение уровня глюкозы было рассмотрено как абсолютная и переменная величины в корреляционно-регрессионном анализе. Для анализа связей уровней глюкозы с развитием вторичных осложнений были использованы только переменные величины. Для анализа абсолютных значений каждый показатель гликемии был разделен по семи категориям, которые вмещали данные женщин, имеющих приблизительно одинаковые показатели измеренных 1- и 2-часовых уровней глюкозы в каждой категории подобно тому, как было сделано для данных, полученных при измерении натощак. Категории для уровней глюкозы, измеренной натощак, были впервые представлены в протоколе HAPO-исследования: ≤5,6 ммоль/л, 5,3-5,5; 5-5,2; 4,8-4,9 и <4,8 ммоль/л. В дальнейшем последняя категория (<4,8 ммоль/л) была также подразделена на следующие: <4,2 ммоль/л, 4,2-4,4; 4,5-4,7 ммоль/л. К верхней категории и к верхней подкатегории были отнесены соответственно 1 и 3% участниц.

Для анализа переменных величин был рассчитан коэффициент вероятности для повышения уровня глюкозы, измеренной натощак, через 1 и 2 ч после проведения глюкозотолерантного теста. Значение коэффициента вероятности для каждого осложнения имело линейную связь с уровнем глюкозы; также мы применили квадрат числа уровня глюкозы для каждого осложнения для обнаружения каких-либо значимых квадратичных связей. Для каждого осложнения были использованы две корреляционные модели.

Модель I характеризовала отклонения от средних и переменные величины, использованные в оценке превышения 90-го перцентиля при установлении веса плода в измеряемый гестационный период (пол плода, расовая и этническая группы, центр исследования). Модель II включала роль комплексных сопутствующих анамнестических особенностей, в т.ч. возраст участницы, индекс массы тела (ИМТ), курение, употребление алкоголя, наличие или отсутствие больных СД в семье, гестационный возраст при проведении перорального глюкозотолерантного теста, пол младенца, способность к деторождению (0, 1 или ≥2), хроническую артериальную гипертензию (ХАГ) и факт наличия или отсутствия госпитализации до родов (кроме преэклампсии), наличие или отсутствие в семье гипертензии и инфекции мочевыводящих путей у женщины (только для анализа преэклампсии). Рост также был включен как потенциальная сопутствующая особенность на основе найденной его связи с таким осложнением, как увеличение веса плода >90-го перцентиля. Вместе с тем два сопутствующих фактора (инфекция мочевыводящих путей и смерть плода в анамнезе) были исключены из анализа первичных и вторичных осложнений, поскольку не было найдено связи ни с одним из первичных осложнений или влияния на связь с ними. Квадрат значения возраста, ИМТ и хроническая ХАГ были рассмотрены в качестве сопутствующих анамнестических факторов для включения в модель II, когда использовались только средние величины. Эти переменные были включены при наличии их достоверной значимости.

В последующем анализе мы попытались выявить взаимодействие каждого измерения уровня глюкозы со средней в модели I и II (кроме рассмотрения осложнений клинической неонатальной гипогликемии и родовой травмы с повреждением плечевого сплетения по причине небольшого количества случаев в некоторых центрах). Мы также протестировали взаимодействие каждого измерения уровня глюкозы с ИМТ,

возрастом и ХАГ в модели II. При значениях коэффициента p<0,001 были обсуждены индикаторы статистической вероятности квадратичных значений для глюкозы, возраста, ИМТ и ХАГ, а также взаимосвязи данных с каждым из отклонений, кроме неонатальной гипогликемии и родовой травмы с повреждением плечевого сплетения с показателем p<0,05 по причине малого количества детей с данными осложнениями.

Результаты исследования

Из 53 295 женщин, включенных в HAPO-исследование, 28 562 (53,6%) согласились принять в нем участие в период с июля 2000 по апрель 2006 г. Средний возраст женщин – 29 лет. 25 505 участниц прошли всю процедуру перорального глюкозотолерантного теста: 746 (2,9%) были исключены из исследования по причине раскрытия их результатов; 1412 (5,5%) – по причине прохождения в прошлом глюкозотолерантного теста или рождения ребенка не в рамках протокола HAPO-исследования и 31 (0,1%) – по причине отсутствия ключевых данных или позднего гестационного возраста (более 44 нед); данные оставшихся 23 316 беременных были доступны для анализа. Дополнительно были собраны сведения о расовой принадлежности: 48,3% женщин относились к европеоидной расе, 11,6% к негроидной, 8,5% – к индусам, 29% – к азиатам и 2,6% – к другим расовым и этническим группам.

Характеристика матерей, младенцев и осложнений беременности представлена в таблице 1. Средний уровень глюкозы, измеренный натощак, в 1- и 2-часовой пробах – 4,5 ммоль/л, 7,4 и 6,2 ммоль/л соответственно. Индекс корреляции между данными измерениями составил: 0,38 для измерения натощак и через 1 ч; 0,3 – для измерения натощак и через 2 ч после теста; 0,68 – для 1- и 2-часовой проб (p<0,001 для всех пар). Наблюдалось два случая смерти женщин (по причине легочной эмболии и респираторной недостаточности вследствие пневмонии соответственно), 14 случаев эклампсии, 321 случай крупной мальформации у новорожденных, 130 случаев перинатальной гибели (89 плодов и 41 младенец).

Гликемия и исходы беременности

Частота каждого осложнения беременности по 7 категориям показана на рисунке. Повышение уровня глюкозы в плазме крови матери влечет за собой увеличение частоты каждого из рассмотренных осложнений, при этом в меньшей степени такая зависимость наблюдалась для неонатальной гипогликемии. Например, для уровня глюкозы, измеренной натощак, частота увеличения массы тела плода >90-го перцентиля в высшей и низшей категориях была 5,3 и 26,3% соответственно; 13,3 и 27,5% – частота кесарева сечения; 2,1 и 4,6% – частота неонатальной гипогликемии; 3,7 и 32,4% – частота увеличения сывороточного С-протеина в пуповинной крови в названных категориях.

В таблице 2. показана связь уровня глюкозы матери с каждым из основных исходов, включая коэффициент вероятности и ДВ – 0,95 для каждой категории. Была установлена выраженная связь с формированием большого веса плода, увеличивающаяся с повышением гликемической категории. Колебание медианы между верхней и нижней категориями для уровня глюкозы, измеренного натощак, в 1- и 2-часовой пробах было от 242 до 305 г, когда определялась связь абсолютных величин с влиянием сочетанных сопутствующих анамнестических особенностей. Коэффициент вероятности проведения кесарева сечения повышался в категориях материнской гликемии и составил 1,86 в высшей категории уровня 1-часовой пробы; коэффициент вероятности в высшей категории 2-часового уровня глюкозы был близок к 1. Коэффициент вероятности развития неонатальной гипогликемии был существенно снижен, и ни одно его значение в верхних гликемических категориях не было значительно удалено от 1. После определения влияния сочетанных сопутствующих факторов было установлено усиление связи между уровнем сывороточного С-протеина в пуповинной крови, превышающим 90-й перцентиль, и материнской гликемией с увеличением категории; коэффициент вероятности был 7,65 (ДВ – 0,95; 5,17-11,32) в высшей категории для уровня глюкозы, измеренной натощак.

Результаты анализа уровней глюкозы при оценке связей их переменных величин в модели II с первичными и вторичными осложнениями показаны в таблице 3. Коэффициент вероятности развития первичных осложнений при повышении уровня глюкозы был наиболее высоким для формирования большой массы тела плода (1,38-1,55). Связь таких исходов, как кесарево сечение и неонатальная гипогликемия, с повышенным уровнем глюкозы была слабее, а связь неонатальной гипогликемии с уровнем глюкозы, измеренным натощак и в 2-часовой пробе, была незначительной.

12 из 15 анализов вторичных осложнений показали значительные позитивные связи с материнской гликемией при влиянии сопутствующих особенностей анамнеза. Наиболее выраженная связь была установлена с преэклампсией, для которой коэффициент вероятности в каждой из тестовых проб распределялся в пределах от 1,21 до 1,28; показатель для родовой травмы с повреждением плечевого сплетения составлял около 1,2. Преждевременные роды, интенсивное ведение неонатального периода и гипербилирубинемия имели значительную связь с уровнями 1- и 2-часовой проб.

Наличие значимой квадратичной (нелинейной) связи было установлено для уровня глюкозы, измеренной натощак, и клинической неонатальной гипогликемии (p=0,01). Из 147 проанализированных связей 7 были достоверно значимыми: показатели уровня пробы глюкозы натощак в средней области с проведением кесарева сечения в обеих математических моделях (p<0,001); связь возраста со всеми пробами

Таблица 1. Характеристика участниц исследования, новорожденных и частота осложнений[1]

Характеристика/исход	Количество участниц (%)	Средняя ± стандартное отклонение	Распределение средних по центрам исследования
Характеристика беременных			
Возраст, лет	23 316 (100)	29,2±5,8	25,4-33,6
ИМТ	23 316 (100)	27,7±5,1	24,4-29,9
Среднее АД, мм рт. ст.	23 316 (100)	80,9±8,3	75,9-84,1
Глюкоза плазмы крови, мг/дл:			
• натощак	23 316 (100)	80,9±6,9	78,2-83,7
• через 1 ч	23 316 (100)	134,1±30,9	119,5-148,2
• через 2 ч	23 316 (100)	111±23,5	99,6-120,9
Время проведения перорального глюкозотолерантного теста, нед	23 316 (100)	27,8±1,8	25,9-29,5
Курение во время беременности	1581 (6,8)		0,2-23,7
Прием алкоголя во время беременности	1612 (6,9)		0,1-26,5
Наличие диабета у родственников	5282 (22,7)		12,1-37,7
Зарегистрированные предыдущие беременности (разрешившиеся ≥20 нед)	12 233 (52,5)		34,8-68,9
Инфекция мочевыводящих путей в период беременности	1655 (7,1)		0,4-22,5
Госпитализация до родов	3271 (14)		2,3-33,2
Характеристика новорожденных			
Гестационный возраст на момент рождения, нед	23 316 (100)	39,4±1,7	38,7-39,9
Вес при рождении, г	23 217	3292±529	3109-3526
Сывороточный С-пептид в пуповинной крови, μг/л	19 885 (85,3)	1±0,6	0,9-1,2
Глюкоза в плазме пуповинной крови, мг/дл	19 859 (85,2)	81,5±19,6	74,2-90,4
Мужской пол	12 003 (51,5)		49,3-54
Акушерские исходы			
Кесарево сечение:			
• первичное	3731 (16)		8,6-23,5
• повторное	1792 (7,7)		3,3-11,8
Гипертензия [2]:			
• ХАГ	582 (2,5)		0,5-9,4
• гестационная гипертензия	1370 (5,9)		0,7-17,7
• преэклампсия	1116 (4,8)		1,4-11,4
Осложнения у новорожденных			
Вес при рождении >90-го перцентиля [3]	2221 (9,5)		9-9,9
Клиническая неонатальная гипогликемия [4]	480 (2,1)		0,3-6,4
Уровень сывороточного С-протеина в пуповинной крови >90-го перцентиля [5]	1,671 (8,4)		5,9-15,1
Преждевременные роды (до 37 нед)	1608 (6,9)		3,9-9,1
Родовая травма с повреждением плечевого сплетения	311 (1,3)		0,1-3,4
Интенсивное ведение неонатального периода [6]	1855 (8)		3-28,8
Гипербилирубинемия [7]	1930 (8,3)		3-25,4

[1] ИМТ (вес в килограммах, разделенный на квадрат роста в метрах), среднее АД и уровни глюкозы были учтены при проведении перорального глюкозотолерантного теста. Пересчет показателей глюкозы в ммоль/л проводился путем умножения на 0,05551.

[2] ХАГ оценивали в случае ее обнаружения до 20 нед гестации и не переходящей в преэклампсию. Гипертензии, установленные после 20 нед гестации, были разделены на категории в соответствии с International Society of Hypertension guidelines. Преэклампсию диагностировали при систолическом АД крови от 140 мм рт. ст. и выше или при

диастолическом АД 90 мм рт. ст. и выше при нескольких измерениях с разницей минимум в 6 ч и протеинурией от одного плюса или более или в случае повышения уровня протеинов в моче до 300 мг и более в течение суток. Если повышение системного давления не сопровождалось протеинурией, гипертензия была классифицирована как гестационная.

[3] Для веса плода >90-го перцентиля. 90-е перцентили для гестационного возраста (только для 30-44 нед) были распределены с использованием квантификационной регрессии для каждой из восьми групп новорожденных, с учетом пола младенца, расовой и этнической группы, а также принимая во внимание гестационный возраст, области средней и количество предыдущих беременностей (0; 1 или ≥2). Новорожденные были обследованы на предмет увеличенной массы тела >90-го перцентиля, если вес при рождении был значительно выше, чем вычисленный 90-й перцентиль для пола ребенка, гестационного возраста, расовой или этнической группы, области средней и материнского уровня фертильности. Оценка веса при рождении была возможна у 23 217 новорожденных.

[4] Клиническая неонатальная гипогликемия была констатирована при наличии записи о неонатальной гипогликемии в медицинской карте и наблюдающихся симптомах, или факт лечения инфузией глюкозы, или установленный уровень глюкозы 1,07 ммоль/л и меньше в первые 24 ч после рождения, а также 2,5 ммоль/л и меньше после первых суток.

[5] Уровень сывороточного С-пептида в пуповинной крови >90-го перцентиля был вычислен у 19 885 новорожденных.

[6] Ведение неонатального периода рассматривалось как интенсивное в случае, если усиленное наблюдение было необходимо в течение более 24 ч, а также в случае смерти младенца или переводе его в другой госпиталь. Данные не рассматривались при развитии вероятного или явного сепсиса, обсервации или проблем с кормлением.

[7] Гипербилирубинемия рассматривалась при проведении фототерапии после рождения; по меньшей мере, один лабораторный отчет содержал данные об уровне билирубина 342 ммоль/л или более.

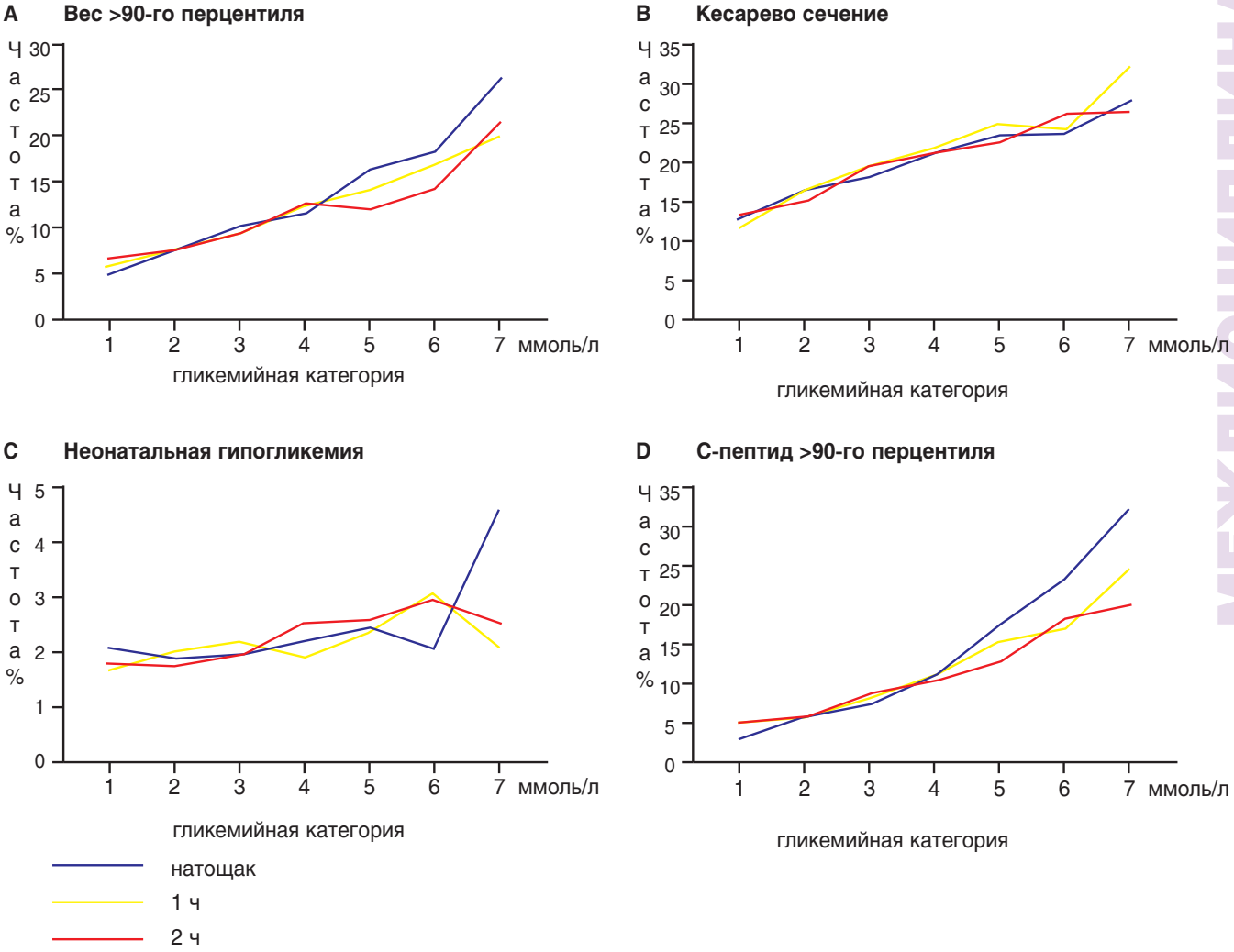


Рисунок. Частота основных исходов в категориях величин уровня глюкозы

Категории уровня глюкозы распределились следующим образом. Уровень глюкозы натощак: первая категория – <4,2 ммоль/л; вторая – 4,2-4,4; третья – 4,5-4,7; четвертая – 4,8-4,9; пятая – 5-5,2; шестая – 5,3-5,5; седьмая – ≥5,6 ммоль/л.

Уровень 1-часовой пробы: первая категория – ≤5,8 ммоль/л; вторая – 5,9-7,3; третья – 7,4-8,6; четвертая – 8,7-9,5; пятая – 9,6-10,7; шестая – 10,8-11,7; седьмая – ≥11,8 ммоль/л.

Уровень 2-часовой пробы: первая категория – ≤5 ммоль/л; вторая – 5,1-6; третья – 6,1-6,9; четвертая – 7-7,7; пятая – 7,8-8,7; шестая – 8,8-9,8; седьмая – ≥9,9 ммоль/л.

Таблица 2. Распределение коэффициента вероятности связи между категориями уровней глюкозы и основными исходами[1]

Гликемические категории[2]	Уровни глюкозы в плазме крови					
	Натощак		1-часовая проба		2-часовая проба	
	Абс. кол-во (с осложнениями)	Коэффициент вероятности (ДВ – 0,95)	Абс. кол-во (с осложнениями)	Коэффициент вероятности (ДВ – 0,95)	Абс. кол-во (с осложнениями)	Коэффициент вероятности (ДВ – 0,95)
Вес при рождении >90-го перцентиля						
1-я	4035 (213)	1	4177 (268)	1	4264 (297)	1
2-я	7505 (572)	1,37 (1,16-1,62)	7524 (584)	1,21 (1,04-1,41)	7422 (587)	1,11 (0,96-1,3)
3-я	6168 (622)	1,72 (1,46-2,03)	6003 (593)	1,65 (1,41-1,93)	5865 (580)	1,51 (1,30-1,75)
4-я	2741 (323)	1,95 (1,62-2,35)	2768 (352)	2,27 (1,91-2,71)	3024 (396)	2,15 (1,82-2,54)
5-я	1883 (310)	2,73 (2,25-3,31)	1858 (264)	2,66 (2,19-3,21)	1720 (210)	2,10 (1,73-2,56)
6-я	672 (124)	3,00 (2,34-3,86)	645 (111)	3,50 (2,72-4,50)	690 (101)	2,68 (2,08-3,45)
7-я	217 (57)	5,01 (3,54-7,09)	242 (49)	4,49 (3,16-6,39)	232 (50)	4,046 (3,15-6,33)
Впервые проведенное кесарево сечение[3]						
1-я	3721 (495)	1	3826 (458)	1	3903 (535)	1
2-я	6806 (1151)	1,19 (1,06-1,34)	6792 (1113)	1,21 (1,07-1,36)	6664 (1032)	0,97 (0,86-1,09)
3-я	5483 (1014)	1,21 (1,07-1,37)	5311 (1032)	1,26 (1,11-1,42)	5201 (1017)	1,11 (0,99-1,26)
4-я	2378 (506)	1,33 (1,15-1,54)	2425 (522)	1,31 (1,13-1,52)	2650 (583)	1,15 (1,00-1,32)
5-я	1601 (380)	1,44 (1,23-1,69)	1623 (407)	1,48 (1,26-1,74)	1506 (350)	1,17 (0,99-1,37)
6-я	560 (134)	1,39 (1,11-1,75)	547 (132)	1,30 (1,04-1,64)	615 (162)	1,32 (1,08-1,63)
7-я	183 (51)	1,60 (1,12-2,27)	208 (67)	1,86 (1,35-2,57)	193 (52)	1,28 (0,91-1,81)
Клиническая неонатальная гипогликемия						
1-я	4043 (83)	1	4183 (72)	1	4266 (78)	1
2-я	7503 (1,44)	0,91 (0,69-1,21)	7523 (153)	1,12 (0,84-1,49)	7421 (134)	0,87 (0,66-1,17)
3-я	6164 (122)	0,92 (0,68-1,23)	6003 (131)	1,24 (0,92-1,68)	5868 (117)	0,96 (0,71-1,3)
4-я	2744 (59)	1,00 (0,70-1,43)	2772 (54)	1,11 (0,77-1,62)	3027 (80)	1,23 (0,88-1,71)
5-я	1884 (48)	1,19 (0,81-1,75)	1860 (45)	1,48 (0,99-2,22)	1720 (44)	1,13 (0,76-1,68)
6-я	672 (14)	1,01 (0,55-1,84)	643 (20)	2,17 (1,28-3,69)	693 (21)	1,36 (0,81-2,28)
7-я	217 (10)	1,98 (0,97-4,05)	243 (5)	1,29 (0,51-3,31)	232 (6)	1,12 (0,47-2,67)
Уровень сывороточного С-протеина >90-го перцентиля						
1-я	3546 (131)	1	3593 (176)	1	3599 (193)	1
2-я	6453 (378)	1,41 (1,15-1,74)	6372 (366)	1,07 (0,88-1,29)	6353 (401)	1,06 (0,88-1,27)
3-я	5255 (429)	1,75 (1,42-2,15)	5132 (458)	1,62 (1,34-1,95)	5039 (440)	1,44 (1,2-1,73)
4-я	2308 (266)	2,36 (1,88-2,97)	2424 (274)	1,95 (1,58-2,41)	2609 (286)	1,72 (1,4-2,11)
5-я	1592 (181)	3,62 (2,87-4,58)	1607 (251)	2,76 (2,21-3,43)	1495 (202)	2,21 (1,77-2,76)
6-я	561 (131)	4,46 (3,36-5,93)	549 (95)	2,91 (2,18-3,89)	596 (109)	2,86 (2,18-3,77)
7-я	170 (55)	7,65 (5,17-11,32)	208 (51)	4,65 (3,19-6,79)	194 (40)	3,48 (2,33-5,21)

[1] Связи были рассчитаны для следующих переменных: область средней переменной, возраст, ИМТ, рост, статус курильщика, употребление алкоголя, наличие или отсутствие болеющих СД в семье, гестационный возраст во время проведения перорального глюкозотолерантного теста, пол младенца, наличие или отсутствие госпитализации до родов, среднее АД (во всех моделях), предыдущие беременности (0; 1 или ≥2; не включались исходы путем кесарева сечения), уровень глюкозы в плазме пуповинной крови (только для уровня сывороточного С-пептида >90-го перцентиля).

[2] Гликемические категории были сформированы следующим образом.
Уровень глюкозы натощак: первая категория – <4,2 ммоль/л; вторая – 4,2-4,4; третья – 4,5-4,7; четвертая – 4,8-4,9; пятая – 5-5,2; шестая – 5,3-5,5; седьмая – ≥5,6 ммоль/л.
Уровень 1-часовой пробы: первая категория – ≤5,8 ммоль/л; вторая – 5,9-7,3; третья – 7,4-8,6; четвертая – 8,7-9,5; пятая – 9,6-10,7; шестая – 10,8-11,7; седьмая – ≥11,8 ммоль/л.
Уровень 2-часовой пробы: первая категория – ≤5 ммоль/л; вторая – 5,1-6; третья – 6,1-6,9; четвертая – 7-7,7; пятая – 7,8-8,7; шестая – 8,8-9,8; седьмая – ≥9,9 ммоль/л.

[3] Данные женщин, которым раньше проводилось кесарево сечение, были исключены.

Таблица 3. Коэффициент вероятности развития основных и вторичных осложнений при повышенном уровне глюкозы матери[1]

Осложнение	Уровень глюкозы в плазме крови		
	Натощак	1-часовая проба	2-часовая проба
	Коэффициент вероятности (ДВ – 0,95)		
Основные осложнения			
Вес при рождении >90-го перцентиля	1,38 (1,32-1,44)	1,46 (1,39-1,53)	1,38 (1,32-1,44)
Необходимость проведения кесарева сечения[2]	1,11 (1,06-1,15)	1,10 (1,06-1,15)	1,08 (1,03-1,12)
Клиническая неонатальная гипогликемия	1,08 (0,98-1,19)[3]	1,13 (1,03-1,26)	1,10 (1-1,12)
Уровень сывороточного С-протеина в пуповинной крови >90-го перцентиля	1,55 (1,47-1,64)	1,46 (1,38-1,54)	1,37 (1,30-1,44)
Вторичные осложнения			
Преждевременные роды (до 37 нед)	1,05 (0,99-1,11)	1,18 (1,12-1,25)	1,16 (1,10-1,23)
Родовая травма с повреждением плечевого сплетения	1,18 (1,04-1,33)	1,23 (1,09-1,38)	1,22 (1,09-1,37)
Интенсивное ведение неонатального периода	0,99 (0,94-1,05)	1,07 (1,02-1,13)	1,09 (1,03-1,14)
Гипербилирубинемия	1 (0,95-1,05)	1,11 (1,05-1,17)	1,08 (1,02-1,13)
Преэклампсия	1,21 (1,13-1,29)	1,28 (1,20-1,37)	1,28 (1,20-1,37)

[1] Коэффициент вероятности был выше 0,4 ммоль/л для уровня глюкозы, измеренного натощак, 1,7 ммоль/л – для 1-часового уровня и 1,3 ммоль/л – для 2-часового уровня. Модель для преэклампсии не учитывала госпитализацию и среднее АД, а наличие или отсутствие страдающих артериальной гипертензией родственников и наличие инфекции мочевыводящих путей во время беременности были учтены только для прогнозирования эклампсии. В таблице 2 представлены другие детали относительно учета факторов для каждой модели.

[2] Данные женщин, имеющих в анамнезе кесарево сечение, не включались.

[3] Показатель p для квадратичной (нелинейной) связи был 0,013.

уровней глюкозы для прогнозирования клинической неонатальной гипогликемии (p=0,05, p=0,03 и p=0,001 соответственно); ИМТ и 1-часового уровня глюкозы для прогнозирования клинической неонатальной гипогликемии (p<0,001); ХАГ и уровня глюкозы, измеренного натощак, для прогнозирования преждевременных родов (p<0,001).

Кроме того, мы оценили связи уровней глюкозы с формированием массы тела плода <10-го перцентиля для соответствующего гестационного возраста, используя те же методики, что и для прогнозирования формирования массы >90-го перцентиля (табл. 1). При анализе переменных величин коэффициент вероятности для каждого повышения уровня глюкозы ранжировался от 0,77 до 0,80 при отсутствии статистически достоверных нелинейных связей.

Несмотря на то что в HAPO-исследовании не было статистической возможности рассматривать перинатальную смертность в качестве основного осложнения, непараметрический анализ 130 случаев перинатальной смертности показал отсутствие повышения риска развития этого осложнения при повышении уровня глюкозы. Полученный таким способом коэффициент вероятности развития перинатальной смертности при повышении уровня глюкозы, измеренного натощак, в 1- и 2-часовой пробах составил соответственно 0,91 (ДВ – 0,95; 0,76-1,08), 0,93 (ДВ – 0,95; 0,78-1,11) и 0,99 (ДВ – 0,95; 0,83-1,18) при статистически недостоверных нелинейных связях.

Обсуждение

В 1952 г. Йорген Педерсен постулировал [22], что материнская гипергликемия приводит к гипергликемии плода, которая вызывает неадекватную реакцию на инсулин. Эта гипотеза стала базой для понимания патогенетических эффектов диабета беременных. Целью HAPO-исследования было выявление четких связей развивающихся осложнений с изменениями уровней глюкозы у матери при нарушении толерантности к глюкозе. Данные, представленные в этом отчете, указывают на наличие связи между повышением случайного уровня глюкозы, уровня 1- и 2-часовой проб, вычисленных при проведении перорального глюкозотолерантного тестирования, и формированием плода с массой >90-го перцентиля, а также уровнем сывороточного С-пептида в пуповинной крови >90-го перцентиля; наличие слабых связей между уровнями глюкозы и исходом беременности путем кесарева сечения, а также неонатальной гипогликемией. Нами также обнаружено наличие позитивных связей между повышением уровней глюкозы и каждым из 5 вторичных осложнений: преждевременными родами, родовой травмой с повреждением плечевого сплетения, интенсивным ведением неонатального периода, гипербилирубинемией и преэклампсией.

Связи между материнской гипергликемией и исследованными осложнениями в целом являются статистически достоверными с учетом сочетанных сопутствующих

анамнестических особенностей (10 из 12 связей для первичных осложнений и 12 из 15 – для вторичных осложнений) и были обобщены посредством средних величин, исключая связи уровня глюкозы натощак с исходом беременности посредством кесарева сечения. Определение уровня сывороточного С-протеина в пуповинной крови и соответственно уровня инсулина у плода при учете гипотезы Педерсена объясняет механизм чрезмерного увеличения массы плода у женщин с гипергликемией. Когда проанализировали связь между уровнем глюкозы в плазме крови матери и весом плода, было установлено, что разница средних величин веса между низшей и высшей категориями лежит в пределах от 240 до 300 г, даже при учете сильного влияния сопутствующих анамнестических особенностей.

Два первичных осложнения – увеличение веса плода >90-го перцентиля и повышение уровня сывороточного С-протеина в пуповинной крови >90-го перцентиля – хотя и тесно связаны с материнской гликемией, вполне могли бы быть рассмотрены, как физиологические последствия гипергликемии матери. Тем не менее два других первичных осложнения (родовспоможение путем кесарева сечения и неонатальная гипогликемия) и пять вторичных неблагоприятных исходов (преждевременные роды, родовая травма с повреждением плечевого сплетения, интенсивное ведение неонатального периода, гипербилирубинемия и преэклампсия) также показали постоянную линейную связь с уровнем 1-часовой глюкозы (семь анализов), уровнем 2-часовой глюкозы (шесть анализов) и уровнем, измеренным натощак (три анализа). Нами четко выделены осложнения беременности и родов у женщин с преддиабетом и гестационным диабетом, установленные и в текущем исследовании.

Существует терминологическое понятие «мягкий» гестационный диабет [13, 23, 24]. Недавно в опубликованном рандомизированном клиническом исследовании Australian Carbo-hydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) установлен факт уменьшения перинатальной заболеваемости и смертности при стандартной медикаментозной коррекции гестационного диабета в сравнении с невмешательством [25]. Другие исследования лечения «мягкого» гестационного диабета также являются показательными. Таким образом, результаты ACHOIS-исследования [25] указывают на то, что нарушение толерантности к глюкозе у беременных имеет меньшее влияние, чем СД, на развитие клинически выраженных перинатальных нарушений, и что их эффекты могут быть ослаблены путем медикаментозной коррекции, несмотря на то что пороговые критерии необходимости этой коррекции не установлены.

Индивидуальные измерения уровня глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста не показывали высокой коррелятивной связи с неблагоприятными осложнениями беременности, в то время как анализ множества величин свидетельствовал о повышенной вероятности первичных осложнений. Анализ сопутствующих анамнестических особенностей в аспекте их связи с повышением уровня глюкозы при прогнозе вероятности формирования веса плода >90-го перцентиля был подобен анализу без их учета. При оценке уровней глюкозы путем вариационного анализа каждый уровень имел значимую связь с таким осложнением, как необходимость проведения кесарева сечения (связанное с нарушением толерантности к глюкозе повышение уровня гликемии ассоциировалось с увеличением на 8-11% разрешения родов путем кесарева сечения). Неонатальная гипогликемия встречалась редко (в 2,1% случаев), а когда сочеталась с сопутствующими анамнестическими особенностями, то только уровень 1-часовой глюкозы оставался значимым критерием прогнозирования этого осложнения. Все три измерения уровней глюкозы в плазме крови имели высокую степень связи со значениями сывороточного С-протеина, а повышение значений случайного уровня глюкозы было наиболее вероятным показателем увеличения и С-протеина в сыворотке пуповинной крови.

Наше исследование имело несколько ограничений. Пищевой режим и гестационный вес женщин могли влиять на рост плода и на другие перинатальные процессы; мы не имели данных по этим категориям. Некоторые анамнестические особенности, такие как предшествующий гестационный СД, ИМТ матери или предыдущая макросомия, могли повлиять на принятие клинического решения при выборе вида родовспоможения. Поскольку проект нашего исследования имел наблюдательные цели, мы не можем с уверенностью сделать заключение о том, что материнская гликемия причинно связана с наблюдаемыми неблагоприятными исходами, хотя наличие такой связи кажется правдоподобным. Несмотря на то что показатель участниц в этом слепом исследовании составил 54% от первоначально отобранных, мы полагаем, что это существенно влияет на оценку найденных нами связей. Различия в возрасте и уровне образования были незначительными в пределах группы женщин, давших согласие на участие в проекте. Широта включенных критериев, большое поле значений и географическое распределение центров исследования, а также схожесть полученных данных между центрами относительно связи материнской гликемии с описанными осложнениями может дать нам надежду на применение их в клинической практике.

Обнаруженные нами связи между неблагоприятными осложнениями и уровнем материнской глюкозы в плазме крови вытекают из настоящего исследования и являются статистически значимыми, поэтому используемые в клинической практике критерии диагностики и лечения гипергликемии беременных нуждаются в переосмыслении и уточнении.

Список литературы находится в редакции

Статья опубликована в журнале
The New England journal of medicine. –
Vol. 358: 1991-2002, May 8, 2008. – Number 19

Фармакокинетика и безопасность высоких доз эритропоэтина у глубоко недоношенных новорожденных

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы определить фармакокинетические особенности и возможные неблагоприятные эффекты применения высоких доз рекомбинантного человеческого эритропоэтина (РЧЭ) у младенцев с экстремально низкой (<1000 г) массой тела (ЭНМТ) в течение первых 3 дней жизни.

Методы и ход исследования

С января 2006 по март 2007 г. в университетском центре г. Сиэтла (Вашингтон, США) было проведено сравнительное проспективное исследование 30 младенцев, пролеченных РЧЭ в высокой дозе (группа изучения), и 30 новорожденных, не получавших РЧЭ (группа контроля). Критериями для включения в исследование были: гестационный возраст <28 нед и вес при рождении <1000 г; согласие родителей; наличие катетера в пуповине.

Каждый ребенок из группы изучения, начиная с 1-го дня жизни, получил внутривенно три дозы РЧЭ (500 (n = 10), 1000 (n = 10) или 2500 (n = 10) МЕ/кг) с 24-часовым интервалом.

Результаты

Младенцы обеих групп имели сопоставимые демографические характеристики. Исходные концентрации эритропоэтина (ЭП) перед введением составляли от минимально обнаруживаемого значения, равного <0,06 нМ/мл до 546 нМ/мл (средний показатель 74,5 и медиана 2 нМ/мл). Среднее значение концентрации ЭП через 30 мин после введения РЧЭ было 5973 + 266, 12 291 + 403 и 34 197 + 1641 нМ/мл после 500, 1000 или 2500 МЕ/кг препарата соответственно. Фармакокинетика РЧЭ в высокой дозе была нелинейной, его клиренс составил: 17,3+1,8 мл/ч/кг для дозы 500 МЕ/кг, 13,1 + 1,1 мл/ч/кг для дозы 1000 МЕ/кг и 8,2 + 0,6 мл/ч/кг для дозы 2500 МЕ/кг. При дозировке 500 МЕ/кг пиковые концентрации ЭП были достигнуты между 1-м и 2-м введением (пик $p<0,02$; пиковое плато $p<0,007$) и выровнялись после 3-го введения. При дозировках 1000 и 2500 МЕ/кг не было существенного пика накопления ЭП в плазме после 1-го введения. Максимальные плазменные концентрации ЭП были достигнуты вторым введением для всех трех дозировок. Устойчивое состояние концентрации ЭП было достигнуто в течение 24-48 ч. Дозы 1000 и 2500 МЕ/кг РЧЭ привели к достижению уровней ЭП в сыворотке крови, сопоставимых с нейропротективными концентрациями, предварительно установленными в экспериментах на животных.

Не было никаких серьезных неблагоприятных явлений у пациентов, которые получили высокую дозу РЧЭ при любой из изученных доз. Среднее артериальное давление не различалось между группами, его показатели у младенцев из группы контроля увеличились от 32 + 5 мм рт. ст. в 1-й день жизни до 37,1 + 5,5 мм рт. ст. на 3-й день по сравнению с 31,3 + 4,4 мм рт. ст. до 35,6 + 4,6 мм рт. ст. у младенцев из группы изучения. У детей контрольной группы была отмечена тенденция к большей потребности в жидкости и вазопрессорах из-за гипотонии.

Не было значимых различий в группах в частоте внутрижелудочкового кровоизлияния и перивентрикулярной лейкомаляции; в частоте ретинопатии недоношенных (РН); в тяжести РН или потребности в лазерной хирургии глаза; в частоте некротического энтероколита; в функционировании артериального протока; в частоте респираторных нарушений. При оценке слуха у 42 из 60 младенцев также не выявлено никаких различий между группами.

В группе изучения у 10 пациентов было 12 подтвержденных случаев сепсиса, у 3 – менингит и у 1 – инфекция мочевыводящих путей. Эти заболевания были распределены по всем подгруппам (по дозе РЧЭ) в группе изучения. В группе контроля у 11 детей было 12 случаев сепсиса, у 1 – сепсис с менингитом, и у 5 – инфекции мочевыводящих путей. Летальность в неонатальном периоде также не отличалась между группами. Средняя продолжительность пребывания в стационаре для субъектов контроля была 86,5 дня (n=26) по сравнению с 83 днями (n=27) для пролеченных с помощью РЧЭ младенцев.

Высокая доза РЧЭ, назначенная в первые 3 дня жизни, не оказывала существенного эффекта на лабораторные параметры: не было различий в показателях гематокрита или количестве переливаний крови. При этом у детей, которые получили 2500 МЕ/кг, было отмечено увеличение количества ретикулоцитов и эритроцитов крови на 2-й неделе жизни. Использование РЧЭ в дальнейшем для стимуляции эритропоэза не отличалось между группами. Никакие отклонения в любой линии клеток крови, которые возможны при лечении ЭП, не были выявлены. Не было также различий между группами в показателях функции почек (мочевина и креатинин) или функции печени (билирубин и щелочная фосфатаза).

Выводы

Раннее введение РЧЭ в высокой дозе хорошо переносится младенцами с ЭНМТ и не увеличивает их заболеваемости или летальности.

По мнению авторов, дозировки РЧЭ 1000 и 2500 МЕ/кг обеспечивают нейропротективные уровни препарата в сыворотке крови новорожденных.

Авторы считают, что необходимо проведение дополнительных исследований для определения оптимальной нейропротективной дозы РЧЭ у данного контингента.

Sandra E. Juul et al. A phase I/II trial of high-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants: pharmacokinetics and safety. Pediatrics. August 2008; 122 (1): 383-391

Гормональная контрацепция – шаг за шагом к совершенству...

С.И. Жук, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика
Л.Д. Захурдаева, городской роддом № 2, г. Киев

Человек на протяжении веков стремился не приспособляться к природной среде, а сделать ее удобной для своего существования. Всестороннее изучение взаимоотношений людей с окружающим миром привели к пониманию, что здоровье – это не только отсутствие болезней, но и физическое, психическое и социальное благополучие. Здоровье – это капитал, данный нам не только природой от рождения, но и теми условиями, в которых мы живем. Несколько десятков лет назад практически никому и в голову не приходило связывать свою работоспособность, свое эмоциональное состояние и самочувствие с активностью Солнца, с фазами Луны, с магнитными бурями и другими космическими явлениями. В ходе исторического развития человек приспособился к определенному ритму жизни, обусловленному изменениями в природной среде и энергетической динамикой обменных процессов. В настоящее время известно множество ритмических процессов в организме, называемых биоритмами. К ним относятся ритмы работы сердца, дыхания, биоэлектрической активности мозга. Вся наша жизнь представляет собой постоянную смену покоя и активной деятельности, сна и бодрствования, утомления от напряженного труда и отдыха. В организме каждого человека, подобно морским приливам и отливам, царит великий ритм, вытекающий из связи жизненных явлений с ритмом Вселенной и символизирующий единство мира.

В наибольшей степени это отражается на женщине. Женский организм ежемесячно настраивается и перестраивается на развитие беременности. Безусловно, чем больше гормональных перестроек претерпевает женщина, тем выше вероятность появления патологических гинекологических состояний. Путь к решению этой проблемы начался в 60-е годы прошлого столетия, когда были созданы первые контрацептивные препараты. Они стали популярны в мире по той причине, что наряду с контрацептивным они обладают лечебно-профилактическими эффектами [11, 14]. На протяжении многих лет продолжается дискуссия о неблагоприятных для женщин последствиях применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Это связано прежде всего с тем, что противозачаточные таблетки первого поколения содержали большие дозы гормонов и имели довольно много побочных эффектов [16, 18].

За последние годы медицинская наука значительно продвинулась в этом направлении: уменьшена доза этинилэстрадиола до 20-30 мкг/сут и созданы новые современные прогестины [2, 8].

Многолетние сравнительные исследования пациенток, которые принимали или не принимали контрацептивные препараты, показали, что они не сталкивались с рядом гинекологических и общесоматических проблем [15-17]. Контрацепция в интергенеративном интервале обеспечивает женщине комфортную интимную жизнь, профилактику заболеваний и негативных последствий аборта. Эффективное сокращение числа нежелательных беременностей является ведущей движущей силой повышения репродуктивного потенциала женщин [11, 12].

Сегодня на фармацевтическом рынке существует множество КОК, поэтому как для врача, так и для пациентов выбор в связи с этим затруднен. Самое главное – нельзя полагаться в выборе контрацептивов лишь на рекламу фармацевтических компаний. КОК можно назначать согласно рекомендациям ВОЗ и Приказу Минздрава Украины от 27.12.2006 г. № 905 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», на основе изучения фенотипа женщины [11, 12]. Однако подход в назначении КОК на основе фенотипов является недостаточным, так как фенотип – это только внешние проявления гормональных изменений конституции, ее гормональной составляющей. При таком подходе остаются без внимания генетически обусловленные особенности организма: биохимические, иммунологические, физиологические (гормональные), психологические и др. [1, 5-7]. При подборе КОК основываются на конституциональных особенностях, учитывая адаптационные возможности организма [3, 4, 10]. К сожалению, развитие общества все больше входит в противоречие с физиологией личности. Жизнь каждого человека можно рассматривать, как постоянную адаптацию, однако наши способности к этому

ограничены. Способность адаптироваться к новым условиям у разных людей не одинакова. Конституция, которая включает в себя понятие адаптации, биохимической (состав, активность, соотношение белков, ферментов и т.д.), эндокринной (гормональная как составляющая биохимической), соматотипологической (фенотип), психологической (психологические и темпераментные свойства) индивидуальности – это новые методы подбора КОК [3, 4, 6]. Используя подходы в назначении КОК согласно конституциональным особенностям, возможным является адаптация приема препаратов в соответствии с особенностями биохимических процессов, протекающих в организме женщины. В данном случае влияние на организм КОК будет минимальным [17, 20], так как стандартные дозы гормональных препаратов для разных пациенток могут быть как физиологическими (которые комфортно переносятся), так и избыточными (что обусловливает негативные реакции в организме). Именно поэтому вызывает интерес новый подход в подборе КОК с учетом конституции женщины. Мы рекомендуем при назначении КОК вначале учитывать возраст и тот факт, принимала ли женщина КОК раньше. В возрасте до 20 или после 35 лет или женщинам разных возрастных групп, ранее не принимавшим КОК (им необходимы минимальные эстрогеновые нагрузки), можно рекомендовать вначале микродозированные КОК (например Новинет и Линдинет 20) (схема) [2, 3].

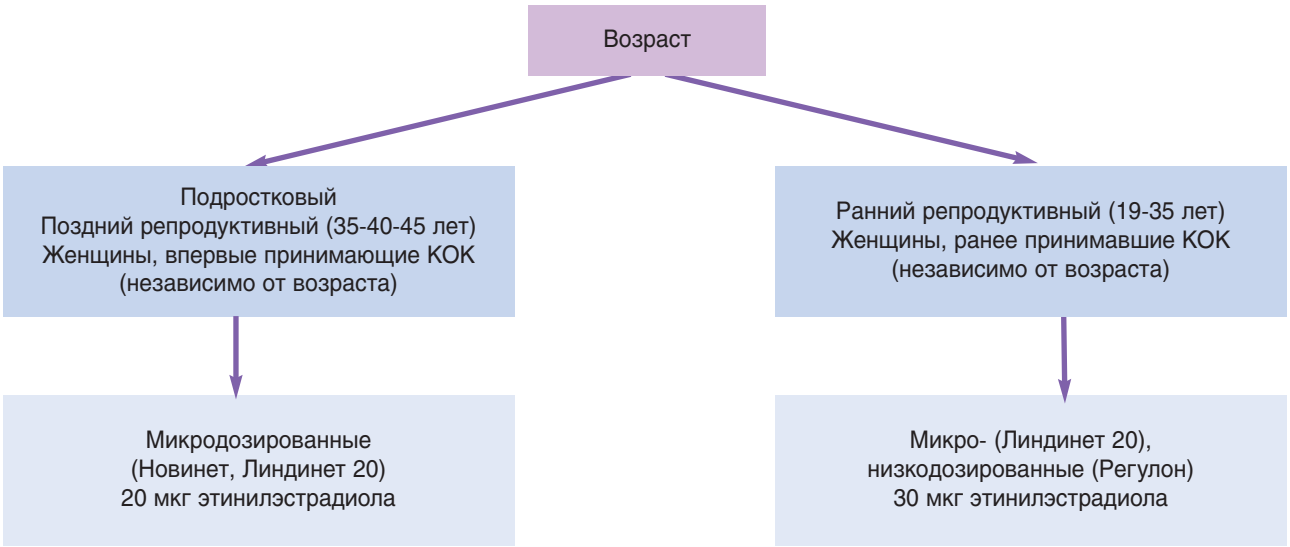
Какой именно препарат выбрать: Линдинет 20 или Новинет? В данной ситуации можно воспользоваться принципами конституционального подбора. Женщинам с эктоморфным (соответствует по классификации Д. Шегерея фенотипу с преобладанием прогестерона) и с мезоморфным (фенотип с преобладанием андрогенов) – Новинет, с эндоморфным (фенотип с преобладанием эстрогенов) – Линдинет 20.

Лицам в возрасте 20-35 лет или тем, кто ранее принимал КОК, можно рекомендовать как микродозированные (Линдинет 20), так и низкодозированные КОК (Регулон); в зависимости от конституциональных особенностей: с эндоморфным (фенотип с преобладанием эстрогенов) – Линдинет 20, с эктоморфным (фенотип с преобладанием прогестерона) и с мезоморфным (фенотип с преобладанием андрогенов) – Регулон.

Выбор данных препаратов основан на разных индексах селективности гестодена и дезогестрела (максимальное связывание с прогестероновыми рецепторами) [19]. Этот подход рассматривается в данной публикации, как один из вариантов подходов в практике акушера-гинеколога [2-4].

Оценивая в совокупности конституциональные особенности женщины, можно предположить возникновение того или иного патологического состояния, диагностировать, профилактировать и лечить его. Например, у лиц с эндоморфным конституциональным типом (фенотип с преобладанием эстрогенов) возможны такие эстрогензависимые заболевания, как нарушения овариоменструального цикла по типу альгодисменореи, предменструальный синдром (отечная форма), дисгормональные заболевания молочных желез. На практике в данной клинической ситуации многими авторами рекомендуется назначать Линдинет 20. Как говорилось ранее, женщинам с эндоморфным конституциональным типом с целью контрацепции подходит Линдинет 20. У женщин с эктоморфным (фенотип с преобладанием прогестерона) и с мезоморфным (фенотип с преобладанием андрогенов) возможны такие патологические состояния, как склерокистоз яичников, акне, себорея, андрогензависимая алопеция. Регулон и Новинет в данной

Схема. Алгоритм подбора монофазного КОК



клинической ситуации обладают не только контрацептивными, но и профилактическими и лечебными эффектами [1, 7, 12, 13]. Как видно из этого примера, все индивидуальные особенности не случайны, а являются генетически закрепленными проявлениями адаптации организма к условиям среды существования, и понятие конституции помогает объяснить необходимость индивидуализации подхода к назначению именно гормональных препаратов.

Кроме этого, под индивидуальным подбором гормональных контрацептивов сейчас понимают выбор КОК с учетом не только конституциональных особенностей организма, но и с индивидуальным режимом дозирования. Индивидуальный режим дозирования – это выбор режима на протяжении одного моделируемого цикла (назначение моно- или трехфазных КОК) или же выбор режима монофазных КОК (пролонгированный режим 24+4, 63+7, 84+7 дней) [11, 12].

Однако в настоящее время остается открытым ряд основных вопросов, касающихся выбора режима приема КОК. Тот факт, что с помощью гормональной контрацепции можно продлить менструальный цикл (МЦ) и отсрочить менструацию, был известен давно. Часть женщин с успехом использовали этот метод. Вместе с тем существовало мнение, что злоупотреблять им не следует. Сравнительно недавно была предложена новая схема приема гормональной контрацепции – пролонгированный режим; при этом препарат принимают непрерывно в течение нескольких циклов, после чего следует 7-дневный перерыв и повторение схемы. Наиболее распространенный режим приема – это 24+4, 63+7 дней, т.е. гормональные контрацептивы непрерывно принимают в течение 24, 63 дней, и только потом наступает перерыв 4 или 7 дней. Наравне с режимом 63+7 дней предлагается схема 126+7, которая по переносимости не отличается от вышеупомянутого режима. В чем же преимущество пролонгированного режима приема гормональной контрацепции? Согласно результатам одного из исследований, более чем у 47% женщин во время 7-дневного перерыва происходит созревание фолликула до преовуляторного размера, дальнейший рост которого подавляется началом приема следующей упаковки препарата. Это и есть основное преимущество циклического режима приема над пролонгированным, так как гормональные взаимодействия в репродуктивной системе не «выключаются» полностью, и функция яичников не нарушается. Это особенно важно, когда препараты назначают длительно (согласно рекомендациям ВОЗ, КОК можно принимать вплоть до менопаузы). Очень сложной для гинекологов является проблема обратимости гормональной контрацепции. Особенно остро она возникла, когда были предложены схемы пролонгированного приема препаратов. Множество специалистов утверждают, что довольно часто на фоне приема гормональных контрацептивов возникает синдром гиперторможения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГГЯС), что приводит к длительной аменорее, с которой очень трудно справиться. Эта проблема контрацепции, как и многие другие, во многом мифологизирована. Частота наступления аменореи после отмены гормональной контрацепции значительно преувеличена. И все же почему так считают акушеры-гинекологи? Можно ли заранее узнать о состоянии ГГЯС и о том, способен ли прием гормональных препаратов стойко нарушить ее работу? Пока нет. Различные гормональные исследования не в состоянии полноценно отражать истинную картину ГГЯС и тем более прогнозировать вероятность нарушений. Исследования уровней гонадотропинов информативны в случаях выраженных нарушений (аменорея, синдром поликистозных яичников, протоколы стимуляции и т.д.). Поскольку гормоны гипофиза вырабатываются импульсно, то их значения при однократном измерении в целом не информативны: ведь неизвестно, в какой момент импульса выполнено исследование – на пике концентрации или в конце. Еще одним важным моментом является вопрос о том, можно ли при применении КОК поставить знак равенства между терминами «регулярные менструации» и «нормальные менструации»? Ответ – нельзя. Нормальный МЦ у женщин, принимающих КОК, отсутствует. Ежемесячное кровотечение возникает у них не как следствие ряда последовательных гормональных и физиологических изменений в организме, а в результате резкого снижения концентрации гормонов в крови после отмены препарата (менструальноподобное кровотечение). КОК на протяжении 21 дня переводит синтез фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов в монотонный режим, уровень этинилэстрадиола в крови соответствует приблизительно ранней пролиферативной фазе нормального МЦ. Кровотечение отмены на фоне приема КОК имеет профилактическое значение – для сохранения чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы и сохранения в будущем положительной и отрицательной обратной связи. Именно поэтому 7-дневный перерыв на фоне приема КОК – это средняя величина для женщин с различными вариациями физиологического МЦ (21-35 дней) с учетом того, что уровень ФСГ увеличивается со 2-го дня МЦ. КОК, которые принимаются длительно, не должны нарушать гормональную гармонию. Незначительное повышение уровня ФСГ в период отмены КОК – это сохранение чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы. Это связано прежде всего с тем, что в физиологическом МЦ повышение базального

уровня ФСГ с 4-го дня от момента начала менструального кровотечения очень важно: во-первых, для формирования доминантного фолликула; во-вторых, для сохранения чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к гормональным взаимодействиям по принципу положительной и отрицательной обратной связи и, как следствие, профилактика синдрома гиперторможения яичников. При использовании низкодозированных схем приема пероральных контрацептивов укорочение интервала отмены гормонов до 5 дней повышает степень подавления гонадотропинов и снижает вероятность активации яичников. Чем меньше количество дней отмены гормонов, тем более выраженным оказывается подавление гонадотропинов и снижается вероятность активации яичников, особенно после уменьшения продолжительности интервала отмены гормонов до 4 дней. Всегда ли это нужно делать? Не всегда. Необходимость в сокращении безгормонального интервала возникла в результате того, что создавались КОК с 15 и 20 мкг этинилэстрадиола. В результате уменьшения концентрации этинилэстрадиола возникали кровотечения прорыва или из-за пропуска таблеток развивались доминантные фолликулы, что повышало риск беременности по причине пропуска приема таблеток. Первое сомнение – повышение риска беременности в результате пропуска приема таблеток опровергается многочисленными исследованиями, которые доказывают, что КОК, содержащие 20 и 30 мкг этинилэстрадиола одинаково эффективны для предупреждения нежелательной беременности, и ошибка метода составляет приблизительно 1% для большинства препаратов. Второе сомнение – возникновение кровотечений прорыва на фоне приема препаратов с 20 и 15 мкг этинилэстрадиола. Добавление 10 мкг этинилэстрадиола во время безгормонального интервала или, как мы рекомендуем, подбор КОК согласно конституциональным особенностям позволяют уменьшить количество межменструальных кровотечений. Процент возникновения мажущих кровянистых выделений зависит не только от количества гормонов, но и от вида прогестинов (антипролиферативный индекс и степень сродства прогестинов к рецепторам прогестерона в матке). Таким образом, проанализировав литературные данные, можно сделать вывод, что проблема появления данных выделений на фоне приема КОК незначительна. Об этом свидетельствует многолетний опыт назначения микродозированных контрацептивов, и соответственно показатель возникновения межменструальных кровотечений невысок. Это связано, как правило, с периодом адаптации, который продолжается не более трех месяцев [3, 4]. Уменьшение безгормонального интервала или пролонгированный прием КОК, к сожалению, не всегда позволяет решить данный вопрос. Следует помнить, что мажущие кровянистые выделения могут быть как во время циклического, так и во время пролонгированного режима применения [7, 8]. Мажущие кровянистые выделения даже если и возникают, не должны быть причиной отказа от КОК, поскольку это явление временное. Если сравнивать данное неудобство с многочисленными преимуществами, которые получает женщина, принимая КОК в режиме 21+7, победа будет на стороне данного длительного приема препаратов, которые подобраны согласно конституциональным особенностям женщины. У нее моделируется новый цикл с другими минимальными уровнями гормонов. Иными словами, женщина получает дополнительные преимущества от применения метода гормональной контрацепции (предохранение от беременности, лечебные и профилактические эффекты).

Сейчас в литературе очень широко обсуждается вопрос возникновения побочных эффектов (головная боль, нагрубание молочных желез и т.д). Они, как правило, возникают в период отмены препарата в режиме 21+7 дней. Однако, как показывает наш опыт подбора КОК согласно конституциональным особенностям организма, а также многолетний опыт использования КОК в мире, процент возникновения побочных эффектов в режиме 21+7 дней невелик, и они зачастую проходят самостоятельно. Если все же в режиме приема препарата 21+7 дней нежелательные эффекты возникают и сохраняются после трех месяцев приема, всегда возможен переход на режим пролонгированного приема (24+4, 42+7, 63+7 дней и т.д.), который также подбирается индивидуально. Сохраняется самый главный постулат: КОК не должны нарушать гормональное соответствие, гармонию женщины и природы. Именно поэтому и нужен режим 21+7 дней, который подходит женщинам, принимающим КОК длительно с целью предохранения от беременности.

МЦ имеет цикличность в среднем 28 календарных дней, режим 21+7 также имеет цикличность, которая приближается к физиологической, генетически запрограммированной, «лунной». Применение КОК в режиме 21+7 дней позволяет смоделировать 13 гормональных циклов в год. Во время 7-дневного перерыва даже если и возникают у некоторых женщин нежелательные эффекты, они не являются противопоказаниями к приему препарата и проходят самостоятельно через 3 мес. Эти жалобы непродолжительны и могут появиться на фоне приема любого КОК. Если подобрать препарат индивидуально в режиме 21+7 дней, женщина будет чувствовать себя комфортно, даже несмотря на то что на фоне других препаратов у нее ранее наблюдались побочные эффекты.

Именно поэтому циклический режим приема КОК (21+7) мы рассматриваем как оптимальный режим для здоровых женщин разного возраста с КОНТРАЦЕПТИВНОЙ целью.

Пролонгированный прием, согласно рекомендациям Ассоциации специалистов по репродукции (Association of Reproductive Health Professionals, США), клиническим рекомендациям по гормональной контрацепции (Киев, 2007), необходим преимущественно с лечебной целью при эндометриозе, предменструальном синдроме, миомах матки, меноррагиях [9, 14, 17, 20].

Таким образом, учитывая все особенности конституции пациентки, мы рекомендуем индивидуально назначать КОК в циклическом режиме в соответствии с конституциональными особенностями женщины.

Такой подход позволяет оптимизировать выбор препарата для каждой женщины, а именно:

- снизить процент межменструальных кровянистых выделений;
- повысить приверженность их к данному методу;
- избежать ряда проблем, которые связаны с побочными эффектами гормональных препаратов (переносимость, межменструальные кровянистые выделения и др.);
- индивидуальный подбор согласно конституциональным типам даст возможность рекомендовать пациенткам препараты Новинет, Регулон, Линдинет 20, Линдинет 30 длительно, так как они содержат минимальное количество гормонов.

Индивидуальный комплексный подход поможет избежать ряда проблем, которые связаны с побочными эффектами гормональных препаратов (переносимость, межменструальные кровянистые выделения и др.). Современные КОК – это единая гармония состава и фармакологических эффектов (профилактических и лечебных) [2, 3].

Индивидуальный подбор – это подбор препарата по гормональному составу, а также индивидуальный выбор режимов назначения (циклический или пролонгированный).

Литература

1. Гуминський Ю.Й. Закономірності соматичних та соматовісцеральних пропорцій організму людини в нормі (антропометричне, ультразвукове та томографічне прижиттєве дослідження) // Автореф. дис... д.м.н. – К., 2002.

2. Жук С.И., Ночвина Е.А. Современный подход к коррекции нарушения овариально-менструального цикла // Сб. статей компании «Гедеон Рихтер», опубликованных в ж-ле «Здоровье женщины» (репринт). – С. 7-9.

3. Жук С.І., Захурдаєва Л.Д., Пехньо Н.В. Індивідуалізований підбір комбінованих оральних контрацептивів пацієнткам з урахуванням їх конституціональних особливостей // Репродуктивное здоровье женщины. – № 5. – 2008. – С. 64-67.

4. Карахалис Л.Ю, Федорович О.К. Дифференцированное применение комбинированных пероральных контрацептивов // Акушерство и гинекология. – № 6. – 2006. – С. 51 -53.

5. Клиорин А.И. Учение о конституциях человека и медицинская генетика // Вестник АМН СССР. – 1986. – № 9. – С. 66-71.

6. Литвинова Т.А. Морфофункциональные особенности различных конституциональных типов женщин // Бюллет. Сибирского отделения АМН СССР. – 1987. – № 5. – С. 68-71.

7. Меживитанова Е.А. Клинические и фармакологические особенности дезогестрела // Гинекология. – 2000. – Т. 2. – № 4.

8. Никитин С.И. К вопросу о современных прогестагенах и комбинированных оральных контрацептивах // Гинекология. – 2003. – Т 5. – № 5.

9. Потапов В.А. Комментарии к клинической оценке непрерывного режима использования микродозированного комбинированного орального контрацептива Линдинет 20 в целях профилактики послеоперационных рецидивов эндометриомы яичников у женщин репродуктивного возраста // Здоровье женщины. – 2008. – № 1 (33).

10. Хрисанфова Е.Н. Конституция и биохимическая индивидуальность человека. – М.: изд-во МГУ, 1990. – 160 с: ил.

11. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. Ч. 1. – К.: Заповіт, 2003.

12. Тихомиров А.Л. Роль оральных контрацептивов в восстановлении и сохранении репродуктивного здоровья // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26).

13. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 448 с.

14. Medical and other noncontraceptive uses of combined oral contraceptives / Murray P., Sucato G., Stradtman E., Kives S. // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2003. – V. 16 (4). – P. 243-252.

15. Dayal M., Barnhart K.T. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill // Semin. Reprod. Med. – 2001. – V. 19 (4). – P. 295-303.

16. Kosasa T.S., Nakayama R.T. Noncontraceptive health benefits of the oral contraceptive pill // Hawaii Med. J. – 1998. – V. 57 (8). – P. 591-592.

17. Noncontraceptive hormone use and risk of breast cancer / Yang C.P., Daling J.R., Band P.R., Gallagher R.P., White E., Weiss N.S. // Cancer Causes Control. – 1992. – V. 3 (5). – P. 475-479.

18. Williams J.K. Noncontraceptive benefits of oral contraceptive use: an evidence based approach // Int. J. Fertil. Womens. Med. – 2000. – V. 45 (3). – P. 241-247.

19. Stergachis A. Epidemiology of the noncontraceptive effects of oral contraceptives // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1992. – V. 167. – № 4 (Pt. 2). – P. 1165-1170.

20. Kaunitz A.M. Noncontraceptive health benefits of oral contraceptives // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2002. – V. 3 (3). – P. 277-283.

***

В единой гармонии

70626/RU

Гиперпластические процессы эндометрия

Т.Д. Моисеева-Постоловская, к.м.н., Областной центр планирования семьи, г. Винница
И.Н. Атаманчук, ООО «Академическая клиника», г. Киев

Многочисленные исследования подтверждают, что в патогенезе предопухолевых состояний эндометрия важная роль принадлежит гормональным нарушениям. Нормальные изменения слизистой матки во время менструального цикла (МЦ) и указанные выше патологические изменения эндометрия обусловлены нервными и эндокринными факторами, находящимися между собой в сложном многообразном взаимодействии [1, 3, 8, 11]. Общепризнанно, что гиперпластические изменения в эндометрии возникают в результате нарушения нейроэндокринной регуляции, вследствие чего резко изменяется соотношение гонадотропных и половых гормонов. В основе образования гиперплазий эндометрия (ГЭ) лежит нарушение овуляции, которое происходит по типу персистенции фолликулов или их атрезии, что приводит к снижению секреции эстрогенов [2, 4, 5, 7]. Это в свою очередь стимулирует секрецию гонадотропинов и вызывает рост новых фолликулов и новое повышение уровня эстрогенов. При атрезии фолликулов секреция эстрогенов волнообразная, не достигает высоких уровней, в то же время отмечается относительный их избыток из-за снижения антиэстрогенного влияния прогестерона. Ввиду отсутствия овуляции и выпадения лютеиновой фазы цикла продолжительное действие эстрогенов приводит к чрезмерной пролиферации эндометрия: слизистая утолщается, железы удлиняются, в них образуются расширения. Секреция ФСГ повышается, вызывая компенсаторное усиление деятельности яичников, и они начинают в возрастающем количестве выделять вместо классических эстрогенов (эстрадиола и эстрона) так называемые неклассические фенолстероиды [6].

В последних работах Я.В. Бохмана имеется сообщение о том, что источником гиперэстрогении (особенно в менопаузе) следует считать избыточную массу тела и обусловленную этим повышенную ароматизацию андрогенов в эстрогены в жировой ткани. Таким образом, неспецифические для репродуктивной системы нарушения жирового обмена опосредованно, через измененный стероидогенез, приводят к гиперэстрогении и к возникновению гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) [2, 6, 11].

ГПЭ отличаются от опухолей тем, что пролиферация ограничена в количестве образующихся элементов и во времени. Гиперпластические процессы продолжаются ровно столько, сколько требует функциональная необходимость или пока действуют гормональные стимулы, вызвавшие их. При этом эстрогены – основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии достаточного влияния прогестерона прогрессирует в железистую гиперплазию [2, 9, 10]. Исходя из этого, многие исследователи предполагали, что возникновение железистой гиперплазии и рака эндометрия связано с избыточным влиянием эстрогенов на слизистую оболочку матки. Однако если развитие пролиферации и гиперпластических процессов является непосредственным результатом эстрогенной стимуляции, то причина возникновения на этом фоне рака эндометрия остается такой же неясной, как и этиология рака вообще [12, 13]. Существует множество ГПЭ, которые никогда не заканчиваются образованием опухоли. Наряду с этим имеется много опухолей, которые развиваются без какой-либо предшествующей гиперплазии. Именно поэтому в настоящее время патологию эндометрия рассматривают не как изолированный, а как комплексный процесс при наличии факторов риска развития рака эндометрия [2, 5, 7].

Факторы риска развития рака эндометрия (Приказ МЗ Украины «Клинические протоколы по акушерско-гинекологической помощи» от 31.12.2004 г. № 676):

- бесплодие в анамнезе;
- ожирение;
- поликистоз яичников;
- сахарный диабет, преимущественно 2-го типа;
- инсулинорезистентность;
- семейный вариант неоплазий молочной железы, яичников, толстого кишечника и тела матки (Lynch syndrome type II).

По мнению клиницистов, неблагоприятными в этом отношении являются рецидивирующие ГЭ, особенно у пациенток в менопаузальном периоде. Так, отмечено развитие рака эндометрия у 46,7% больных пременопаузального возраста и у 70,8% – в период менопаузы [4, 9, 10].

ГЭ развиваются у женщин определенного типа, имеющих на протяжении жизни длительные периоды гиперэстрогении в связи с нарушением гипоталамо-гипофизарной регуляции. Выделяют два патогенетических варианта ГПЭ (Бохман Я.В., 1977). К первому относятся больные с эндокринно-обменным синдромом и наличием патологии эндометрия. У таких женщин выявляется простая или атипическая гиперплазия слизистой оболочки матки. Подобный синдром часто наблюдается и при высокодифференцированной аденокарциноме тела матки. По данным автора, среди всех пациенток с ГПЭ эти больные составляют две трети. Ко второму патогенетическому варианту относятся больные без выраженного нейроэндокринного синдрома, чаще всего у них диагностируются эндометриальные (неаденоматозные) полипы. Некоторые специалисты выделяют вариант железистой ГЭ, возникающей в условиях низкого уровня эстрогенных гормонов, но при длительном их воздействии на эндометрий. В этом случае пролиферативные процессы в железах и строме выражены слабо. Большинство эндометриальных гиперплазий имитирует пролиферативный эндометрий, лишь иногда выявляются признаки секреции [12-14].

Полипоз эндометрия рекомендуют сегодня трактовать, как результат продуктивного хронического эндометрита.

Выделение патогенетических вариантов позволяет более дифференцированно подходить к лечению гормональными препаратами. Таким образом, у большинства женщин с ГПЭ отмечается постоянство клинических проявлений ановуляции (дисфункциональные маточные кровотечения, первичное и вторичное бесплодие, позднее наступление менопаузы). У большей части таких больных обнаруживают эндокринно-обменные нарушения в виде ожирения, сниженной толерантности к глюкозе, патологических изменений функций печени, артериальной гипертензии.

В 1975 г. была опубликована гистологическая классификация опухолей женского полового тракта, разработанная группой экспертов ВОЗ (Poulsen H.E., Taylor C.W., Sobin L.H. Histological typing of female genital tract tumours // International histological classifications of tumours. – № 13. – WHO. – 89 p.), согласно которой выделены три типа ГПЭ: эндометриальный полип, эндометриальная ГЭ и атипическая ГЭ.

В последующие годы **классификация ВОЗ (1994)** была несколько детализирована и в настоящее время выглядит следующим образом.

- Неатипическая ГЭ (без клеточной атипии):

– простая – эндометрий увеличен в объеме и структурно отличается от нормального: нет существенного преобладания стромального компонента над железистым, отсутствуют признаки клеточной атипии, митозы;

– комплексная (аденоматозная) – эндометрий увеличен в объеме и структурно отличается от нормального: железистый компонент преобладает над стромальным, нет признаков клеточной атипии, имеются митозы.

- Атипическая ГЭ (с клеточной атипией):

– простая – эндометрий увеличен в объеме и структурно отличается от нормального: отсутствует существенное преобладание стромального компонента над железистым, есть признаки клеточной атипии;

– комплексная (аденоматозная) – эндометрий увеличен в объеме и структурно отличается от нормального: железистый компонент преобладает над стромальным, имеются признаки клеточной атипии.

Клинико-морфологическая классификация ГПЭ (Бохман Я.В., 1985)

- Фоновые процессы (без клеточной атипии):

– железистая гиперплазия;

– полипы эндометрия.

- Предраковые заболевания:

– атипическая гиперплазия.

- Рак эндометрия.

Классификация ГПЭ по МКБ-Х:

N84 Полип женских половых органов.

N84.0 Полип тела матки (полип эндометрия).

N85 Другие невоспалительные поражения тела матки, за исключением шейки матки.

N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия:

– кистозная;

– железисто-кистозная;

– полиповидная.

N85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометрия (гиперплазия эндометрия атипическая).

Среди существующих многочисленных методов диагностики патологии эндометрия наиболее достоверным и объективным следует считать гистологическое исследование соскобов слизистой цервикального канала и полости матки, полученных при раздельном диагностическом выскабливании [1, 2, 4, 6, 7]. Аспирационная биопсия не может быть использована для скрининга гиперпластических процессов (уровень доказательности С), данный метод применяют для мониторинга состояния эндометрия при проведении гормонотерапии [24]. Распознавание предопухолевых состояний эндометрия является одним из наиболее сложных разделов гистологической диагностики, так как они возникают на фоне нарушений гормонального баланса и имеют определенное морфологическое сходство. Морфологически ГПЭ характеризуются разрастанием и погружением пластов эпителия в подлежащую ткань. Единственным морфологическим критерием различных форм ГПЭ при патологии эндометрия является характер желез [2].

К морфологической характеристике вспомогательным является гистохимический метод, при котором показатели митотического режима могут быть различны при одной и той же гистологической картине. Повышение пролиферативной активности ткани сопровождается изменением митотического режима и появлением патологических форм митозов, количество которых значительно увеличивается по мере прогрессирования патологического процесса. Учеными доказано, что критерием оценки гиперплазированного эндометрия следует считать увеличение числа патологических митозов до 30% и выше (т.е. каждая третья клетка делится неправильно). Цитологические особенности в гиперплазированном эндометрии появляются на 2-2,5 года раньше, чем формируются явные признаки малигнизации [20].

Таким образом, обследование женщин с данной патологией проводят согласно Клиническому протоколу по акушерско-гинекологической помощи (приказ МЗ Украины № 676). Оно включает бактериологическое и бактериоскопическое обследование, определение уровня гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, исследование функции щитовидной железы, тест толерантности к глюкозе. Основным методом скрининга и мониторинга состояния эндометрия до проведения фракционного диагностического выскабливания является трансвагинальное УЗИ. Этот метод позволяет прежде всего оценить толщину эндометрия, его структуру, рельеф полости матки, наличие сопутствующей патологии миометрия, анатомические особенности придатков матки; в пери- и постменопаузе – эндометриально-маточное соотношение (отношение толщины эндометрия к переднезаднему размеру матки).

Согласно данным протоколам, о наличии ГПЭ в **перименопаузе** и **репродуктивном возрасте** свидетельствуют:

- толщина эндометрия >16 мм или признаки нарушения его структуры;
- эндометриально-маточное соотношение >0,33.

Признаки ГПЭ в **постменопаузе**:

- толщина эндометрия >5 мм или признаки нарушения его структуры;
- эндометриально-маточное соотношение >0,15.

Некоторые авторы (Антонова И.Б., Ашрафян Л.А., 1999) предлагают в перименопаузальном периоде оценивать состояние эндометрия в сочетании с оценкой показателей минеральной плотности костной ткани. Например, они предлагают для периода перименопаузы оценивать состояние эндометрия по следующим признакам:

- по данным УЗИ при нормальном течении перименопаузы М-эхо имеет размеры в диапазоне 4-7 мм, однородную структуру и четкие границы эндометрий/миометрий в поперечной и продольной плоскостях;
- стойкое увеличение размеров М-эха >7-8 мм при динамическом контроле с прослеживаемой гетерогенностью и утратой четкости границы в сочетании с морфологической картиной прогрессирующей гиперплазии эндометрия без признаков наступления атрофических изменений требует прицельной биопсии эндометрия для исключения злокачественной трансформации;
- появление при цветном допплеровском картировании зон гиперваскуляризации с тенденцией к снижению индекса резистентности с 0,8 до 0,5-0,4 является неблагоприятным показателем состояния эндометрия и свидетельствует о возникновении атипической ГЭ (иногда начальной стадии рака эндометрия).

Применение различных методов диагностики (цитоморфологических, гистохимических, эндоскопических, ультразвуковых, рентгенологических и радиоизотопных) позволяет выявить ранние признаки малигнизации эндометрия еще до появления патоморфологических изменений и клинических симптомов заболевания. Эти методы имеют большую диагностическую ценность и дают возможность оценивать эффективность лечения.

Выбирая методы лечения, клиницист в первую очередь руководствуется данными гистологического исследования соскоба эндометрия. Для проведения эффективного лечения необходимо подробно выявить динамику гиперпластического процесса, тщательно проанализировать качество и эффективность предыдущего лечения ГПЭ.

Фракционное выскабливание имеет большое значение при последующем проведении гормонотерапии, а также способствует удалению патологически измененной слизистой. Наиболее ценен этот метод в сочетании с гистероскопией [2, 5]. Удаление эндометрия без гистероскопии нередко приводит к оставлению патологических очагов в матке и, следовательно, к ошибочной диагностике рецидива заболевания, что в свою очередь приводит к неоправданному оперативному лечению. Диагностическое выскабливание и/или гистероскопия представляют собой чрезвычайно сильный раздражитель, действие которого влияет на функцию половых желез. Применение этого метода значительно повышает способность матки реагировать на эндо- и экзогенные гормоны.

Выбор дальнейшего лечения порой сугубо индивидуален, зависит от результатов комплексного обследования, возраста больной, степени выраженности пролиферативных процессов, наличия сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний, индивидуальной переносимости препарата [8, 9]. Если у молодых женщин при всех формах гиперплазий, включая атипическую, основным методом лечения является консервативный (способствует восстановлению менструальной и генеративной функций), то в пременопаузальном и постменопаузальном периодах

расширяются показания к хирургическому лечению, особенно при предраковых состояниях. Патогенетический подход к лечению больных с ГПЭ предусматривает применение гормональных средств, направленных на устранение или компенсацию эндокринно-обменных нарушений. Целью лечения является восстановление овуляторных циклов, а в климактерический период — подавление менструальной функции [12, 13].

Согласно Клиническим протоколам по акушерско-гинекологической помощи (приказ МЗ Украины № 676), **алгоритм лечения пациенток с ГПЭ** следующий:

- I этап – морфологическое исследование эндометрия (гистероскопия, кюретаж).
- II этап – гормональная терапия в течение 6 мес в зависимости от результатов морфологического исследования, с повторным гистологическим исследованием через 3 и 6 мес. Если спустя 3 мес на фоне гормональной терапии повторно подтверждается предварительный диагноз, производят коррекцию лечения. У женщин с атипичными формами гиперплазии лечение осуществляется совместно с онкогинекологом. Гормонотерапию проводят в репродуктивном возрасте, а в пери- и постменопаузе – только при неатипичных формах ГПЭ.
- III этап – оптимизация гормонального статуса с целью нормализации гиперэстрогенемии.
- IV этап – диспансерное наблюдение на протяжении 5 лет после эффективной гормональной терапии и в течение 6 мес после оперативного лечения (УЗИ органов малого таза – два раза в год).

Введение в клиническую практику гормональных препаратов открыло новые возможности лечения больных с патологической трансформацией эндометрия. Гормональная терапия необходима для предотвращения маточных кровотечений, но особенно – для профилактики развития рака матки. Совершенно недопустимо применение гормонов без предварительного морфологического изучения слизистой матки.

В лечении ГПЭ используются гестагены Норколут (5-10 мг/сут), дидрогестерон (только при неатипической гиперплазии в репродуктивном возрасте с 5-го по 25-й день МЦ в дозе 20-30 мг/сут), медроксипрогестерона ацетат, гестонорона капроат, 12,5-процентный раствор 17-оксипрогестерона капроната.

Показания к назначению агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ):

- простая неатипическая ГЭ в пери- и постменопаузе;
- рецидивирующая простая неатипическая ГЭ в репродуктивном возрасте при неэффективности терапии гестагенами;
- атипическая ГЭ в репродуктивном возрасте;
- ГЭ в сочетании с аденомиозом или лейомиомой;
- неатипическая комплексная ГЭ в репродуктивном возрасте и перименопаузе;
- рецидивирующая комплексная неатипическая ГЭ в репродуктивном возрасте.

Эти препараты являются весьма эффективными, однако в результате того что при их приеме более 3 мес повышается риск развития остеопороза и других состояний, характерных для климакса, применение данной группы препаратов требует особого внимания и взвешенного подхода (оценки соотношения польза/риск). Продолжительность терапии аГнРГ обычно составляет 3 мес при условии, что контрольное гистологическое исследование позволит выявить атрофию эндометрия. Затем лечение продолжают гестагенами в течение 3 мес (например Норколутом). Если через 3 мес атрофия эндометрия отсутствует, следует продолжить терапию аГнРГ.

В репродуктивном возрасте с целью профилактики появления рецидивов гиперпластических процессов применяют комбинированные оральные контрацептивы (КОК). На сегодняшний день лечение ГПЭ гормональными препаратами следует считать патогенетическим [2, 5, 6, 8].

С фармакологической точки зрения, между КОК и производными прогестерона имеются различия. КОК за счет действия эстрогенового компонента оказывают тормозящее влияние на гипоталамическую активность, снижают выделение ФСГ и тем самым устраняют персистенцию фолликула, а гестагенный компонент, входящий в состав этих прогестинов, способствует секреторной трансформации. Синтетические препараты с прогестиновой активностью оказывают выраженный гестагенный эффект, весьма сходный с действием прогестерона в физиологических условиях. Воздействуя на подготовленный длительной эстрогенной стимуляцией эндометрий, они вызывают отторжение слизистой, затем в зависимости от возраста и длительности лечения приводят к циклической секреторной трансформации или атрофии эндометрия. При воздействии на уровне клетки синтетические гормоны проникают сквозь клеточную мембрану и образуют с белком протоплазмы комплекс, который движется к ядру, затем вступает в соединение с ДНК и РНК. При этом изменяется тип белковых молекул: синтезируются новые белковые молекулы и изменяется клетка – из атипической превращается в обычную [1, 2].

Синтетические гестагены (в составе КОК), наряду с центральным регулирующим эффектом, оказывают и местное воздействие на специфические гормонсвязывающие рецепторы эндометрия, благодаря которым происходит задержка и накопление гормонов. Применение КОК, а потом прекращение приема, особенно в репродуктивном периоде у больных, страдающих бесплодием, может вызвать так называемый ребаунд-эффект (увеличивается выделение гонадотропинов, повышается активность функции яичников после отмены препарата).

Очень часто гиперпластические процессы эндометрия сочетаются с миомой матки. Основной механизм терапевтического воздействия КОК на миому матки и

Таблица 1. Минимальные дозы прогестинов, необходимые для подавления трансформации эндометрия

Прогестин	Доза, подавляющая овуляцию (мг/день)	Доза трансформации эндометрия (мг/цикл)	Препараты, зарегистрированные в Украине	Содержание прогестинов в препаратах, зарегистрированных в Украине (мг/21 день)
Дезогестрел	0,06	2	Новинет, Регулон	3,15
Гестоден	0,03	3	Линдинет	1,575
Диеногест	1	6	Жанин	42
Левоноргестрел	0,05	6	Микрогинон	3,15
Норгестимат	0,2	7	Силест	5,25
Ципротерона ацетат	1	20	Диане-35	42
Норэтистерона ацетат	0,5	30-60	Нон-Овлон	21
Дроспиренон	2	50	Ярина, Джаз	63
Медроксипрогестерон	10	80	Депо-Провера	150
Дидрогестерон	> 30	140	Дуфастон	210
Прогестерон	300	4200		

профилактику этого заболевания основывается на этиопатогенетических теориях возникновения миомы матки. Немаловажное значение имеет также вид прогестина, входящего в состав применяющихся препаратов. Известно, что все прогестины способны в той или иной степени связываться с рецепторами прогестерона, и между ними существует целый ряд различий, например аффинитет к рецепторам прогестерона и величина антипролиферативного индекса (непосредственное влияние прогестинов на эндометрий). Безусловно, вызывают интерес препараты, которые в минимальных дозах способны оказывать благоприятный эффект на эндометрий, обладая выраженными антипролиферативными действиями [2, 5, 8].

Как видно из таблицы 1, наиболее минимальные дозы, необходимые для подавления трансформации эндометрия, характерны для дезогестрела (препараты Новинет и Регулон), что подтверждено клиническими исследованиями. Данными свойствами объясняется эффективность назначения этих препаратов (при отсутствии противопоказаний) при нарушениях МЦ по типу полименореи, а также при гиперпластических процессах. Иммуногистохимическими исследованиями подтверждено, что Новинет и Регулон способны регулировать процессы в гипоталамо-гипофизарной системе и органах-мишенях (матке, яичниках). Они нормализуют соотношение ФСГ/лютеинизирующего гормона, а также эстрадиола и прогестерона (центральный механизм действия) и непосредственно блокируют рецепторы прогестерона в миоматозном узле и слизистой матки (табл. 2). Необходимо учитывать также корреляцию между дозой, подавляющей трансформацию, и степенью сродства разных прогестинов к прогестероновым рецепторам в полости матки. Так, для метаболита дезогестрела (3-кетодезогестрела) доза трансформации эндометрия составляет 2 мг/цикл при 130% сродства к прогестероновым рецепторам (для левоноргестрела 120%). А, например, для диеногеста доза трансформации эндометрия составляет 6 мг/цикл при 5% сродства к прогестероновым рецепторам; для дроспиренона 50 мг/цикл.

Как видно из таблиц 1 и 2, наиболее минимальные дозы, необходимые для подавления трансформации эндометрия при высоком сродстве к прогестероновым рецепторам, характерны для дезогестрела. Дезогестрел – это прогестин последнего поколения, входящий в состав таких КОК, как Новинет и Регулон. Это производное левоноргестрела, в процессе метаболизма превращающееся в активный компонент – 3-кетодезогестрел, который имеет высокий индекс селективности по отношению к прогестероновым рецепторам, с высокой прогестероновой активностью, блокадой андрогеновых рецепторов (антиандрогенный эффект) и гонадотропинов (Hoppen H., Hammann P., 1987; Pollow K., 1989; Philips A., 1990) [2].

Новинет и Регулон являются высокоэффективными и безопасными комбинированными пероральными контрацептивами, которые содержат действующие активные вещества в низких дозах и не оказывают существенного влияния на различные звенья обмена веществ. В связи с этим данные препараты могут быть

Таблица 2. Степень сродства разных прогестагенов к рецепторам прогестерона в матке

Прогестаген	Степень сродства к рецепторам прогестерона в матке, %
Прогестерон	40
Медроксипрогестерона ацетат	115
Левоноргестрел	120
Дезогестрел	1
3-кетодезогестрел	130
Гестоден	85
Норгестимат	0,1
Диеногест	5
Норэтинодрон	6-12

рекомендованы для предохранения от нежелательной беременности как практически здоровым женщинам, так и с расстройствами метаболизма (сахарный диабет 1-го типа) и некоторыми гормональными нарушениями (синдром гиперандрогении, миомы матки, гиперпластические процессы) [2, 22, 23].

Показания к оперативному лечению больных с ГПЭ (Клинические протоколы по акушерско-гинекологической помощи, приказ МЗ Украины № 676).

- В репродуктивном возрасте:
  – комплексная атипическая ГЭ при условии отсутствия эффекта от консервативной терапии через 3 мес;
  – простая атипическая и комплексная неатипическая ГЭ в случае отсутствия эффекта от консервативной терапии через 6 мес.
- В климактерическом возрасте:
  – комплексная атипическая ГЭ;
  – простая атипическая и комплексная неатипическая ГЭ при условии отсутствия эффекта от консервативной терапии через 3 мес.

При наличии факторов риска развития рака эндометрия, схемы и тактика лечения могут пересматриваться, вплоть до увеличения показаний к оперативному лечению.

Новинет и Регулон содержат 3-кетодезогестрел, который в минимальных дозах по сравнению с другими прогестинами обладает высоким сродством к прогестероновым рецепторам, что обеспечивает значительное подавление трансформации эндометрия и высокую эффективность при лечении гиперпластических процессов эндометрия.

Таким образом, Новинет и Регулон – современные КОК с минимальной гормональной нагрузкой на цикл приема, поэтому они безопасны для длительного применения у женщин.

Литература

1. Ланчинский В.И., Ищенко А.И. Генетика и молекулярная биология миомы матки // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 14-17.
2. Межевитинова Е.А. Фармаколоические эффекты дезогестрела // Гинекология. – 2000. – Т. 2. – № 4. – С. 104-110.
3. Пасман Н.М., Снисаренко Е.А., Дударева А.В., Баханец Н.Г. Дифференциальный подход к терапии дисфункциональных маточных кровотечений у подростков // Гинекология. – 2003. – № 6.
4. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – СПб.: Элби-СПб., 2003. – 236 с.
5. Самойлова Т.Е. Миома матки. Обоснование неоперативного лечения (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 9. – № 4. – С. 32-36.
6. Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, профилактики и лечения миомы матки. Дисс... д.м.н. – М., 1998. – 203 с.
7. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Алгоритм комплексного консервативного лечения больных с миомой матки // Медицина. – 2003. – № 4. – С. 84-86.
8. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. – М.: МИА, 2006. – 174 с.
9. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Сальникова Е.А. Результаты применения микронизированного прогестерона у девочек-подростков с маточными кровотечениями // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – № 1. – С. 28-33.
10. Barbieri R.L. Reduction in the size of a uterine leiomyoma following discontinuation of an estrogen-progestin contraceptive. Gynecol. Obstet. Invest. 1997, 43 (4): 276-7.
11. Brannstrom M., Johansson B.M. et al. Characterization of an in vitro perfused rat ovary model: ovulation rate, oocyte maturation, steroidogenesis and influence of PMSG priming. Acta Physiol. Scand. 1987, 130 (1): 107-114.
12. Cramer S.F., Pttel A. The frequency of uterine leiomyomas. Am. J. Clin. Pathol. 1990, 94: 435-8.
13. Gurkin Y.A. AdolescentB Gynecology, 2000; 543, p. 4.
14. Ferguson H., Vree M.L. et al. European Journal of contraception and Reproductive Health Care: 2000. Vol. 5, 1; 35-45.
15. Friedman A., Thomas P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? Obstet. Gynecol. 1995, 85: 631-5.
16. Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. Fertil. Steril. 1998, 70 (3): 432-9.
17. Nowak R.A. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 1999, 13 (2): 223-38.
18. Parrazzini F., Negri E., La-Vecchia C., Fedele L., Rabaiotti M. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. Obstet. Gynecol. 1992, 79 (3): 430-3.
19. Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P., Bull D., Yeates D., Casagrande J.T. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed). 1986, 9, 293: 359-62.
20. Ugocsai G., Rozsa M., Csabai L. Progesterone receptor (PR) down-regulation and pinopodium formation in rec FSH induced cycles as compared to oral contraceptive (OC) users (Novynette, Gedeon Richter). The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. Ljubljana. 2000, 5(1).
21. Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. Fertil. Steril. 1998, 70 (3): 432-9.
22. Nowak R.A. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 1999, 13 (2): 223-38.
23. Parrazzini F., Negri E., La-Vecchia C., Fedele L., Rabaiotti M. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. Obstet. Gynecol. 1992, 79 (3): 430-3.
24. Pasman N.M., Snisarenko E.A., Dudareva A.V., Tepliskaiya A.L. Therapy of dysfunctionaluterine bleeding in adolescent girls. // Pediatric and Adolescent Gynecology – 1пEuropean Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology / (Florence. Italy, December 2-5 (2002). Rome, 2003. – P. 419-423.
25. Rosenberg M. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequencyand reasons. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179: 577-82.
26. Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P., Bull D., Yeates D., Casagrande J.T. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed). 1986, 9, 293: 359-62.

***

Курение матери связано с формированием врожденных пороков сердца

Врожденные пороки сердца (ВПС) – наиболее распространенные и клинически значимые заболевания новорожденных, частота которых составляет 8-10 на 1000 случаев родившихся живыми.

Среди факторов риска по развитию ВПС особую роль играет курение матери во время беременности, в том числе пассивное – при вдыхании табачного дыма в помещении. Основное неблагоприятное влияние курение оказывает на массу тела при рождении и формирование врожденных пороков развития. Курение матери традиционно связывают с развитием задержки внутриутробного роста плода, преждевременными родами, перинатальной смертностью и формированием врожденных пороков развития, среди которых наиболее часто встречаются расщелины губы и неба, в том числе сочетанные, пороки развития длинных трубчатых костей, мочевыделительной системы, ЦНС и ВПС. Кроме того, установлена зависимость развития пороков челюстно-лицевой области от интенсивности курения. Данные о взаимосвязи курения, в т.ч. пассивного, с формированием отдельных типов ВПС противоречивы.

В настоящем исследовании проведена оценка взаимосвязи между развитием отдельных вариантов ВПС с курением матери в периконцептуальный период и пассивным курением на основании данных Американского национального исследования по профилактике врожденных пороков – National Birth Defects Prevention Study (NBDPS).

Методы и ход исследования

На основании исследования NBDPS предполагалось установить этиологические факторы для более чем 30 структурных ВПС, не входящих в синдромы, включая септальные и обструктивные дефекты, а также аномалии развития магистральных сосудов.

В исследование, проводившееся в период с октября 1997 по декабрь 2002 г., вошли дети первого года жизни. Основную группу составили пациенты, отвечающие унифицированным диагностическим критериям врожденных пороков развития. Условием для включения в исследование было отсутствие сочетанных моногенных заболеваний или хромосомных аберраций, а также наличие ВПС, диагностированного на первом году жизни при эхокардиографии или катетеризации полостей сердца либо установленного во время хирургического вмешательства или патолого-анатомического исследования.

Контрольную группу составили дети, идентифицированные методом случайной выборки по реестру сертификатов о рождении либо регистру выписанных пациентов, родившихся на той же территории и в то же время, что и вошедшие в основную группу, но при условии отсутствия любых врожденных аномалий развития.

Все установленные ВПС оценивали как изолированные, комбинированные или комплексные. ВПС считали изолированным при наличии единственной структурной аномалии сердца или стойкого сочетания нескольких дефектов (например тетрады Фалло). При наличии не менее двух не связанных между собой врожденных дефектов ВПС рассматривали как комбинированный, например транспозиция магистральных сосудов в сочетании со стенозом выходного тракта. ВПС расценивали как комплексный при наличии не менее трех не связанных между собой врожденных дефектов, что составило всего 7,8% от общего количества пациентов основной группы.

ВПС на основании анатомических изменений были разделены на несколько больших подгрупп:

- аномалии выходных трактов: транспозиция магистральных сосудов, тетрада Фалло, общий артериальный ствол, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, гипоплазия дуги аорты типа В;
- дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок;
- обструктивные пороки правых отделов сердца: клапанный стеноз легочной артерии, атрезия легочной артерии, атрезия трикуспидального клапана, аномалия Эбштейна;
- обструктивные пороки левых отделов сердца: клапанный стеноз аорты, синдром гипоплазии левых отделов сердца и его варианты, коарктация аорты и гипоплазия дуги аорты типов А и С;
- аномальный дренаж легочных вен: полный или частичный;
- атриовентрикулярная коммуникация.

В анализ не включены дети, рожденные при многоплодной беременности или имеющие сочетанные внесердечные пороки развития.

Тщательный анамнез у матерей детей основной и контрольной групп включал сбор сведений о воздействии возможных повреждающих факторов в периконцептуальный период, данных о течении беременности, росто-весовых показателях до ее наступления, динамике увеличения массы тела, наличии хронических заболеваний, курении и употреблении алкоголя, особенностях диеты и дополнительном приеме витаминов. Курение в течение 1 мес до наступления и в дальнейшем в течение каждого месяца беременности рассматривалось как курение матери. С учетом количества выкуриваемых ежедневно сигарет курение расценивали как легкое (1-4 сигарет/сут), умеренное (15-24 сигарет/сут) и значительное (25 и более сигарет/сут). Пассивное курение в домашних условиях или в рабочей обстановке оценивали по принципу его наличия либо отсутствия. При отсутствии указаний на активное либо пассивное курение в течение месяца до наступления и в течение беременности матери новорожденных относили к группе некурящих.

Кроме того, учитывали пол новорожденного, массу тела и гестационный возраст при рождении, исходы родов, расовую и этническую принадлежность отца и матери, употребление женщиной алкоголя и в больших количествах кофеина (не менее 4 чашек кофе в сутки), индекс массы тела, возраст и уровень образованности матери, наличие гестационной гипертензии и диабета, применение солей лития и антагонистов фолиевой кислоты, прием до наступления беременности витаминов, особенно фолатов. Для оценки применения фолиевой кислоты/фолатов особое внимание уделяли изменениям диеты и введению дополнительных продуктов питания, в т.ч. в периконцептуальный период. Особенности диеты и ее модификаций оценивали в течение одного года до наступления беременности.

Результаты

В анализ включены 3326 женщин (72% от общего числа), у которых одноплодная беременность завершилась родами живым плодом с ВПС (основная группа), и 3982 женщины (69% от общего числа), родившие детей при одноплодной беременности без врожденных аномалий развития (контрольная группа). Окончательно исследуемые группы составили соответственно 3067 и 3947 наблюдений.

В основной группе наличие изолированного ВПС установлено у 2519 (82,1%) детей. Наиболее часто ВПС были представлены дефектами перегородок (40,1%), аномалиями выходных трактов (24,4%), обструктивными пороками правых (17,9%) и левых (17,8%) отделов сердца.

Не установлено статистически значимых различий между группами по расовой и этнической принадлежности матери, уровню образования и употреблению алкоголя. Однако матери детей с ВПС чаще относились к более старшей возрастной группе (≥35 лет), чаще имели избыточный вес и получали с пищей меньше фолатов (соответственно 460,5 и 480,9 мкг диетического эквивалента; $p<0,0001$). Среди детей с ВПС преобладали недоношенные, мальчики, дети с низкой массой тела при рождении. В случае установления ребенку диагноза ВПС в анамнезе достоверно чаще присутствовали указания на наличие врожденных сердечных аномалий у родственников первой линии.

Наличие у ребенка дефекта внутрисердечных перегородок достоверно чаще сочеталось с курением матери в течение месяца до наступления беременности и на протяжении I триместра. Данная взаимосвязь с учетом поправки на прием витаминов до наступления настоящей беременности, употребление алкоголя, семейный анамнез ВПС, расовую и этническую принадлежность матери и ее возраст оставалась значимой при отдельном анализе для каждого месяца I триместра. В целом для дефектов внутрисердечных перегородок отмечена прямая зависимость между частотой возникновения ВПС и интенсивностью курения.

Также обнаружена взаимосвязь между курением ≥25 сигарет в сутки и развитием обструктивных пороков правых отделов сердца, в частности формированием клапанного стеноза легочной артерии.

Не получено статистически достоверных различий между группами при оценке влияния пассивного курения, а также не отмечено увеличения отношения рисков при сравнении комбинации активного и пассивного курения с изолированным активным курением.

Выводы

Активное курение матери влияет на формирование у плода дефектов перегородок сердца. При этом потребление не менее 25 сигарет в сутки увеличивает риск развития у него обструктивных пороков правых отделов сердца.

Возможное ограничение исследования – оценка вероятного влияния пассивного курения осуществлялась исключительно на основании устной информации, сообщаемой пациенткой, без проведения ряда биохимических испытаний. Кроме того, при сборе данной информации не регистрировали сведения о курящих женщинах в домашней и рабочей обстановке.

Нельзя также полностью исключить, что матери детей, страдающих ВПС, при ответе на поставленные вопросы сознательно занижали количество выкуриваемых ежедневно сигарет при беременности.

Результаты исследования, по мнению специалистов, имеют огромное социальное значение для общества, так как демонстрируют целесообразность отказа от курения при беременности как простого и эффективного способа профилактики ВПС и других аномалий, а также улучшения перинатальных исходов, что, в свою очередь, производит огромный экономический эффект.

Malik S. et al. Maternal Smoking and Congenital Heart Defects. Pediatrics. April, 2008; 121 (4); e810-e816

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)

Женщина после 50 лет: зазеркалье интимных проблем

Под таким названием в Киеве 19 ноября 2008 г. при поддержке фармацевтической компании Шеринг-Плау состоялась встреча экспертов – ведущих специалистов Украины в области гинекологии, урологии, терапии, фармакологии и сексологии, а 24 ноября – первая в отечественной гинекологии видеоконференция одновременно в семи городах Украины (Киев, Винница, Днепропетровск, Донецк, Львов, Одесса, Харьков). В ходе этих следующих друг за другом мероприятий обсуждались вопросы современных подходов к лечению урогенитальных расстройств (УГР) у женщин в периоде постменопаузы. Почему именно этой теме было посвящено столь пристальное внимание? Сегодня численность женского населения в нашей стране составляет 26,16 млн человек, из которых более 8 млн – женщины старше 50 лет. Средняя продолжительность их жизни составляет 73 года, а средний возраст наступления менопаузы – 48 лет, при этом ранняя менопауза (до 45 лет) наступает у 23,1% женщин. Следовательно, треть жизни наших соотечественниц проходит в постменопаузе – состоянии дефицита основного женского гормона – эстрогена. Именно поэтому проблема здоровья женщин в постменопаузе в настоящее время приобретает важнейшее медико-социальное значение. При этом решение данного вопроса усугубляется рядом факторов: недостаточной информированностью женщин о возможности эффективного лечения климактерических расстройств (как результат – редкая обращаемость в медицинские учреждения пациенток, нуждающихся в квалифицированной помощи); интимностью симптомов УГР – не всякая женщина может откровенно рассказать врачу о беспокоящих ее симптомах; недостаточным вниманием к этой проблеме со стороны врачей и, что особенно важно, отсутствием единых подходов к лечению УГР. Таким образом, крайне актуальной является необходимость прицельного внимания со стороны отечественной медицины к вопросу современной терапии расстройств, возникающих у женщин 50-летнего возраста и старше.

Открывая экспертную встречу, **глава представительства Шеринг-Плау в Украине Ильдар Сейтягьяев** отметил, что компания входит в десятку мировых лидеров фарминдустрии, а разработке и внедрению препаратов для лечения бесплодия, заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и контрацепции придается особое значение.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, член-корреспондент АМН Украины, д.м.н., профессор Б.М. Венцковский во вступительном слове подчеркнул, что несмотря на то что в подходах к лечению УГР достигнут существенный прогресс – от местных аппликаций фолликулина до применения современных удобных форм гормонсодержащих препаратов – вопрос терапии этих нарушений все еще требует интенсивного изучения. Кроме того, сегодня назрела необходимость разработки и принятия единых подходов к терапии УГР, которые бы легли в основу протокола лечения данной патологии отечественными клиницистами.

Первым с докладом по УГР выступил **главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии МЗ Украины, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, д.м.н., профессор В.В. Каминский.**

Как известно, УГР – симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях, в том числе в структурах нижней трети мочеполового тракта, в связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна вследствие дефицита гормонов. Частота возникновения УГР не может не вызвать пристального внимания врачей: в перименопаузе они выявляются у 10% женщин, в возрасте 55-60 лет – у 50%, к 75 годам – у 75%, после 75 лет – у 100%. Дефицит эстрогенов, подтвержденный изменениями при цитологическом наблюдении и исследовании уротелия, является характерным для 63-68% женщин с продолжительностью менопаузы более 5 лет. При этом нарушается микробиоценоз влагалища, отмечается элиминация лактобацилл, колонизация вагинального биотопа экзогенными и эндогенными микроорганизмами и, как следствие, повышается риск развития восходящей инфекции. Психосоциальный дискомфорт, обусловленный УГР (неудержание мочи при кашле, чихании, физической нагрузке; частые мочеиспускания; ночные мочеиспускания; дизурические нарушения; рецидивирующие инфекции), и половая дисгармония (сухость, зуд во влагалище; неприятные выделения; болезненность при гинекологическом осмотре; диспареуния; отсутствие оргазма) значительно снижают качество жизни женщин в постменопаузе.

Исходя из этого, для адекватной терапии УГР у женщин в постменопаузе важно понимать прямую зависимость выраженности УГР от степени эстрогенного дефицита.

Взгляд сексолога на социальные аспекты и значение женской сексуальности после менопаузы представила **главный научный сотрудник отдела сексопатологии и андрологии Института урологии АМН Украины, д.м.н. О.В. Ромащенко.**

На фото: участники встречи по проблемным вопросам лечения урогенитальных расстройств. Киев, 19 ноября 2008 г.

Согласно данным Американского национального совета по старению (2007), после 50 лет 47% женщин считают сексуальные отношения более эмоционально насыщенными, а 29% супружеских пар старше 78 лет остаются сексуально активными.

Как известно, существует прямая взаимосвязь: возрастной дефицит эстрогенов, андрогенов → атрофические изменения урогенитального тракта (УГТ) → УГР → сексуальные расстройства.

Половым стероидам принадлежит ключевая роль в модулировании координирующих и контролирующих сигналов при формировании сексуальных реакций у женщин различных возрастных групп. В частности, эстрогены обеспечивают чувствительность эрогенных зон первого порядка (Guida M., 2005). В постменопаузе при уровне эстрогенов в крови <50 пг/мл происходит уменьшение любрикации, отмечается повышение частоты диспареуний, при уровне <35 пг/мл – резко снижается частота коитусов. Установлено, что у женщин с диспареунией, аноргазмией уровень эстрадиола (E_2) снижается в 1,7-2,1 раза.

Снижение сексуальной активности женщин в постменопаузе обусловлено снижением кровотока в вульве и влагалище, атрофическими изменениями во влагалище, снижением или потерей тонуса уретры, уменьшением влагалищной транссудации, запоздалой или недостаточной сосудистой реакцией клитора и недостаточной реакцией молочных желез во время сексуальной стимуляции.

Все перечисленные изменения негативно сказываются на состоянии сексуального комфорта и качестве жизни женщин постменопаузального возраста.

Проведенное нами лечение 34 женщин 48-59-летнего возраста в период менопаузы (продолжительность менопаузы от 3 до 8 лет) показало, что при местном использовании эстриола отмечается эффективное устранение симптомов УГР.

Так, на фоне использования этого препарата нормализовалась pH слизистой влагалища, у 50% пациенток улучшилась любрикация, у 35,7% – увеличилась инициация половой близости, яркость сексуальных фантазий, у 32,5% – снизился порог чувствительности эрогенных зон первого порядка. Применение эстриола устраняло диспареунию, обеспечивало достижение психоэмоционального комфорта.

Подводя итог, О.В. Ромащенко отметила, что гинекологу всегда следует помнить о том, что ему принадлежит важная роль в сохранении сексуального комфорта пары, особенно если речь идет о женщинах зрелого возраста.

С лекцией на тему **«Пациентки после 50 в практике уролога»** перед участниками встречи выступил **главный сексопатолог и андролог МЗ Украины, генеральный директор Украинского института сексологии и андрологии, заведующий отделом сексопатологии и андрологии Института урологии АМН Украины, д.м.н., профессор И.И. Горпинченко.**

По степени тяжести УГР подразделяются на легкие (16%) – сочетание симптомов атрофического вагинита и «сенсорных симптомов» атрофического цистоуретрита без нарушения акта мочеиспускания; среднетяжелые (80%) – сочетание симптомов атрофического вагинита, цистоуретрита, неудержания мочи при напряжении; тяжелые (4%) – сочетание симптомов атрофического вагинита, цистоуретрита, истинного недержания мочи. Наиболее часто урологам

приходится сталкиваться с атрофическим цистоуретритом, основными проявлениями которого являются «сенсорные» симптомы – цисталгия, поллакиурия, никтурия, стрессорное неудержание мочи, недержание мочи. Рассматривая вопрос выбора терапии УГР, практикующим врачам (урологам, гинекологам, терапевтам и др.) следует помнить, что УГР независимо от степени их выраженности не относятся к инфекционным заболеваниям.

Неудержание мочи в менопаузе – эстрогензависимое заболевание. Так, по данным A. Stenberg (2001), после пангистерэктомии неудержание мочи уже через 3 мес развивается у 3,1% пациенток, через 6 мес – у 49,2%. Однако сегодня из-за часто ошибочной тактики лечения УГР антибактериальными препаратами формируется порочный круг: активное использование антибиотиков усугубляет нарушения микробиоценоза всех слизистых УГТ, что в свою очередь повышает степень их атрофических изменений и спектр клинических проявлений. При этом проведение длительной неконтролируемой антибиотикотерапии повышает восприимчивость организма женщины к вагинальным инфекциям.

Подходы к выбору терапии УГР зависят от выраженности их проявления и от степени эстрогенового дефицита. Лечение УГР в постменопаузе должно проводиться с учетом этиологии и патогенеза заболевания, локализации процесса, особенностей клинического течения, результатов динамического наблюдения у гинеколога и уролога. При этом основной принцип терапии УГР – восполнение локальной гипоэстрогении.

Показания к местной терапии:

- изолированные УГР;
- наличие абсолютных противопоказаний к назначению системной ЗГТ;
- если применение системной терапии не полностью купирует симптомы атрофического вагинита;
- нежелание пациентки применять системную ЗГТ;
- первое обращение пациентки к гинекологу/урологу по поводу УГР в возрасте старше 65 лет.

Свое мнение о подходах к лечению УГР также высказал **заведующий отделением рентген-эндоурологии и литотрипсии Института урологии АМН Украины, член-корреспондент АМН Украины, д.м.н., профессор, С.А. Возианов.**

Единое эмбриональное происхождение влагалища, уретры, мочевого пузыря и нижней трети мочеточников обусловливает общность причин и подходов в лечении УГР. Как известно, УГТ содержит α- и β-эстрогеновые рецепторы. Возрастной эстрогеновый дефицит приводит к развитию атрофических процессов в структурах УГТ, которые являются причиной таких симптомов УГР, как вагинальная и цистоуретральная атрофия, неудержание мочи при напряжении, смешанное недержание мочи, опущение стенок влагалища (пролапс гениталий). Дефицит эстрогенов приводит к уменьшению уровня коллагена в соединительной ткани тазового дна, что обусловливает пролапс гениталий, который приводит к стрессовому и/или императивному неудержанию мочи (Jen S.S.K., 2000). Таким образом, неудержание мочи – основная урологическая проблема женщин после пятидесяти. Существуют различные способы устранения – от консервативной терапии до хирургической коррекции. Применение пессариев, маточных колец, бандажей, электронейромиостимуляции, комплекса специальных упражнений является вспомогательным.

Патогенетически обоснованной коррекцией эстрогензависимых УГР является фармакотерапия эстриолом, возмещающим дефицит эстрогенов.

Так, установлено, что дифференцированная ЗГТ позволяет повысить качество жизни больных с УГР на 60-70% (Кулаков В.И., Сметник В.П., 2001).

Взгляд кардиолога на проблемы здоровья и качества жизни женщин в возрасте после 50 лет изложил **заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольа, д.м.н., профессор, член-корреспондент АМН Украины В.З. Нетяженко.**

Он отметил, что у женщин существуют специфические факторы риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) – эстрогенная недостаточность, связанная с менопаузой, и дисгормональные нарушения. Сегодня широко обсуждается вопрос применения системной ЗГТ у женщин менопаузального возраста. Однако использование гормональных препаратов всегда следует рассматривать через призму существующей сердечно-сосудистой патологии или возможного риска ее развития. Если раньше считалось, что системная ЗГТ является эффективным способом вторичной профилактики ИБС и инсультов, то выполненные сегодня исследования (Heart & Estrogen-Progestin Replacement Study, Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование WEST) позволяют сделать вывод, что системная ЗГТ не может быть рекомендована в качестве вторичной профилактики ИБС.

С докладом **«Урогенитальные расстройства. Рациональная фармакотерапия»** перед слушателями выступил **заведующий отделом клинической фармакологии с лабораторией функциональной диагностики Государственного фармакологического центра МЗ Украины, д.м.н., профессор А.П. Викторов.**

Рациональная фармакотерапия как основа доказательной медицины базируется на доказательной базе безопасности лекарственных средств. По частоте регистрации побочных реакций лекарственные средства можно расположить в таком порядке (по убыванию):

- антибактериальные – для системного применения;
- кровезаменители и перфузионные растворы;
- противовоспалительные и противогрибковые препараты;
- анальгетики;
- сердечно-сосудистые (кардиотонические препараты);

- антагонисты кальция;
- лекарства, влияющие на ренинангиотензиновую систему.

В фармакотерапии УГР применяются следующие фармакологические группы препаратов: гормоны, антибиотики (цефалоспорины, фторхинолоны, тетрациклины), нестероидные противовоспалительные препараты, противогрибковые.

Эффективность лечения УГР в зависимости от степени тяжести нарушений следующая: местная или системная ЗГТ при легкой степени тяжести обладает 90-процентной эффективностью, сочетание местной и системной ЗГТ при среднетяжелых УГР имеет эффективность в 70% случаев, сочетание местной и системной ЗГТ с антихолинэстеразными препаратами при тяжелых УГР эффективно в 30-50% случаев. Местное применение эстрогенов считается наиболее оптимальным в лечении атрофии УГР независимо от степени тяжести.

Более чем 30-летняя клиническая практика применения свидетельствует, что эстриол является абсолютно безопасным лекарственным средством для локальной терапии УГР. Однако его следует с осторожностью применять вместе с алкогольсодержащими препаратами и напитками, барбитуратами, рифампицином, противоэпилептическими и психотропными препаратами.

Точку зрения фармаколога на применение эстрогенов в местной гормональнуй терапии УГР представил **д.м.н., профессор В.Д. Лукьянчук.**

На эффективность лечения эстрогенами влияют такие факторы, как доза препарата, путь введения, характер гормонального ответа (влияние на эндометрий), активность монооксигеназных ферментов (цитохром P_{450}), количество эстрогенных рецепторов в органах-мишенях, степень сродства к эстрогенным рецепторам.

Установлено, что эстриол – единственный из всех эстрогенов, обладающий селективным действием на УГТ, и при правильном соблюдении терапевтической дозы и схемы применения (1 раз в сутки) он не влияет на пролиферацию клеток молочных желез и эндометрия матки.

При местном (интравагинальном) применении эстриол:

- возобновляет пролиферацию эпителия влагалища;
- активизирует синтез гликогена;
- увеличивает образование молочной кислоты;
- нормализует pH влагалища;
- восстанавливает основной компонент биоптата – лактобациллы;
- повышает активность местного иммунитета;
- снижает риск возникновения вагинальной и восходящей урологической инфекции;

Об особенностях местной гормональной терапии и обоснованности ее применения при УГР рассказала **руководитель отдела эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, д.м.н., профессор Т.Ф. Татарчук.**

Центральная роль в патогенезе и клинике УГР отводится снижению уровня женских половых гормонов. Понимание прямой зависимости выраженности УГР от степени эстрогенного дефицита и метаболических нарушений является аргументацией для адекватной терапии УГР в период постменопаузы. Индивидуальное обоснование применения системной или местной ЗГТ для лечения УГР проводится с учетом возраста пациентки, длительности постменопаузы, основных жалоб, необходимости профилактики или лечения системных изменений и степени тяжести УГР.

Как известно, тропность рецепторов к эстрогенам зависит от продолжительности взаимодействия комплекса «гормон-рецептор». Так, при связывании эстрогена с рецептором на время более 6 ч происходят пролиферативные изменения эндометрия; при связывании только на 2-4 ч – пролиферативные изменения со стороны влагалища, мочевыводящих путей. С этой точки зрения оптимальным эстрогенным препаратом для лечения УГР у женщин в постменопаузе является эстриол по причине различной тропности к нему рецепторов эпителия влагалища и уретры, с одной стороны, и эндометрия – с другой.

В завершение выступления профессор подчеркнула, что ключевым фактором в развитии УГР у женщин старше 50 лет является дефицит эстрогенов, а оптимальной и патогенетически обоснованной терапией является терапия эстриолом.

Особый интерес также вызвали комментарии экспертов: д.м.н., профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика **С.И. Жук**; заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии, д.м.н., профессора **О.В. Грищенко**; члена-корреспондента АМН Украины, профессора **Л.Б. Маркина**; заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Одесского государственного медицинского университета, д.м.н., профессора **А.А. Зелинского**; профессора Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины **В.В. Подольского**. Все ученые сошлись во мнении, что проблема диагностики и лечения нарушений УГТ, возникающих у женщин 50-летнего возраста и старше, многогранна и требует последовательных подходов к ее решению. Они должны включать адекватное информирование о проблеме УГР врачей различных специальностей, пациентками которых являются женщины перименопаузального возраста, особенно терапевтов (как первое звено медицинской помощи); разработку и внедрение единых подходов диагностики и терапии УГР, которые легли бы в основу клинического протокола по ведению пациенток с данными расстройствами.

Результатом встречи экспертов стало подведение итогов по проблемным вопросам лечения УГР у женщин в постменопаузе.

Ирина Зарецкая

***

Итоги встречи экспертов по проблемным вопросам лечения урогенитальных расстройств у женщин в периоде постменопаузы

Отмечая актуальность проблемы УГР у женщин старше пятидесяти лет в Украине, следует учитывать следующее.

УГР в постменопаузальном периоде – это симптомокомплекс вторичных осложнений, связанный с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта: мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна вследствие дефицита эстрогена.

Развитие атрофических процессов в перечисленных структурах УГТ в постменопаузальном периоде лежит в основе формирования синдромов УГР: атрофического вагинита, атрофического цистоуретрита, истинного недержания мочи, опущения стенок влагалища (пролапса гениталий).

Основные проявления УГР, обусловленные дефицитом эстрогенов, нарушают самочувствие и снижают качество жизни женщин. На фоне атрофических процессов возникает нарушение целостности вагинального эпителия и уротелия с присоединением бактериальной флоры, что отягощает УГР, их клинику и ухудшает прогноз лечения.

Лечение УГР у женщин в постменопаузальном периоде при наличии эстрогенного дефицита должно проводиться комплексно, с соблюдением принципов междисциплинарного подхода – с привлечением гинекологов, урологов, терапевтов, сексологов.

Патогенетически обоснованным лечением и профилактикой УГР является корригирующая гормонотерапия – местная, системная* и комбинированная. **Базовая схема лечения при всех степенях тяжести УГР должна включать местные гормональные препараты и отличаться постоянным приемом (минимум 3-6 мес).**

Среди всех эстрогенсодержащих препаратов местного действия предпочтение следует отдавать лекарственным средствам, отличающимся коротким периодом связывания с эстрогеновыми рецепторами (до 4 ч), быстрым достижением терапевтического эффекта, с доказанной эффективностью и безопасностью как в отношении уротелия, так и влагалищного эпителия. Дополнительными преимуществами являются возможность комбинирования в процессе лечения различных фармацевтических форм выпуска, удобство в применении (например наличие приспособления для точного дозирования).

Материалы, изложенные на встрече, использовать при подготовке методических рекомендаций для студентов, интернов и врачей указанных специальностей.

Итоги встречи положить в основу резолюций, конференций и съездов специалистов в области гинекологии, урологии, терапии и сексологии, включить препараты на основе эстриола в протоколы лечения УГР, а также в Национальное формулярное руководство.

---

* Для применения системной гормональной терапии необходимо предварительное исследование гормонального статуса.

Трансдермальные формы эстрогенов не увеличивают риск тромбоэмболических осложнений

Существуют доказательства того, что применение заместительной гормональной терпии (ЗГТ) повышает риск развития рака молочной железы (РМЖ), тромбоэмболических осложнений (ТЭО), ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта. В последнее время появились сообщения, указывающие на взаимосвязь способа введения эстрогенов с риском развития ТЭО.

Методы и ход исследования

В период с 1974 по 2007 г. в электронной базе данных Medline было отобрано 1890 публикаций, посвященных ЗГТ.

В большинстве работ в качестве конечной точки принимали впервые зарегистрированный эпизод ТЭО, без учета факторов риска (ФР).

Результаты

В исследовании Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial (PEPI) оценивали влияние ЗГТ как ФР развития сердечно-сосудистой патологии у 875 здоровых женщин в постменопаузе. Пациентки получали либо плацебо, либо конъюгированные эстрогены (КЭ) в дозе 0,625 мг/сут как изолированно, так и в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом (МА) или микронизированным прогестероном. В течение трех лет наблюдения были зарегистрированы 4 случая ТЭО в основной группе и ни одного – в группе плацебо.

В исследование по изучению влияния ЗГТ на рецидив ИБС Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) были включены 2763 женщины в постменопаузе с интактной маткой (средний возраст 66,7 года). Они получали либо плацебо, либо КЭ (0,625 мг/сут) в сочетании с МА (2,5 мг/сут). ТЭО зарегистрированы у 34 пациенток в основной группе и у 12 – в контрольной.

Влияние ЗГТ на развитие коронарного атеросклероза оценено в исследовании Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) у 309 женщин в постменопаузе ИБС. Пациентки получали либо плацебо, либо изолированно КЭ (0,625 мг/сут), либо КЭ в сочетании с МА (2,5 м/сут). ТЭО в течение 3,2 года наблюдения обнаружены у 5 пациенток, получавших изолированно КЭ, у 2 – принимавших комбинированный эстроген-гестагенный препарат, и у 1 пациентки, получавшей вначале изолированно КЭ, а затем плацебо.

В исследовании Women's Oestrogen for Stroke Trial (WEST) оценивали значение ЗГТ для вторичной профилактики мозговых сосудистых заболеваний у 664 женщин в постменопаузе (средний возраст 71 год), перенесших ишемический инсульт либо транзиторное ишемическое нарушение. Пациентки получали 1 мг/сут 17-β-эстрадиола или плацебо. ТЭО выявлены у 3 пациенток основной группы и у 4 – группы плацебо.

В исследование Women's Health Initiative (WHI) были включены женщины в постменопаузе (возраст от 50 до 79 лет), у которых оценивали риски развития ИБС, РМЖ и рака колоректальной зоны, переломов. 16 608 пациенток получали 0,625 мг/сут КЭ в сочетании с 2,5 мг/сут МА либо плацебо. ТЭО зарегистрированы у 151 пациентки основной и у 67 – контрольной групп. Во второй части WHI 10 739 пациенток после перенесенной гистерэктомии получали изолированно КЭ в дозе 0,625 мг/сут либо плацебо. В основной и в группе плацебо зарегистрировано соответственно 167 и 76 случаев ТЭО.

Риск развития ТЭО зависел от способа введения эстрогенов. Относительный риск (ОР) ТЭО при пероральном применении эстрогенов был 2,5, а при использовании трансдермальных форм – 1,2. В целом оральное применение эстрогенов для обоих типов исследований сопровождалось достоверным повышением риска: ОР составил 2,1, что достоверно выше, чем при трансдермальном использовании препаратов ($p<0,001$).

Зависимость риска ТЭО от типа препарата отмечена всего в одном исследовании: эстерифицированные эстрогены характеризовались меньшим риском в сравнении с КЭ. Не обнаружено также достоверных различий изменения степени риска при пероральном применении изолированно только эстрогенов либо при комбинации их с гестагенами.

Применение ЗГТ в анамнезе не сопровождалось повышением риска ТЭО (ОР 1,2). Наибольшая степень риска зарегистрирована в течение первого года применения ЗГТ (ОР 4), с достоверным снижением в дальнейшем (ОР 2,1; $p<0,05$).

При впервые зарегистрированном эпизоде ТЭО достоверное повышение риска установлено в отношении пероральных препаратов (ОР 3,1), а при использовании трансдермальных эстрогенов риск практически не менялся.

Обнаружена одинаковая степень риска при применении ЗГТ в отношении развития тромбоза глубоких вен (ОР 2,8) и тромбоэмболии легочной артерии (ОР 2,7).

Только в одном исследовании оценивали степень риска осложнений при сочетании тромбофилических состояний с применением трансдермальных эстрогенов. При этом установлено существенное увеличение степени риска ТЭО (ОР 4,4) в сравнении с группой пациенток, не получавших эстрогены.

Повышение индекса массы тела (избыточный вес) сопровождалось повышением риска ТЭО (ОР 2,6), особенно при применении пероральных эстрогенов (ОР 5,4).

Выводы

Применение в качестве ЗГТ пероральных эстрогенов увеличивает риск развития ТЭО в 2-3 раза. Наиболее существенное повышение риска отмечается у пациенток при наличии факторов, предрасполагающих к ТЭО, и в течение первого года применения препаратов. Не обнаружено повышения риска при использовании трансдермальных эстрогенных препаратов.

Canonico M. et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008; 336; 1227-1231

Альтернативная коррекция климактерических расстройств

Ю.Э. Доброхотова, д.м.н., профессор, зав.кафедрой; Е.В. Летягина, к.м.н., Е.П. Есипова, к.м.н., Н.А. Литвинова, к.м.н.
Кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета Росздрава

Проблема старения женщины, медицинские и социальные аспекты периода пери- и постменопаузы в последнее время привлекают внимание широкого круга специалистов. Этот, казалось бы, естественный физиологический процесс часто сопровождается резким ухудшением состояния здоровья женщины. С периодом менопаузы и дефицитом эстрогенов связана манифестация целого ряда патологических синдромов. Общебиологическая роль эндогенных эстрогенов не ограничивается контролем формирования и регуляцией репродуктивной сферы женского организма, а также антиандрогенной активностью – их влияние распространяется на все системы организма женщины.

Климактерический период – это физиологический переходный этап в жизни женщины от репродуктивного возраста к старости. В течение этого периода на фоне происходящих в женском организме общих возрастных изменений превалируют инволюционные процессы в репродуктивной системе, обусловленные постепенным снижением, а в дальнейшем и прекращением функции яичников. При физиологическом течении климактерического периода нарушение циклических процессов в репродуктивной системе происходит постепенно, и организм успевает адаптироваться к этим изменениям. Несмотря на то что климактерический период является закономерным процессом старения, его течение у 40-70% женщин сопровождается патологическими симптомами.

В репродуктивном периоде жизни женщины эстрогены постоянно оказывают влияние на различные органы и ткани путем взаимодействия со специфическими эстрогенными рецепторами. Кроме матки и молочных желез, эти рецепторы локализуются в уретре, мочевом пузыре, клетках влагалища и мышцах тазового дна, в клетках мозга, сердца и артерий, костей, кожи, в слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктивы и пр. Эстрогены участвуют в образовании и поддержании прочности костной ткани, снижают ее резорбцию, нормализуют баланс между остеобластами и остеокластами (те и другие клетки содержат рецепторы эстрогенов). Именно поэтому нарушение продукции эстрогенов в организме (в менопаузе, при овариоэктомии и др.) сопровождается усилением резорбции костной ткани, развитием остеопороза и повышением ломкости костей.

Основной целью терапии в климактерии является ликвидация дефицита эстрогенов и возникших вследствие этого нейровегетативных нарушений, а также профилактика постменопаузального остеопороза и атеросклероза.

В настоящее время методом выбора при лечении женщин в климактерии является проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов.

Однако с учетом ряда противопоказаний к применению ЗГТ, таких как тромбоэмболические заболевания, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, нечувствительность к ЗГТ, онкологические заболевания гениталий и молочной железы и т.д., возникла необходимость в применении альтернативных методов лечения и профилактики климактерических расстройств.

С этой целью используются лекарственные средства, изготовленные из природных компонентов, которые лишены побочных аллергических и токсических эффектов и не вызывают синдрома отмены и привыкания. Растительные препараты, отвечающие натуропатическим требованиям и обладающие эстрогенной активностью, носят название фитоэстрогенов. Среди различных классов фитогормонов наибольшей эстрогенной активностью обладают изофлавоны.

В последнее время появились данные, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности фитоэстрогенов в устранении климактерических расстройств по сравнению с эстрогенами. Также доказано, что фитоэстрогены обладают важным профилактическим действием в отношении риска развития рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза [4, 6, 8].

Считается, что в основе развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний лежит воспалительный процесс. Важную роль в его развитии играет нуклеарный фактор кВ (NF-кВ), который влияет на выработку цитокинов и других протеинов острой фазы воспаления. Известно, что изофлавоны оказывают противовоспалительное, противосклеротическое и противоаллергическое действия, реализующиеся за счет ингибирования NF-кВ. В частности, в исследованиях Мураока и соавт. было обнаружено такое ингибирующее действие у изофлавона, как генистеин. Изофлавоны оказывают положительный эффект на состояние сосудистой стенки артерий и уровень холестерина крови, тем самым снижая риск возникновения атеросклероза [4].

Изофлавоны активно участвуют в обменных процессах костной ткани. Так, даидзеин, содержащийся в экстракте красного клевера, может ингибировать дифференциацию и активность остеокластов в той же степени, что и 17-β-эстрадиол. Вместе с тем в ряде исследований установлено, что изофлавоны обладают свойством, не характерным для самих эстрогенов, – способностью стимулировать развитие остеобластов (клеток, отвечающих за рост костной ткани). Это позволяет предотвратить процесс резорбции костной ткани и развития остеопороза [6, 8].

Фитоэстрогены, в том числе изофлавоны, способны подавлять пролиферацию клеток рака молочной железы за счет воздействия на процессы метаболизма витамина D_3, сродства к β-рецепторам эстрогенов и ингибированию ароматазы. Их эффективность подтверждается снижением маммографической плотности, которая является диагностическим критерием риска рака молочной железы [4, 5, 7].

Самыми насыщенными источниками изофлавонов в природе являются соевые бобы, семена льна и красный клевер. Однако необходимо отметить, что последний имеет ряд преимуществ. Именно экстракт красного клевера содержит сразу четыре изофлавона: биоканин А (Biochanin A), формононетин (Formononetin), даидзеин (Daidzein), генистеин (Genistein), в то время как, например, в сое имеется только две из этих субстанций.

Из вышеизложенного следует, что изофлавоны могут быть адекватной альтернативой общепринятой ЗГТ. Они эффективны в плане купирования климактерических расстройств и обладают важным профилактическим действием в отношении остеопороза, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение влияния изофлавонов экстракта красного клевера (препарат Клеверол*, фармацевтическая компания «Ядран», Хорватия) на климактерические симптомы, биохимические (триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности [ЛПВП]), гормональные (эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон [ФСГ]) показатели крови, а также на состояние эндометрия (данные УЗИ органов малого таза) у женщин в постменопаузе.

Исследуемая популяция состояла из 20 женщин с выраженным климактерическим синдромом, находящихся на амбулаторном лечении, в период естественной постменопаузы (от 2 до 10 лет после последней менструации) и готовых соблюдать указания врача относительно назначенной терапии. Средний возраст пациенток составил 47,5±2,5 года.

Критериями исключения пациенток являлись: наличие острых и хронических (в стадии обострения) заболеваний органов малого таза, сопутствующих инфекций, передающихся половым путем, прием препаратов ЗГТ в течение трех последних месяцев до начала данного клинического исследования, а также наличие эндокринных заболеваний, злокачественных новообразований, заболеваний центральной нервной системы, сопровождающихся нарушением высших корковых функций и приводящих к невозможности соблюдать указания врача.

Тяжесть климактерического синдрома оценивали по опроснику модифицированного менопаузального индекса. Опросник включал балльную оценку нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома. Женщинам проводили УЗИ органов малого таза, консультации эндокринолога по показаниям. Оценку состояния пациенток и исследуемых показателей производили до лечения, а также через 3 мес приема препарата Клеверол.

Как свидетельствуют представленные данные, у пациенток, принимающих Клеверол, наблюдалось планомерное понижение частоты встречаемости и выраженности всех симптомов климактерического синдрома (табл. 1).

Таблица 1. Модифицированный менопаузальный индекс (среднее значение)

Симптомы	Визит до терапии, баллы	Визит через 3 мес, баллы	Достоверность, p
Нейровегетативные	23,66	12,41	<0,001
Метаболические	3,03	2,92	0,001
Психоэмоциональные	7,17	6,07	<0,001
Всего	33,86	21,4	<0,001

Необходимо отметить, что достоверное понижение степени выраженности (в сравнении с исходной) нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома у пациенток, принимающих препарат Клеверол, было зарегистрировано уже через 3 мес после начала приема препарата.

В большей степени препарат влиял на нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, которые в процессе трехмесячной терапии достоверно уменьшились в сравнении с данными, полученными до начала терапии.

Максимально эффективным препарат Клеверол был при купировании головной боли (частота встречаемости достоверно снизилась при сравнении с частотой до приема данного препарата), сердцебиений (достоверно снизилась частота по окончании исследования). Также прослеживалась тенденция к снижению повышенной возбудимости. Эффективность Клеверола наблюдалась и в отношении классических эстрогендефицитных проявлений – приливов и потливости. Значительное уменьшение проявления этих симптомов отмечали к концу исследования. Положительное влияние изофлавонов на приливы можно объяснить тем, что они действуют как агонисты эстрогенов на центр терморегуляции гипоталамуса. Препарат оказывал положительный эффект на настроение пациенток, уменьшая проявления лабильности эмоционального статуса и депрессивных расстройств. В меньшей степени Клеверол оказывал воздействие на повышенную утомляемость, снижение памяти и либидо, которые традиционно относят к андрогензависимым расстройствам.

* В России торговое название препарата Феминал.

Практически не менялась степень выраженности метаболических симптомов.

На основании полученных данных гормонального профиля крови можно сделать вывод о том, что в результате проведенной трехмесячной терапии препаратом Клеверол появилась выраженная тенденция к снижению уровня ФСГ и повышению уровня эстрадиола (табл. 2).

Таблица 2. Уровень гормонов крови (среднее значение)

Показатели	Визит до терапии	Визит через 3 мес	Достоверность, p
ФСГ, мМЕ/мл	67,63	60,52	0,94
Эстрадиол, пмоль/л	53,86	87,62	0,094

При оценке липидного статуса крови обращает на себя внимание то, что уровень триглицеридов был в пределах нормальных значений у всех пациенток до исследования. В процессе испытания у женщин, принимавших Клеверол, отмечалось некоторое снижение триглицеридов через 3 мес приема по сравнению с исходными значениями. Это снижение показателя не является клинически значимым (табл. 3). Показатели ЛПВП практически не менялись к моменту окончания исследования. Также установлено клинически значимое снижение уровня общего холестерина и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) при сравнении этих показателей с исходными значениями (табл. 3).

Таблица 3. Оценка данных биохимического анализа крови (среднее значение)

Показатели	Визит до терапии	Визит через 3 мес	Достоверность, p
ЛПОНП, г/л	3,86	3,21	0,347
ЛПВП, г/л	1,69	1,67	0,754
Холестерин общий, ммоль/л	8,01	6,34	0,044
Триглицериды, г/л	1,43	1,38	0,212

Эти изменения в основном совпадают с данными других исследователей и подтверждают тот факт, что минимальные изменения липидного профиля могут потенциально сопровождаться значительным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у женщин в постменопаузе с высоким уровнем липидов [4].

В исследование были включены женщины с нормальными размерами матки и яичников, т.е. при УЗИ отсутствовала какая-либо гинекологическая патология. В ходе наблюдения за пациентками на протяжении всего исследования не было выявлено какого-либо изменения размеров и структуры матки и яичников. В результате трехмесячного приема препарата Клеверол у женщин не зарегистрировано изменений толщины и структуры эндометрия (табл. 4).

Таблица 4. Оценка данных УЗИ (среднее значение)

Показатель	Визит до терапии	Визит через 3 мес	Достоверность, p
Толщина эндометрия, мм	3,77	2,74	0,5

Таким образом, применение препарата в течение 3 мес для лечения климактерических расстройств оказалось безопасным для пациенток с точки зрения развития гиперпластических процессов эндометрия.

Выводы

Многие женщины, страдающие климактерическими расстройствами, опасаясь риска развития онкологических заболеваний, заинтересованы в альтернативных методах общепринятой ЗГТ. Необходимо отметить, что ряду пациенток ЗГТ противопоказана из-за сопутствующей соматической патологии.

Применение препарата на основе экстракта клевера (Клеверол) положительно воздействует на проявление климактерического синдрома, не оказывая негативного влияния на липидный спектр, гормональный профиль и состояние эндометрия. Таким образом, препарат Клеверол является эффективным альтернативным методом лечения климактерического синдрома, особенно легкой и среднетяжелой формы, и позволяет значительно улучшить качество жизни данной возрастной группы женщин.

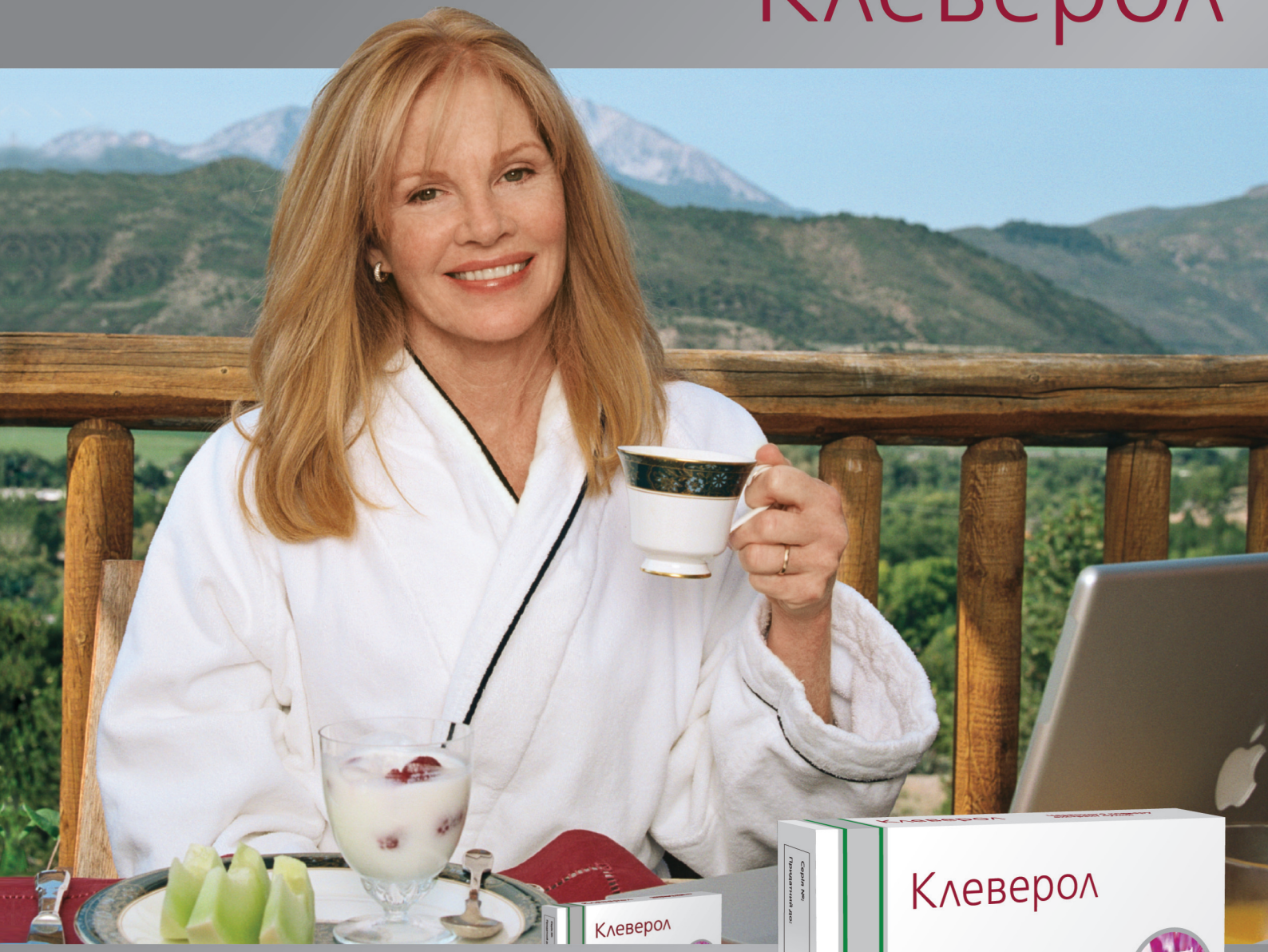
Литература

1. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. – М., 2001.
2. Кулаков В.П. Менопаузальный синдром. – М., 1996.
3. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – М., 2003.
4. Hidalgo L.A., Chedraui P.A. et all // The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled srudy / Cynecological Endocrinology, 2005; 21 (5): 257-264.
5. Atkinson C., Warren R.M., Sala E., Dowsett M., Dunning A.M., Healey C.S., Runswick S., Day N.E., Bingham S.A. // Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Breast Cancer Res. 2004; 6 (3): 140-2.
6. Atkinson C., Compston J.E., Day N.E., Dowsett M., Bingham S.A. // The effects of phytoestrogen on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2004 Feb; 79 (2): 326-33.
7. Simoncini T., Garibaldi S., Fu X.D., Pisaneschi S., Begliuomini S., Baldacci C., Lenzi E., Goglia L., Giretti M.S., Genazzani A.R. // Effect of phytoestrogens derived from red clover on atherogenic adhesion molecules in human endothelial cells.
8. Simoncini T., Fornari L., Mannella P., Caruso A., Garibaldi S., Baldacci C., Genazzani A.R. // Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells by red clover extracts. Menopause, 2005.

Статья впервые опубликована в журнале «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии», 2008, № 4.

***

Клеверол



КЛЕВЕРОЛ – НОВЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ ИЗОФЛАВОНОВ КРАСНОГО КЛЕВЕРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

- Альтернатива заместительной гормональной терапии
- Эффективное лечение вегето-сосудистых и психо-эмоциональных проявлений пре- и климактерического периодов (приливы, повышенная потливость, расстройства сна, возбудимость, депрессия и т. д.)
- Безопасность применения, возможность долговременной терапии
- Однократный прием суточной дозы
- Профилактика развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний

JADRAN

«Ядран» Хорватия, Представительство в Украине: Киев, ул. Чигорина, 18, оф. 314.
Тел. (044) 494-02-23; www.jadran.ru.
Хранить в местах, недоступных для детей. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией и проконсультируйтесь с врачом.
Регистрационное свидетельство МЗ Украины: № UA/7431/01/01 от 17.01.2008

Взгляд уролога на проблему женской сексуальной дисфункции

А.С. Переверзев, д.м.н., профессор кафедры урологии
Харьковской медицинской академии последипломного образования

В рамках профессиональной деятельности урологу нередко приходится принимать участие в решении сложных межличностных отношений на сексуальной почве, возникающих между близкими людьми.

Врачебная помощь оказывается необходимой и благотворной, когда она касается мужчины, в то время как расстройства сексуальной функции у женщины зачастую остаются недоступными из-за неудобств и стеснительности партнерши посвятить врача в интимные тайны личных переживаний и глубоких страданий.

Расстройства сексуальной функции у мужчин, благозвучно именуемые эректильной дисфункцией, являются физиологически одной из наиболее важных составляющих жизни, широко и многогранно освещенных в специальной литературе.

Взаимосвязь между сексуальной дисфункцией у женщин, физическим или эмоциональным состоянием, общим качеством жизни носит чрезвычайно вариабельный характер. Многие женщины чувствуют недостаточное удовлетворение, несмотря на способность достичь возбуждения и оргазма. Отмечается недостаточная корреляция между физиологическим и субъективным ощущениями.

Женская сексуальная дисфункция (ЖСД) широко распространена, однако пока ей не дано четкого определения, и понимают ее по-разному. Это мультикаузальная и многоплановая проблема, сочетающая биологические, психологические и межличностные аспекты. Данное состояние зависит от возраста, развивается прогрессивно, распространено повсеместно и встречается у 20-50% взрослых женщин.

Эпидемиология

National Health and Social Life Surgery описывает частоту ЖСД у 43% женщин в возрасте 18-59 лет. Нарушения либидо отмечают у 22% лиц женского пола, расстройства реакции возбуждения – у 14%, диспареунию – у 7% и нарушения оргазма приблизительно у 25% [1]. R. Rosen et al. сообщают, что в возрасте 21-70 лет частота возникновения ЖСД достигает 43% [2]. Подобные исследования проводились в Германии, и в них обнаружено, что нарушения сексуальности встречались у 38% женщин, причем частота их повышалась с возрастом (als progredient erwies) [3].

В результате проведенного телефонного опроса 5023 женщин в восьми европейских странах – Швеции, Бельгии, Англии, Германии, Австрии, Франции, Испании и Италии – выявлены расстройства либидо у 18% из опрошенных; недостаточность оргазма – у 13%, имели сексуальные проблемы 11% лиц. 32% женщин отмечали болезненный половой акт и 26% – консультировались по этому поводу у врача [4].

В одном из последних германских исследований с участием 750 женщин у 18% из них отмечены расстройства либидо, у 14% – неудовлетворенность половыми сношениями, у 13% – уклонение от половых актов [5]. В турецком исследовании (518 участниц в возрасте 18-55 лет) частота ЖСД наблюдалась в 48,3% случаев, 35,9% женщин страдали расстройствами возбуждения, 40,9% – выказывали нежелание заниматься сексом, 42,7% – испытывали проблемы с оргазмом и 42,9% – отметили боль при половом акте [6]. Таким образом, сексуальная дисфункция среди женщин является широко распространенным страданием с частотой от 22 до 49%. В Европе среди женского населения с возрастом частота гипоактивных расстройств сексуальных желаний повышается. Так, если в возрасте 20-29 лет они встречаются у 11% лиц, то у 60-70-летних достигают 53%. Общая частота сниженных сексуальных желаний колеблется между 6 и 13% [7]. 10-15% сексуально активных женщин репродуктивного возраста и приблизительно 39% – постменопаузального периода страдают диспареунией. В то же время приблизительно 1% женщин подвержены вагинизму, от 12 до 45% – не испытывают оргазма, 7-72% – отмечают отсутствие возбуждения и 15-23% – не желают заниматься сексом [8].

По данным масштабных исследований, в США треть женщин теряют сексуальный интерес, а около четверти – не испытывают оргазма, приблизительно 20% – сообщают о затруднениях лубрикации, еще около 20% – считают, что секс не приносит им удовольствия [9].

Виды нарушений сексуальной функции у женщин

Женская половая дисфункция оказывает большое влияние на качество жизни и межличностные отношения. У многих женщин возникают психические расстройства, эмоциональный дистресс, нарушение социальных связей. В отличие от широкого интереса в исследованиях к принципам лечения мужской половой дисфункции, женским сексуальным проблемам уделяется мало внимания.

Проблемы нарушений половой функции у женщин активно изучаются Харьковской школой сексопатологов [10-12]. Посвящены они преимущественно психосексуальным аспектам патологии у пациенток, страдающих неврологическими расстройствами.

Существует небольшое число исследований, в которых изучались психологические и физиологические основы женской половой дисфункции, а принципы лечения этих расстройств у женщин и вовсе не исследованы. Основным препятствием на пути развития клинических испытаний и клинической практики является отсутствие четко сформулированных общепризнанных диагностических принципов и классификации женской половой дисфункции.

Согласно рекомендациям ВОЗ, определение половой дисфункции включает различные состояния, при которых человек не способен принимать участие в сексуальных взаимоотношениях таким образом, как он/она желал бы.

Особые категории в номенклатуре включают:

- снижение или потерю сексуального желания;
- сексуальное отвращение;
- отсутствие генитального ответа;
- органическую дисфункцию;
- неорганический вагинизм;
- неорганическую диспареунию;
- чрезмерную сексуальную активность.

Сексуальные дисфункции определяются как «расстройства сексуального желания и психофизиологические изменения, которые проявляются во время сексуального цикла и приводят к значительному дистрессу и трудностям в межличностных взаимоотношениях» (ВОЗ, 2004).

Расстройства у женщин:

- снижение полового влечения;
- половое отвращение;
- расстройство возбуждения;
- нарушение оргазма;
- диспареуния;
- вагинизм.

Модель сексуального цикла человека, в том числе и женщины, состоит из нескольких последовательных и скоординированных фаз, включающих:

- сексуальное влечение (либидо);
- возбуждение;
- оргазм;
- удовлетворение.

Классификация

Только в 2003 г. была принята классификация ЖСД по рекомендации Международной согласительной конференции при участии Американской урологической ассоциации. Она основана на сведениях, в которых описаны четыре фазы женского сексуального реактивного цикла (желание, возбуждение, оргазм, удовлетворение). Оставив последую фазу, H.S. Kaplan [13] модифицировал классификацию в три фазы. Однако его предложение оказалось малопригодным для клинического использования.

Модель женской сексуальной реакции, в которой впервые выделена циркулярная обособленность каждой из составляющих фаз (см. схему), предложили R. Basson et al. [14]. Однако для использования в клинической практике она несколько громоздка.

Оптимальным вариантом является классификация ЖСД, одобренная в 2003 г., которая выглядит следующим образом.

I. Расстройства полового влечения:

А. Снижение полового влечения;

Б. Половое отвращение (аверсия).

II. Расстройства полового возбуждения.

III. Оргазмические расстройства.

IV. Болевые половые расстройства:

А. Диспареуния;

Б. Вагинизм;

В. Некоитальная боль.

В предложенную классификацию включены органические и психогенные формы сексуальной дисфункции. Общепризнано, что многие функции у женщин не являются строго психологически или органически обусловленными. Например, объективные признаки гиперчувствительности или аллодинии края преддверия у некоторых пациенток с диспареунией, а также повышенный мышечный тонус перивагинальных мышц часто сочетаются с вагинизмом и могут быть обусловлены выраженными центральными или психологическими детерминантами.

Достоинством этого варианта классификации является выделение четырех основных категорий сексуальной дисфункции, поскольку они необходимы для сохранения преемственности в исследованиях в клинической практике.

Попытаемся дать разъяснения отдельным категориям классификации.

Схема. Модель женской сексуальной реакции (Basson R. et al., 2004)

Расстройства полового влечения. Среди пациенток наблюдается постоянный или периодический дефицит или полное отсутствие сексуальных фантазий/мыслей с потерей интереса к сексуальной активности. Это сопровождается мучительным и угнетенным состоянием, межличностными конфликтами и личным дистрессом.

При расстройствах сексуального желания может отсутствовать всякая мотивация, участвующая в сексуальном возбуждении. Этот сниженный интерес в принципе является позиционным снижением либидо и может сохраняться на протяжении всей жизни.

Среди вариантов этого состояния выделяются виды:

А – приобретенное или врожденное расстройство либидо;

Б – генерализованное или ситуационно зависимое;

В – этиологически относимое к органическим или психическим причинам смешанного или неизвестного происхождения.

Расстройства женского сексуального возбуждения. Речь идет о персистирующей или перманентной невозможности иметь или поддерживать достаточное половое возбуждение, которое сопровождается адекватной генитальной реакцией по типу набухания гениталий, лубрикацией (увлажнением). Это состояние может сопровождаться субъективным ощущением недостаточности возбуждения, проявляясь также личным дистрессом.

Расстройства женского сексуального возбуждения можно объединить в три варианта:

А – редуцированное чувство сексуального возбуждения;

Б – отсутствие признаков физических реакций гениталий на их тактильную стимуляцию. Стимулирование сексуального возбуждения путем негенитальных приемов также не происходит;

В – комбинация генитальных и субъективных расстройств возбуждения при любом виде стимуляции, которая не сопровождается одним или несколькими оргазмами.

Расстройство оргазма. Речь идет о постоянных или возобновляющихся трудностях, замедлениях или неспособности достичь оргазма после достаточной сексуальной стимуляции и возбуждения, что вызывает у страдающего человека тяжелое чувство неудовлетворенности. Это состояние может быть первичным (никогда не было оргазма) или вторичным – как следствие хирургических вмешательств, травм, гормонального дефицита.

Каждый из видов недостаточности оргазма разделяется на:

А – прижизненный или врожденный;

Б – генерализованный или ситуационно зависимый;

В – этиологически отнесенный к органическому, психогенному, смешанному или неизвестному [14].

Женщины, которые при мануальном стимулировании во время полового акта могут испытывать оргазм, не имея его без этого вида стимуляции, расцениваются как не имеющие нарушений оргазма.

Причины. Во время оргазма возникает повышенная церебральная активизация в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, в субстанции grisea periaqueductalis в среднем мозге, в гиппокампе и в мозжечке. Во многих исследованиях доказано, что повреждение спинного мозга в сакральной области, которое

ведет к нарушению сакральных рефлексов, ассоциируется с расстройствами оргазма [15]. Вследствие нейропатии повреждаются в первую очередь длинные С-волокна [5]. При повреждении нижнего мотонейрона в области S2-S5 наблюдаются отчетливые расстройства оргазма. Интактные сакральные нервы являются предпосылкой к сохранности оргазма. За счет неповрежденной иннервации шейки матки посредством n. vagus и/или автономной нервной системы возможно частичное сохранение оргазма, несмотря на повреждение спинного мозга [16]. При гистерэктомии (без удаления шейки матки) и иссечении (потере) маточно-влагалищного сплетения возникают расстройства оргазма. У женщин, страдающих рассеянным склерозом, часто обнаруживается гипо- или аноргазмия, следствием чего бывает редуцированная влагалищная лубрикация и либидо. Соматосенсорная сохраненная иннервация n. pudendus оставляет интактной функцию оргазма.

Лекарственные препараты, которые повышают серотониновую активность или снижают допаминергическую активность (антипсихотики), затрудняют достижение оргазма. Наряду с антипсихотическими и нейролептическими лекарственными средствами, негативное влияние на способность к оргазму оказывают антигистаминные субстанции. Этот эффект частично объясняется вторичной гиперпролактинемией. У женщин с нарушением функции щитовидной железы ограничена способность к оргазму. В нескольких исследованиях установлено, что цереброваскулярные нарушения и перенесенный инсульт затрудняют лубрикацию и редуцируют способность к достижению оргазма.

Устранение названных обстоятельств может частично или полностью способствовать восстановлению либидо и/или сексуального возбуждения, а также сохранению оргазма.

Боль при половом контакте (коитальная боль). Диспареуния означает постоянную или повторяющуюся генитальную боль, которая возникает в начале или при полной влагалищной пенетрации половым членом или появляющуюся в течение полового акта. Вагинизм обусловливает определенные трудности, несмотря на состоявшееся желание влагалищной пенетрации и совершившийся половой акт. Имеют место вариабельные, неконтролируемые сокращения мышц тазового дна, остановить (избежать) которые женщина не может, что сопровождается болью. Структурные или другие физические отклонения исключаются.

Коитальная боль подразделяется на:

А – прижизненную или врожденную;

Б – генерализованную или ситуационно зависимую;

В – этиологически относимую к органическому, психогенному, смешанному или неизвестному типу [17].

Для точного определения диагноза в контексте уместно принять во внимание этиологические варианты описания ЖСД:

- негативная потеря (травма), воспоминания (физические, сексуальные, эмоциональные), предшествующие межличностные отношения, культурно-религиозные убеждения;
- имеющиеся межличностные трудности, сексуальная дисфункция партнера, неадекватное стимулирование и неудовлетворенные сексуальные и эмоциональные отношения;
- медицинские условности, психиатрические условности, медикация, наркотическая зависимость.

Аномалии гениталий (врожденные или приобретенные), равным образом как и заболевания гениталий, находятся в одной связи с генитальным болевым синдромом. Поверхностная боль может быть вызвана многочисленными заболеваниями наружных половых органов (например склерозирующим лишаем, который приводит к атрофическим изменениям, вульво-генитальными инфекциями), инфекциями мочевых путей, повреждениями и корригирующими операциями наружных половых органов.

Особенно большое значение имеет гормональный генез коитальной боли. Так, у женщин с нарушенной функцией щитовидной железы отчетливо повышается предрасположенность к диспареунии. Это четко коррелирует с депрессией и с интенсивными переживаниями [18]. Чаще речь идет о женщинах пери- или постменопаузального периода, у которых из-за недостаточности эстрогенов возникает влагалищная сухость и изменение pH. Это в свою очередь предрасполагает к развитию генитальной инфекции, редукции кавернозной гладкой мускулатуры, вульвовагинальной дистрофии и сопровождается болью.

Функциональные особенности мускулатуры тазового дна играют центральную роль в генезе болевого синдрома [19]. Гипертонус, как и слабость мускулатуры тазового дна, может быть причиной болезненности влагалищной пенетрации и диспареунии. Не исключается также патология внутренних гениталий, аномалии и заболевания матки (например эндометриоз, миомы матки, злокачественные опухоли), яичников, в частности овариальные кисты, малигномы, инфекционные процессы. После хирургических вмешательств, особенно в малом тазу, с повреждением симпатических волокон n. hypogastricus, сакральных нервов – тазовых сплетений и аутономного n. splanchnici – развиваются диспареуния, нарушения оргазма и редукция частоты коитальных контактов [20]. Кроме того, в развитии диспареунии немаловажное значение имеет наличие микро- и макроангиопатий. Потеря либидо вследствие органических заболеваний приводит к появлению коитальной боли и к возникновению межпартнерских проблем – сексуально неудовлетворяемому блаженству, сексуальному отвращению или недостаточному физическому самоудовлетворению [21].

Отдельно приходится считаться с т.н. VVS (вульварным вестибулярным синдромом). Генез его не совсем ясен. Пациентка сообщает о рецидивирующем генитальном микозе в прошлом. Объективно обнаруживается эритема, покрывающая наружные половые органы. При этом происходят ноцицептивные изменения сигналов за счет прилегающих тканей в области нейропатических сигналов.

Глубокая коитальная боль возникает вследствие эндометриоза, воспалительного синдрома тазового дна, миалгии m. levator ani, а также инволютивных изменений вагины и матки.

Вагинизм. Это периодически возникающий или персистентный спазм мускулатуры передней трети влагалища, который препятствует пенетрации полового члена во влагалище, что приводит к личному дистрессу.

Некоитальные сексуальные болевые ощущения – это периодически возникающая или персистентная генитальная боль, появляющаяся при некоитальной сексуальной стимуляции.

В каждом из этих вариантов выделены следующие подтипы:

А – пожизненный или приобретенный;

Б – генерализованный или ситуационный;

В – этиологическая причина (органическая, психогенная, смешанная, не установленная).

Разделение на подтипы в идеале основывается на достаточно полных данных, получаемых при сборе анамнеза, лабораторных тестах и объективных исследованиях. Например, диагноз вагинизма следует устанавливать, частично основываясь на данных анамнеза о сексуальных затруднениях, а также при неспособности пациентки выдерживать введение зеркала во время влагалищного исследования. В клинической практике уролога встречаются пациентки, которые крайне болезненно реагируют на введение цистоскопа.

Мы рассмотрели статистику, классификацию и основные виды ЖСД. В дальнейшем предполагаем остановиться на диагностике и принципах лечения, в частности заболеваний урологического профиля.

Литература

1. Laumann D.O., Paik A., Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. J.A.M.A., 1999; 281: 537-544.

2. Rosen R., Brown C., Heiman J. et al. The female sexual function index (FSF): a multidimensional self report instrument for the assessment of female sexual function. J. Sex. Marital Ther., 2000; 26: 191-208.

3. Korda J.B. Weibliche sexuelle Dysfunction Urologe., 2008; 47: 77-91.

4. Nicolosi A., Bavat J., Glaser D. et al. Sexual behavior, sexual dysfunction and related help seeking pattern in middle-aged and elderly Europeas: the global study of sexual attitudes and behaviors. World J. Urol., 2006; 14: 423-428.

5. Moreira E., Hartmann U., Glasser D. A population survey of sexual activity, sexual dysfunction and associated help seeking behavior in middle-aged and older adults in Germany Eur. J. Ned. Res., 2005; 10: 434-443.

6. Oksuz E., Malhan S. Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women. J. Urol., 2006; 175: 645-648.

7. Hayes R., Hons B.S., Donnerstein L. Relationship between hypoactive sexual desire disorder and aging Fertile Steril., 2007; 87: 107-112.

8. Graciottin A. Etiology and diagnosis of coital pain. J. Endocrinol. Invvest, 2003; 3: 133-145.

9. Goldstein I., Meston C.M., Davis S.H. Women's sexual function and dysfunction: study, diagnosis and treatemt. Taylor et Francis., 2006. New York. P. 218-227.

10. Кришталь В.В., Григорян С.Р. Сексология. Харьков, 1999. – 1152 с.

11. Кочарян Г.С. Феномен сексуальной аверсии // Андрол. и секс. мед. – 2007. – № 1(2). – С. 42-48.

12. Мавров Г.И. Психосексуальные аспекты урогенитальных инфекций у женщин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 3 (12). – С. 44-49.

13. Kaplan H.S. Disordes of sexual desire. Brunner/Mazel. New York, 1979.

14. Basson R., Altnof S., Davis S. Summary of the recommendations on sexual dysfunction in women. J. Sex. Med., 2004; 1: 24-34.

15. Sipski M.I., Alexander C.J., Rrosen B.C. Sexual arousal an orgasm in women: affects of spinal cord injury Ann. Neurol., 2001; 49: 35-44.

16. Whipple B., Gerdes C.A., Komisaruk B.R. Sexual response to self-stimulation in women with complete spinal cord injury. J. Sex. Res., 1996; 33: 231-240.

17. Basson R., Althof S., Davis S. et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. J. Sex. Med., 2004; 7: 24-34.

18. Nappi R., Salonia A., Traish A.M. Clinical biologic pathophisiologies of womens sexual dysfunction. J. Sex. Med. 2005; 2: 4-25.

19. Wejmar-Schutz W., Basson R., Rinik Y. Women sexual pain and its management. J. Sex. Med., 2005; 2: 301-316.

20. Nappl R., Salonia A., Traish A.M. Clinical biologic pathophysiologies of women's sexual dysfunction. J. Sex. Med., 2005; 2: 4-25.

ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification
183736
ISO 15189:2003 # 213609

ДІЛА®
МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

10 років якості!

Медична лабораторія «ДІЛА»

На українському ринку медичних послуг медична лабораторія «ДІЛА» цього року відзначає 10-річчя своєї діяльності. «ДІЛА» – приватний медико-діагностичний заклад, лідер у сфері лабораторних досліджень в Україні. Від часу свого заснування (1998) лабораторія набула цінного досвіду співпраці з лікарями-практиками, українськими та зарубіжними страховими компаніями, державними установами. На сьогодні мережа цієї медичної компанії охоплює 26 маніпуляційних кабінетів лише в Києві та Київській області та ще 25 – у 21 населеному пункті інших регіонів нашої країни. Нині тут працюють понад 400 фахівців медико-біологічного профілю, щодня близько 1500 пацієнтів відвідують кабінети задля отримання якісної лабораторної діагностики.

Широкі діагностичні можливості медичної лабораторії дозволяють проводити близько 350 видів клініколабораторних досліджень. У віданні «ДІЛИ» такі підрозділи, як біохімічний, імунологічний, мікробіологічний, загальноклінічний і молекулярно-біологічний. При цьому використовуються тест-системи виключно провідних світових виробників, таких як Beckman Coulter, Abbott, Bio-Rad, DRG, DSL, Roche Diagnostics. Це дає змогу виконувати необхідні лабораторні дослідження як для клініко-діагностичних, так і для суто наукових потреб. «ДІЛА» оснащена сучасною автоматизованою аналітичною системою, що дозволяє знижувати вплив людського фактора на результати досліджень практично до нуля та підвищувати пропускну спроможність лабораторії.

Медична лабораторія «ДІЛА» є активним учасником глобальних проектів зі співпраці з найбільшими діагностичними та фармацевтичними компаніями світу, а результати її діагностичних досліджень визнаються на світовому рівні. Працівники компанії регулярно беруть участь у міжнародних програмах з контролю за якістю лабораторних досліджень у системах Labquality (Фінляндія) та у системі лабораторного контролю медичного офісу Держдепартаменту США, у міжнародних програмах якості RIQAS (Randox, Велика Британія) і EQAS (Bio-Rad, США), у заходах із міжлабораторного та внутрішнього контролю якості в Україні. «ДІЛА» також виступає співкоординатором національної програми міжлабораторного порівняння результатів досліджень.

У компанії з 2005 р. запроваджено систему менеджменту якості. «ДІЛА» пройшла сертифікацію згідно з вимогами міжнародного стандарту ISO 9001:2000, а з 2007 р. – це єдина лабораторія в Україні, сертифікована за вимогами міжнародного стандарту для медичних лабораторій ISO 15189:2003.

Упродовж 10 років свого існування медична лабораторія «ДІЛА» впроваджує освітні ініціативи для практичних лікарів, організовуючи конференції, семінари та круглі столи, а також надаючи індивідуальні консультації фахівцям. Працівники лабораторії розробили довідник «Лабораторні тести (клінічне використання)», що побачив світ 2008 р. у Видавничому домі «Здоров'я України». Щомісяця для лікарів-практиків «ДІЛА» видає брошуру, де висвітлюються нові підходи у сфері лабораторних досліджень; підтримує власний веб-сайт з інформацією в галузі лабораторної медицини, який постійно оновлюється.

23-24 жовтня 2008 р. у Києві проходив І Міжнародний симпозіум «Клініка та лабораторний аналіз», організований медичною лабораторією «ДІЛА». Це перший в Україні захід, на якому було підбито проміжні підсумки досвіду співпраці фахівців-клініцистів і спеціалістів із лабораторної діагностики. Під час роботи симпозіуму українські та зарубіжні вчені, а також лікарі-практики обговорювали актуальні проблеми якості лабораторного процесу з погляду практичної медицини, питання пре- та постаналітичного етапів досліджень.

У наступне десятиліття медична лабораторія «ДІЛА» вступає зі значними теоретичними і практичними здобутками успішної діяльності та великими планами щодо подальшого поширення й вдосконалення якісної клініко-лабораторної діагностики.

Ліцензія МОЗ України АВ № 367206 від 03.08.2007 р. Атестат державної акредитації з правом проведення арбітражних досліджень № ПТ 0275/06 від 28.07.2006 р.

За матеріалами, наданими медичною лабораторією «ДІЛА»

Особенности лечения женщин с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Хотя инвазивная стратегия часто применяется у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСБПST), данные об эффективности такого подхода у женщин противоречивы. Исследователи, проводившие рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) по сравнению эффективности ранней инвазивной стратегии (РИС) с консервативной терапией (КТ) при ОКСБПST, выполнили метаанализ данных и оценили пользу и риск указанных подходов у мужчин и женщин.

Методы и ход исследования

В анализ вошли РКИ, проведенные среди пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST, рандомизированных на группы РИС и КТ. РИС заключалась в коронароангиографии (КАГ) всех больных с последующей (при показаниях) реваскуляризацией миокарда; КТ – в первоначальной фармакологической терапии и проведении КАГ только пациентам с рецидивирующими симптомами неспровоцированной ишемии миокарда или ишемией, диагностированной при неинвазивном нагрузочном тестировании.

Из результатов РКИ отбирали данные о частоте смерти, нефатального ИМ и повторных госпитализаций по поводу ОКС у мужчин и женщин. Эти первичные исходы были прослежены на протяжении трех периодов: от рандомизации до выписки, от выписки до 12 мес и от рандомизации до 12 мес наблюдения.

Результаты

В Кокрановской базе данных и MEDLINE выявлено 8 РКИ, опубликованных до апреля 2008 г. и соответствовавших критериям включения. Всего в них участвовало 10 412 пациентов, в т.ч. 7260 мужчин и 3152 женщины (средний возраст – 61,3 и 64,1 года соответственно). Женщины достоверно чаще имели сопутствующие заболевания – сахарный диабет, артериальную гипертензию и гиперлипидемию. Мужчины чаще были активными курильщиками и чаще перенесли ИМ в анамнезе. Частота депрессии сегмента ST при поступлении у мужчин и женщин была сопоставимой (39 и 37% соответственно). Однако у женщин чаще отмечалась инверсия зубца Т (54 против 43% у мужчин). При рандомизации у мужчин достоверно чаще, чем у женщин, регистрировали повышение уровня маркеров некроза миокарда (55 против 42,5%). У женщин с планируемой РИС при КАГ реже выявлялось значимое (≥50% просвета) поражение коронарных артерий (24 против 8% у мужчин; $p<0,001$), в т.ч. у пациенток со смещением сегмента ST (16% женщин против 6% мужчин; $p<0,001$) и с повышенным уровнем маркеров некроза (14 против 6%; $p<0,001$). Напротив, у мужчин чаще встречалось трехсосудистое поражение коронарного русла или стеноз ствола левой коронарной артерии (35 против 23% у женщин; $p<0,001$).

Данные о частоте первичных исходов были доступны для 10 150 больных (3075 женщин и 7075 мужчин). В период от рандомизации до 12 мес во всей популяции участников частота смерти, нефатального ИМ и повторной госпитализации с ОКС была меньше в группе РИС: 21,1 против 25,9% в группе КТ. Эффективность РИС была достигнута прежде всего за счет снижения риска повторных госпитализаций, при недостоверных трендах к снижению риска смерти, ИМ или их комбинации. Однако эффективность РИС у женщин имела только пограничную статистическую значимость в сравнении с мужчинами (21,2 против 26,3%). Польза РИС заключалась в достоверном снижении частоты повторных госпитализаций (на 32% у женщин и на 34% у мужчин), однако оценка ее влияния на общую смертность, частоту ИМ и их комбинации была недостоверной.

Независимо от пола РИС в сравнении с КТ сопровождалась недостоверным повышением риска смерти и ИМ во время госпитализации. Однако после выписки риск комбинации этих исходов значительно уменьшался в группе РИС у лиц обоего пола.

Частота первичной точки при РИС оказалась достоверно ниже среди пациентов с повышенным уровнем маркеров некроза миокарда (креатинфосфокиназы или тропонина). Сочетание смерти с ИМ также было реже в группе РИС в сравнении с КТ при отмеченном повышении креатинфосфокиназы или тропонинов, но не различалось при отсутствии их повышения. РИС оказалась более эффективной в сравнении с КТ у женщин с повышенным уровнем маркеров некроза. Напротив, у мужчин РИС была более эффективна как при повышении уровней маркеров некроза, так и без их подъема.

Выводы

Данные метаанализа РКИ продемонстрировали, что при ОКСБПST РИС полезна для всех мужчин и женщин группы высокого риска (с повышенным уровнем маркеров некроза миокарда). А у женщин группы низкого риска рутинный инвазивный подход оказался не более эффективным, чем КТ. Более того, в данной подгруппе пациенток РИС может быть связана с повышенным риском смерти и ИМ.

Полученные результаты подтверждают действующие рекомендации Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца (2007), в которых отмечается, что для лечения женщин с ОКСБПST низкого риска следует отдавать предпочтение консервативной терапии.

O'Donoghue M., Boden W.E., Braunwald E. et al. Early Invasive vs Conservative Treatment Strategies in Women and Men With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Meta-analysis. JAMA. July 2, 2008; 300 (1): 71-80

Повышенный уровень артериального давления как прогностический признак развития преэклампсии

В проведенных ранее исследованиях было установлено, что при развитии преэклампсии (ПЭ) в I и II триместрах и даже непосредственно перед наступлением беременности регистрируют повышенные уровни среднего артериального давления (АДс). Измерение АД является скрининговым тестом при дородовом наблюдении для прогнозирования или диагностики гипертензивных осложнений. Однако остается неустановленным, следует ли рассматривать рутинное измерение АД как прогностический тест или оно позволяет только диагностировать гипертензивные нарушения при беременности? Данный обзор выполнен с целью оценки прогностического значения измерения АД в отношении развития ПЭ у беременных.

Методы и ход исследования

В электронных базах данных произведен поиск источников, опубликованных до февраля 2007 г.

Критериями ПЭ были зарегистрированные во второй половине беременности (после 20 нед) стойкое повышение уровня систолического АД (САД) до 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолического АД (ДАД) до 90 мм рт. ст. и выше в сочетании с протеинурией ≥0,3 г/сут и/или наличием протеинурии в однократной пробе мочи в полуколичественной постановке «+» (0,3 г/л) и более. Критериями тяжелой ПЭ были: повышение САД до 160 мм рт. ст. и выше и/или ДАД до 110 мм рт. ст. и выше в сочетании с протеинурией ≥2 г/сут и/или наличием протеинурии в однократной пробе мочи в полуколичественной постановке «+++» и более, а также раннее развитие клинических симптомов до полных 34 нед беременности. В качестве сочетанной ПЭ считалось развитие протеинурии ≥0,3 г/сут и/или наличие протеинурии в однократной пробе мочи в полуколичественной постановке «+» и более, зарегистрированное во второй половине беременности при наличии у беременной хронической артериальной гипертензии (ХАГ). Критерием ХАГ было повышенное АД до или в течение первых 20 нед беременности, сохраняющееся через три месяца после родоразрешения.

В систематический обзор были включены 34 исследования, содержащие информацию о 60 599 пациентках, у 3341 из которых была зарегистрирована ПЭ. В 18 испытаниях определяли значения АДс, в 6 – показатели САД, в 11 – ДАД, а в 3 – оценивали повышение САД либо ДАД по отношению к исходному АД.

Результаты

В ходе проведенного анализа установлено, что чувствительность определения ДАД и АДс в отношении развития ПЭ была одинаковой и составила 35%, в то время как чувствительность при измерении САД – только 24%. Специфика определения САД, ДАД и АДс была одинаковой – 90%. В 6 исследованиях в качестве порогового для АДс принимали значение 85 мм рт. ст. Для данного значения АДс его чувствительность в качестве диагностического критерия ПЭ составила 52%, специфичность – 84%, положительное прогностическое значение (ППЗ) – 3,3, отрицательное прогностическое значение (ОПЗ) – 0,57. При использовании для АДс значения 90 мм рт. ст. в качестве порогового отмечено увеличение чувствительности и специфичности теста; ППЗ составило 3,5, ОПЗ – 0,46.

В трех исследованиях, где в качестве основного теста оценивали повышение уровня САД и/или ДАД по отношению к исходному, прогностическая ценность оказалась низкой. Низкая прогностическая ценность отмечена как для повышения САД и/или ДАД в сравнении с уровнем АД до беременности, так и для повышения АД по мере увеличения срока гестации.

Прогностическую ценность в отношении тяжелой ПЭ оценивали в одном когортном исследовании (в I триметре беременности ППЗ составило 2,9; ОПЗ – 0,74) и в одном исследовании типа «случай-контроль» (ППЗ – 4,3; ОПЗ – 0,54).

В группе беременных высокого риска наибольшую прогностическую ценность имело повышение уровня ДАД до 75 мм рт. ст. и выше при измерении во II триместре беременности (ППЗ – 2,8; ОПЗ – 0,39). В одной из публикаций ППЗ была 2,8, ОПЗ – 0, однако в этом исследовании зарегистрирован всего один случай ПЭ, при этом чувствительность теста составила 100%.

В исследованиях, где были исключены беременные с ХАГ, ППЗ для САД было 1,9, для ДАД – 2,7 и для АДс – 2,6. ОПЗ составило соответственно 0,6; 0,6 и 0,5.

Выводы

Оценка АДс позволяет более точно прогнозировать развитие ПЭ в сравнении с измерением САД и ДАД и в сравнении с оценкой повышения САД и/или ДАД по отношению к их исходным значениям. В группе беременных низкого риска показатель АДс во II триместре равен 85 мм рт. ст. и обладает хорошей прогностической ценностью; при этом использование в качестве пороговых значений 90 мм рт. ст. и выше лишь незначительно повышает ППЗ теста.

В группе беременных высокого риска наиболее выраженной прогностической ценностью обладает повышение ДАД до 75 мм рт. ст. и более, однако точность прогнозирования развития ПЭ недостаточная.

По мнению авторов исследования, оценка АДс при первичном обращении беременной может в клинической практике повысить точность прогнозирования развития ПЭ.

Cnossen J.S. et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008; 336; 1117-1120

Неудачные попытки экстубации у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом связаны с дефицитом сурфактанта

Респираторная поддержка недоношенных новорожденных направлена на уменьшение потребности в длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и связанных с ней осложнений. Раннее прекращение ИВЛ у них затруднительно, и у 25-52% недоношенных младенцев имеют место неудачные попытки экстубации (НЭ). Цель исследования состояла в том, чтобы установить влияние на степень дыхательной недостаточности сниженного количества легочного сурфактанта после попытки экстубации у недоношенных младенцев, получающих лечение по поводу респираторного дистресс-синдрома (РДС).

Методы и ход исследования

С января 2001 по декабрь 2005 г. в двух отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных университетских центров г. Падова и Анкона (Италия) было проведено проспективное исследование недоношенных младенцев с умеренным/серьезным РДС, которые нуждались в ИВЛ и экзогенном сурфактанте и не могли быть экстубированы до 3-го дня жизни.

Для оценки размера пула (РП) сурфактантного десатурированного фосфатидилхолина (DSPC) и периода его полураспада перед экстубацией эндотрахеально вводили С-меченый дипальмитолфосфатидилхолин.

Все пациенты были разделены на три группы: первая – с неудачной попыткой экстубации (группа НЭ); вторая – с успешной экстубацией (группа УЭ); третья – неэкстубированные младенцы (группа НеЭ) — нуждались в продолжении вентиляции.

Результаты

Всего в исследование были включены 88 недоношенных новорожденных (вес при рождении [ВР] 825 + 226 г; гестационный возраст [ГВ] 26,5 + 2,3 нед), нуждавшихся в ИВЛ и получавших лечение по поводу умеренного/серьезного РДС в среднем послеродовом возрасте 12 + 8 дней.

9 детей были исключены из анализа (из-за нарушения протокола исследования), 14 – из-за экстубации в течение первых трех дней жизни. Еще 2 пациента не вошли в основную группу из-за аналитических проблем во время обработки данных.

Из оставшихся 63 детей (ВР 843 + 243 г; ГВ 26,5 + 2,4 нед; возраст при проведении исследования 10 + 7 дней) 16 были отнесены в группу НЭ и 23 — в группу УЭ. 24 новорожденных (группа НеЭ) не были экстубированы позднее, в течение 5 дней после начала исследования, из-за недостаточных самостоятельных дыхательных движений, медленного улучшения или ухудшения клинического состояния.

Пациенты из группы НеЭ имели достоверно более низкие показатели ВР и ГВ по сравнению с пациентами из групп НЭ и УЭ (ВР 712 + 170 г, 906 + 188 г и 945 + 238 г соответственно, $p<0,05$; ГВ 25,5 + 2,5 нед, 27,1 + 2,4 нед и 27,3 + 2,3 нед соответственно, $p<0,05$). Кортикостероиды в дородовом периоде применяли у 15 детей в группе НеЭ, у 7 – в группе НЭ, и у 13 – в группе УЭ ($p>0,05$). Показатели среднего давления в дыхательных путях (MAP), FiO_2 и пикового давления на вдохе не имели существенных различий между группами при включении в исследование. Совокупные дозы экзогенного сурфактанта были подобны во всех трех группах изучения (НеЭ 253 + 86 мг/кг, НЭ 227 + 69 мг/кг, УЭ 236 + 91 мг/кг; $p> 0,05$).

В группе НЭ трое (19%) из 16 пациентов нуждались в повторной интубации из-за увеличения тяжести РДС. Экстубация в группе НеЭ была отсрочена из-за метаболического ацидоза (pH <7,2), связанного с функционирующим артериальным протоком (n=9), сепсисом (n=6), недостаточными спонтанными дыхательными движениями (n= 5) или другими причинами (n=4). Группа НЭ имела значительно ниже РП DSPC, чем группа УЭ (25 + 12 против 43 + 24 мг/кг; $p=0,034$), а также, чем группа НеЭ (37 + 32 мг/кг). Различия имели ту же самую степень в подгруппе младенцев с ВР <1000 г, однако их число было невелико, чтобы привести к существенному различию. Период полураспада DSPC был 19 + 7,24 + 12 и 28 + 18 ч в группах НЭ, УЭ и НеЭ соответственно; различия не были существенными. Количества DSPC, полученные из трахеальных аспиратов, составляли 29 + 18; 33 + 19 и 30 + 19 мг/мл в группах НЭ, УЭ и НеЭ соответственно, не имея существенных различий.

Не было найдено значительной корреляции между РП DSPC, периодом его полураспада и клиническими данными. Показатели MAP в течение 12 ч перед экстубацией были 1,6 + 0,8 и 1,1 + 0,4 см водн. ст. в группах НЭ и УЭ соответственно ($p<0,05$). РП DSPC не имели корреляционной связи с FiO_2 после экстубации и параметрами CPAP или показателем MAP. Никакая корреляция также не была найдена при исследовании периода полураспада DSPC.

Выводы

НЭ у недоношенных детей с РДС и ухудшение дыхательного статуса после экстубации связаны с дефицитом сурфактанта.

По мнению авторов, у данного контингента могут быть индивидуальные различия в метаболизме сурфактанта после введения экзогенных сурфактантов.

Недостатком исследования стали его малый объем и то, что в ходе его проведения не были последовательно зарегистрированы все параметры ИВЛ.

Giovanna Verlato et al. Surfactant status in preterm neonates recovering from respiratory distress syndrome. Pediatrics. July 2008; 122 (1): 102-108

Ролевые позиции в системе врач-пациент

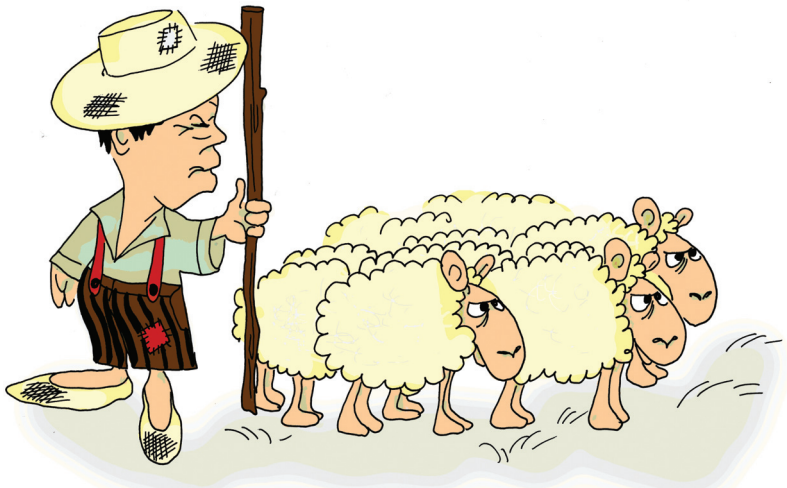
Хотим мы того или нет, но каждый день на своем рабочем месте мы играем разные роли.

Ю.И. Чертков, заместитель генерального директора ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»

Нужны ли тренинги для врачей на тему коммуникации с пациентами? На мой взгляд, такие знания весьма актуальны и полезны в работе практикующего врача. Однако сегодня тренинговые программы в Украине являются скорее редкостью, чем привычной практикой, по двум причинам. Во-первых, еще не пришло время – мы всегда отставали от Западной Европы по уровню развития. Во-вторых, наши врачи – весьма образованные и эрудированные люди, поэтому если за такую программу обучения берется специалист с психологическим образованием, как правило, выходит не очень качественно.

Часто психологи не до конца осознают всю глубину специфики работы практикующего врача. Это напоминает мне один анекдот.

Однажды к пастуху овец прилетел на вертолете бизнес-тренер и предложил свои услуги.
Пастух сказал:
– Ты мне не нужен, да и расплачиваться мне нечем.
Тренер возразил:
– Как не нужен? Я научу тебя, как правильно пасти овец. После тренинга ты не потеряешь ни одной овцы, твоя прибыль быстро возрастет. А насчет оплаты не волнуйся, я возьму одну из твоих овец!
В целом тренинг на тему «Психотипы овец» получился очень увлекательным.
Прощаясь, пастух сказал:
– Огромное спасибо, твой тренинг был очень полезным. Я узнал, что если в моем стаде появилась овца-лидер, мне нужно подавить ее волю, пристально глядя ей в глаза; если завелась овца-деструктор, я должен натравить на нее своих псов, чтобы все стадо на это смотрело. Непонятно только одно – зачем ты в качестве оплаты забрал мою мохнатую белую собаку?



Целью этой публикации не является ни описание какой-то новой квантово-волновой теории сердечно-сосудистых катастроф, ни представление официальных инструкций по отделению «агнцев от козлищ». Это предложение задуматься о важности коммуникации между врачом и пациентом, а также о том, что это нам дает и как этим пользоваться.

Наше отношение к собственной работе

80% людей работают тем лучше, чем больше им платят (или в случае медицины – чем больше они зарабатывают); 10% – трудоголики, т.е. люди, которые живут для того, чтобы работать; 10% – творцы, работающие для того, чтобы творить (например научные сотрудники, занимающиеся исследованиями).

Какие роли врача сегодня являются негативными? Наиболее неблагоприятными являются роли царя, слуги и подсудимого.

Роль царя

В беседе с пациентом вы можете ему что-то подсказать, а можете и не подсказывать, можете пристыдить:

– Я вам что – справочное бюро? Идите к своему семейному врачу и выясняйте, почему он назначает такую дрянь!

– Какой дурак вас оперировал?

– Вы профессор!

Можно перечислять все вредные привычки пациента, которые привели его на больничную койку, но следует помнить, что все мы не безгрешны.

Вы находитесь на своей территории, вам привычны стены лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), а пациент, как правило, чувствует себя не очень комфортно. Поэтому роль царя является негативной. Вы должны работать с ним на равных, относиться к нему с уважением – так легче добиться взаимопонимания.

Роль слуги

Часто больные отводят врачу роль слуги. Существует категория лиц типа «пальцы веером», которые считают, что их состояние здоровья – самое важное и самое срочное, что есть у врача на текущий момент.

Нередко пациенты пытаются качать права, вмешиваясь в лечебно-диагностический процесс:

– Ой, у меня что-то кольнуло в груди, ну-ка снимите мне срочно кардиограмму!

– Вам сегодня уже делали кардиограмму, я же вам объяснил, что это боль из-за остеохондроза позвоночника!

– Нет, вы снимите сейчас. Я чувствую, что это сердце. Я же лучше знаю свой организм!

Не стоит поддаваться давлению пациента, вы хозяин на своем рабочем месте.

Роль подсудимого

Зачастую пациенты пытаются выступить в роли судей: «На мою пенсию прожить невозможно, а вы назначили столько дорогостоящих лекарств!».

Нередко больные делают попытки оценить качество работы врача и подвергают сомнению его профессиональный уровень: «А вот тот врач мне правильно сказал, что у меня ревматизм, а вы мне говорите, что у меня какой-то артроз».

«Вы наживаетесь на чужом горе!», – достаточно популярная фраза пациентов, которые выступают в роли судей, а вам пытаются отвести роль подсудимого.

Ни в коем случае не стоит брать отрицательную энергию на себя – вы не можете быть в ответе за все!

Об этих негативных ролях нужно знать и стараться их избегать.

Рассмотрим позитивные роли – роль личности, представителя, посредника и эксперта.

Роль личности

Врач – это Личность с большой буквы. Издавна врачи пользовались уважением в обществе. В настоящее время большое количество специалистов в Украине уходят из медицины в другие отрасли: фармацевтику, сферу медицинских исследований, торговли медицинским оборудованием и т.д. Вместе с тем аналитики прогнозируют, что такая тенденция вскоре прекратится по нескольким причинам.

Если в 1990 г. средняя заработная плата врача составляла 15 дол., а медицинского представителя – 300 дол., т.е. соотношение доходов было 1:20, то в 2008 г. средняя официальная зарплата врача – 170 дол., а медицинского представителя – 675 дол. (соотношение 1:4). Зарплата врачей в некоторых частных центрах колеблется от 500 до 1400 дол., в то же время у «новичка» в компаниях, проводящих клинические исследования, она в среднем составляет 900 дол.

Как бы там ни было, если врач остается врачом, занимаясь непосредственно лечением пациентов, то делает он это точно не из-за денег, а по призванию. Это выбор настоящей личности.

Роль представителя

Часто врач воспринимается через призму того ЛПУ, в котором он трудится. Если он работает в авторитетном ЛПУ, это повышает его престиж. Однако нередко именно личность врача повышает престиж всего ЛПУ.

Интересная история произошла (если верить рассказам местного населения) в Донецке. В этом городе есть больница, которую все называют больницей Вишневского. Оказывается, один врач по фамилии Вишневский ездил на работу на троллейбусе и ежедневно платил условно рубль кондуктору за объявление такого содержания: «Следующая остановка – больница Вишневского». За год местное население привыкло, и все стали называть это лечебное учреждение – больница Вишневского. Вот вам пример врача – представителя своей больницы.

Нередко имидж клиники накладывает определенный отпечаток на поведение врачей.

Роль посредника

Часто врач играет эту роль, являясь посредником между пациентом и аптекой, между призывником и армией и т.д. Терапевт может быть посредником между пациентом и хирургом, семейный врач может представлять интересы пациента перед узкими специалистами, кардиореаниматолог тоже может вести пациента с острым инфарктом миокарда либо самостоятельно (тромболизис), либо предложить хирургам отделения рентгеноваскулярной хирургии.

Таким образом, в своей практической деятельности врач часто выполняет посреднические функции, которые очень важны.

Роль эксперта

Эта функция наиболее привычна врачам. Причем к ним как к экспертам обращаются не только на рабочем месте. Часто это происходит на вечеринках, в отпуске и т.д. Стоит только неосторожно упомянуть, что ты врач, как тут же следует череда вопросов – ведь все, что люди делают в жизни, так или иначе касается их здоровья.

Из чего же складывается ваша репутация и репутация клиники, в которой вы работаете?

В настоящее время ценится не только высокое, но и стабильное качество медицинского сервиса. 80% успеха в лечении зависит от желания врача и пациента справиться с заболеванием. Это можно назвать мотивацией к выздоровлению. Если врач старается вылечить больного, а тот искренне верит в выздоровление, то, как правило, процесс терапии проходит успешнее.

Считается, что работать с новым пациентом в шесть раз труднее, чем с тем, которого знаешь давно.

Очень важным законом является закон 1:67 – если вы плохо обходитесь с пациентом, об этом узнают ровно 67 человек, а если его все устраивает, об этом он расскажет только троим. Говорят, плохие вести не лежат на месте. Пациенты становятся все более и более юридически грамотными. Все чаще в прессе появляются публикации с обвинением врачей в ошибках, халатности и т.д. Это говорит о том, что практикующему врачу нужно быть очень осторожным и дальновидным.

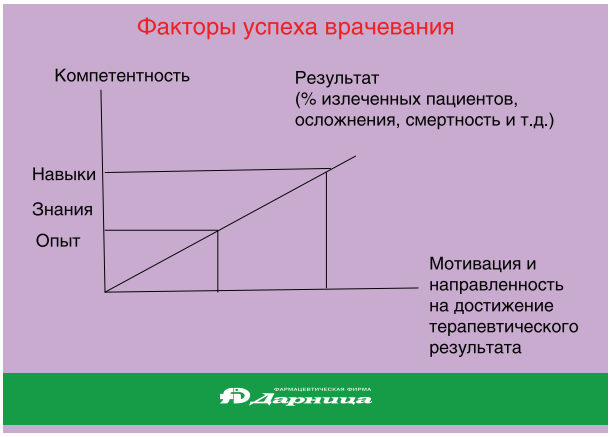
Следует ли брать деньги с пациентов? Я полагаю, что если пациент искренне благодарит врача, то не стоит ему отказывать. Почему? Если человек заплатил за ваши рекомендации деньги, он будет лучше соблюдать режим терапии.

Это правило действительно работает везде. Например, если человек покупает книгу, как правило, он старается ее прочитать. Я с этим часто сталкиваюсь на тренингах: если слушатели заплатили деньги, они участвуют в мероприятии, вникают во все; если тренинг проводится бесплатно, появляется много зевак. Человек, который заплатил деньги за спортзал, купив абонемент, старается не пропускать тренировок.

Если вы отказываетесь принимать благодарность от больного, то можете лишить его шанса придерживаться ваших рекомендаций. Другое дело, нельзя обращаться с пациентом по принципу «сколько заплатили, столько и отрезал».

Основная задача коммуникативных навыков врача – это приобретение и удержание пациентов. Задумайтесь, нужны ли вам они? Ведь если нет пациентов – нет врачевания; нет врачевания – нет работы; таким образом, нет коммуникации – нет пациентов. Все, порочный круг замкнулся.

От чего зависит успех врачевания? Можно изобразить в виде диаграммы:



Какой пациент имеет больше шансов на выздоровление?

Ответить на этот вопрос поможет правило «3 П»:

1. *Потребность выздоровления.* Не всякий пациент по-настоящему хочет выздороветь. Попробуйте заставить алкоголика начать лечение, если он этого не хочет.

В одной передаче я услышал интересную реплику. Общественность обсуждала проблему алкоголизма, и когда у пьющего человека спросили: «А вы не пробовали лечиться?» – он ответил: «А зачем? Если мне, например, нравится секс, то почему я должен от этого лечиться?».

2. *Платежеспособность.* Совсем необязательно (хотя и желательно) расплачиваться деньгами, платить можно временем, усилиями и т.д.

3. *Полномочия принимать решение.* Каждый человек должен решить для себя: соблюдать режим или нет? лечиться или нет? быть слабым и немощным или сильным и здоровым?

Выражение «за деньги здоровье не купишь» – не всегда справедливо. Достаточно часто бывают ситуации, когда именно деньги спасают здоровье, позволяют его сохранить, своевременно выполнить операцию и т.д. Другое дело, что одних лишь денег зачастую бывает недостаточно, нужны еще усилия и время, ведь сохранением здоровья нужно заниматься.

Таким образом, попытаемся сформулировать определение, каков же он – хороший пациент. Хороший пациент – это тот, кто нуждается в вашем лечении или консультации, способен его оплатить (соблюдением режима, трудом, терпением), имеет для этого ресурсы и может ими распорядиться.

Мы пьем и разрушаем этим печень, –
Кричат нам доктора в глухие уши,
Но печень Урсохолом мы подлечим,
А трезвость иссушает наши души.

Заказать тренинговые материалы и получить дополнительную информацию вы можете:

- *позвонив по номеру «горячей линии»: **8-800-5000-820** (звонки со стационарных телефонов на территории Украины бесплатные; стоимость звонков с мобильных телефонов – согласно тарифам операторов мобильной связи);*
- *отправив письмо по адресу: 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13, отдел маркетинга ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»;*
- *отправив электронное письмо по адресу: inform@darnitsa.kiev.ua (в теме письма указать «тренинги для врачей»).*

В чем заключается эффективность взаимодействия?

Азицин

слаженность всех механизмов борьбы с инфекцией

- **Максимальная способность активировать внутренние противовоспалительные механизмы**
- **Доказанная эффективность короткого курса лечения**
- **Активность относительно внутриклеточных штаммов**
- **Селективное распределение в очаги воспаления**
- **Устойчивость к воздействию соляной кислоты в желудке**
- **Прием 1 раз в сутки**

Р. с. МЗ Украины UA/0137/02/01

Большие инвестиции в здоровье нации

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА
Дарница
www.darnitsa.ua

Задача № 1

У ВИЧ-инфицированной больной в стадии СПИД-ассоциированного комплекса заподозрен герпетический менингоэнцефалит. Выберите препарат этиотропной терапии.

1. Ацикловир.
2. Пенициллин.
3. Фторхинолоны.
4. Хлорохин.
5. Специфический иммуноглобулин.

Задача № 2

У Димы Б., 7 лет, диагностирована скарлатина, типичная, легкой формы. Ребенок не госпитализирован. Какие антибиотики являются препаратами выбора в этих условиях?

1. Пенициллинового ряда.
2. Полусинтетические пенициллины (аминопенициллины).
3. Фторхинолоны.
4. Цефалоспорины.
5. Макролиды.

Задача № 3

Больная С., 23 лет, поступила в стационар в тяжелом состоянии. Дома наблюдались высокая температура тела, головная боль, рвота, боль в мышцах. При обследовании: на коже конечностей, туловища, ягодиц, конъюнктиве – геморрагическая сыпь в виде петехий и экхимозов, диффузный цианоз. Частота дыхания 24/мин, АД 60/40 мм рт. ст., пульс 140 уд/мин. Мраморный оттенок кожи. Какое из терапевтических средств не показано при таком состоянии?

1. Реополиглюкин.
2. Преднизолон.
3. Пенициллин.
4. Левомицетина сукцинат.
5. Плазмаферез.

Задача № 4

У девочки 14 лет через четыре дня по возвращении из Индии, где она находилась на отдыхе, внезапно появились горячка, заторможенность, обмороки, бред, галлюцинации, сильная головная боль, многократная рвота, сердцебиение, одышка, влажный кашель с пенистой геморрагической мокротой. На коже – обширная петехиально-геморрагическая сыпь. В легких с обеих сторон дыхание ослабленное, паравертебрально выслушивается небольшое количество влажных хрипов. Какой антибиотик особенно эффективен в этиотропной терапии наиболее вероятного заболевания у ребенка?

1. Окситетрациклин.
2. Стрептомицин.
3. Мономицин.
4. Ампициллин.
5. Морфоциклин.

Задача № 5

При осмотре больной Н. выявлено: состояние тяжелое, конечности холодные, акроцианоз, кожа и слизистые сухие, темные круги под глазами, АД 70/50 мм рт. ст., диурез 100 мл. Заболевание началось 10 ч тому назад многократным водянистым стулом без примесей, повторной рвотой. Какой препарат следует назначить с целью этиотропной терапии?

1. Пенициллин.
2. Линкомицин.
3. Макропен.
4. Рифампицин.
5. Тетрациклин.

Задача № 6

Пациентка К., 41 год, жалуется на боль в левой паховой области. При обследовании: температура тела 39° С, в левой паховой области пальпируется плотный болезненный неподвижный конгломерат лимфоузлов диаметром 7 см, кожа над ним горячая, блестит. Предварительный диагноз – «чума». Какой препарат следует назначить больной с этиотропной целью?

1. Пенициллин.
2. Линкомицин.
3. Стрептомицин.
4. Цефазолин.
5. Цефтриаксон.

Ответы см. на стр. 74

Министерство здравоохранения Украины
Академия медицинских наук Украины

II национальный конгресс "ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО - УКРАИНА"

Киев, 24-26 февраля 2009 г.

Дом кино (ул. Саксаганского,6)

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Генеральный спонсор

KRKA

Организатор: Компания (Ad) Vivo
Тел.: 8-044-499-70-11, e-mail: o.lubchenko@advivo.net

ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

С.А. Кубанський,
завідувач відділу з правових питань
Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я

Через рік після вступу до аспірантури за очною формою навчання (контракт) почала працювати лікарем. В одній трудовій книжці записано «зарахована до аспірантури на контрактній основі», в іншій – «зарахована до аспірантури без відриву від виробництва». Де зроблено правильний запис?

А. Ткач, м. Київ

Порядок ведення трудових книжок працівників регулюється низкою нормативних актів, з-поміж яких основне місце посідають Постанова Кабінету Міністрів України від 27.04.1993 р. № 301 «Про трудові книжки працівників» та Інструкція про порядок ведення трудових книжок працівників, затверджена спільним наказом Мінпраці, Мінюсту та Мінсоцзахисту України від 29.07.1993 р. № 58.

Згідно з п. 2.16 зазначеної інструкції, для студентів, слухачів курсів, учнів, аспірантів та клінічних ординаторів, які мають трудові книжки, навчальний заклад (наукова установа) вносить записи про час навчання на денних відділеннях вищих навчальних закладів (ВНЗ). Підставою для таких записів є накази по ВНЗ (науковій установі) про зарахування на навчання та про відрахування з числа студентів, учнів, аспірантів, клінічних ординаторів. Період роботи зазначених осіб при проходженні виробничої практики і при виконанні науково-дослідної госпдоговірної тематики підтверджується відповідною довідкою із зазначенням спеціальності, кваліфікації, посади та часу роботи. На підставі цих довідок ВНЗ забезпечують занесення до трудових книжок відомостей про роботу згідно з одержаними даними. Довідки зберігаються в особистих справах указаних осіб як документи суворої звітності.

Необхідно зазначити, що згідно з Положенням про підготовку науково-педагогічних і наукових кадрів, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 01.03.1999 р. № 309, навчання «за умовами контракту» є різновидом підготовки в аспірантурі лише за джерелом фінансування, що проводиться за кошти юридичних і фізичних осіб, але така підготовка науковців здійснюється для роботи як у державному, так і в недержавному секторах народного господарства, тому і не може ніяким чином звужувати коло можливостей особи.

Запис у трудовій книжці повинен мати таке формулювання, як і в наказі про зарахування до аспірантури та відрахування, причому зазначення форми фінансування навчання не є обов'язковим.

Окрім того, дивним є формулювання «зарахована до аспірантури без відриву від виробництва», оскільки воно відповідає навчанню за заочною формою, про що запис до трудової книжки не заноситься.

Для того щоб надати вичерпну відповідь дописувачеві, необхідно закцентувати увагу й на тому, що відповідно до чинного законодавства України у кожного працівника має бути лише одна трудова книжка, а не аж ніяк не дві. У разі втрати трудової книжки власник або уповноважений ним орган видає протягом 15 днів працівникові іншу трудову книжку з написом «Дублікат» у правому верхньому кутку першої сторінки. Також на прохання працівника дублікат трудової книжки оформляється за наявності в ній запису про звільнення або переведення на іншу роботу, надалі визнаного недійсним, без внесення до неї запису, визнаного недійсним.

ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

Чи може кандидат медичних наук розраховувати одразу на першу, а не на другу кваліфікаційну категорію? Що для цього необхідно?

В. Євдокимова, м. Одеса

Атестація лікарів на присвоєння (підтвердження) кваліфікаційної категорії проводиться у відповідності до Положення про порядок проведення атестації лікарів, затвердженого Наказом МОЗ України від 19.12.1997 р. № 359. Зазначений документ висуває дві головні умови до осіб, які атестуються: наявність відповідної освіти та відповідного стажу роботи за фахом.

Перша кваліфікаційна категорія присвоюється лікарям-спеціалістам зі стажем роботи з даної спеціальності не менше семи років, які мають необхідну за програмою теоретичну та практичну підготовку за своєю та за суміжними спеціальностями, володіють сучасними методами профілактики, діагностики і лікування хворих.

Лікарям, які працюють у сільських лікарських амбулаторіях та дільничних лікарнях, на посадах лікарів-епідеміологів, паразитологів, лікарів із гігієни праці, гігієни дітей та підлітків, гігієни харчування та комунальної гігієни санепідемстанцій, що розташовані у сільських районах, на посадах дільничних терапевтів та дільничних педіатрів, лікарів швидкої допомоги, станцій санітарної авіації, перша кваліфікаційна категорія може бути присвоєна за наявності стажу роботи не менше п'яти років.

Лікарі, які закінчили навчання у клінічній аспірантурі чи клінічній ординатурі і мають необхідний стаж практичної роботи за даною спеціальністю, допускаються протягом року після закінчення навчання до атестації на присвоєння (підтвердження) кваліфікаційної категорії без проходження передатестаційного циклу. Передатестаційний іспит вони складають перед закінченням навчання на кафедрах закладів післядипломної освіти, де створені екзаменаційні комісії за відповідним фахом.

Така норма є єдиною пільгою у присвоєнні кваліфікації для працівників, які мають науковий ступінь. Отже, атестуватися зразу на першу кваліфікаційну категорію неможливо. Разом із тим необхідно зважати на те, що до стажу роботи за спеціальністю для атестації на кваліфікаційну категорію зараховуються період роботи, навчання в інтернатурі, магістратурі, клінічній ординатурі та аспірантурі за цією спеціальністю.

Чи маю я право на отримання надбавки до заробітної плати за диплом із відзнакою та вчене звання? Якщо так, то в якому розмірі та на який термін?

В. Лаворик, м. Рівне

Це питання врегульоване спільним Наказом Мінпраці та МОЗ України від 05.10.2005 р. № 308/519 «Про впорядкування умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та установ соціального захисту населення».

Згідно з п. 2.4.3 цього наказу, за диплом із відзнакою лікарям усіх спеціальностей, а також провізорам (окрім лікарів-інтернів та провізорів-інтернів), які отримали диплом із відзнакою після закінчення медичних (фармацевтичних) ВНЗ, посадовий оклад, що визначений за тарифними розрядами, підвищується протягом 5 років на 5%.

Крім того, розділом 3 «Доплати» зазначеного нормативного акта визначено, що працівникам встановлюються доплати за науковий ступінь доктора наук у граничному розмірі 25%, кандидата наук у граничному розмірі 15% посадового окладу (ставки заробітної плати) постійно.

Такі доплати встановлюються працівникам, якщо їхня діяльність за профілем (медична, фармацевтична, наукова тощо) збігається з науковим ступенем. За наявності у працівників двох наукових ступенів доплата встановлюється за одним (вищим) науковим ступенем. Відповідність наукового ступеня профілю діяльності працівника на займаній посаді визначається керівником установи, закладу.

Слід наголосити, що такі доплати за науковий ступінь провадяться як за основним місцем роботи, так і за сумісництвом, у залежності від обсягу фактично виконаної роботи. Доплати за науковий ступінь встановлюються до посадового окладу з урахуванням підвищень, у т.ч. і за диплом із відзнакою.

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. Урицкого, 45, 7-й этаж, оф. 707, г. Киев, 03035 или по e-mail: health-zu@mail.ru; mazz@health-ua.com (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя

Ф.И.О. . . . . Возраст . . . . .

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

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

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

. . . . . .

2. Назовите три лучших материала номера:

. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

3. Какие разделы в нашем журнале вам наиболее интересны?

- ☐ Кардиология
- ☐ Терапия
- ☐ Эндокринология
- ☐ Междисциплинарные проблемы
- ☐ Антибиотикотерапия
- ☐ Стандарты лечения
- ☐ Неонатология
- ☐ Гинекология
- ☐ Репродуктология
- ☐ Акушерство
- ☐ Сексология
- ☐ Дерматовенерология
- ☐ Маммология
- ☐ Психиатрия
- ☐ Юридическая консультация

4. Оцените по 5-балльной шкале:

- ☐ Необходимость в вашей повседневной клинической практике
- ☐ Форма подачи
- ☐ Информативность
- ☐ Оригинальный дизайн

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

. . . . . .

. . . . . .

6. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

Возможно, вы желаете опубликовать собственную статью. Если да, то 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.: . . . . . .

Ответы на задачи (см. стр. 70)

Задача № 1 – 1
Задача № 2 – 5, 1
Задача № 3 – 3
Задача № 4 – 2
Задача № 5 – 5
Задача № 6 – 3