

Редакционная коллегия



Бигер 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

Давыдова Юлия Владимировна

д.м.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии
и постнатальной реабилитации
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна

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

Ефименко Анатолий Федорович

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

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

Кляужная 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

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

Смолянко 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

Медицинские редакторы

Мария Арефьева
Леся Коломиец

Литературные редакторы

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 11.09.09
Заказ № 11/09
Печать – ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.

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

Рукописи не возвращаются и не рецензи-
руются.

Адрес редакции:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35, 2-й этаж
тел./факс: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.



«Медична газета
«Здоров'я України»

ОПЕРАТИВНО:

ГОЛОВНІ ПОДІЇ

У МЕДИЦИНИ



**Медичні журнали
для лікарів-практиків**

**ДОКАЗОВО:
КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД**



«Практична ангіологія»

«Гострі та невідкладні стани
у практиці лікаря»

«НейроNEWS:
психоневрологія
та нейропсихіатрія»

«Медичні аспекти
здоров'я жінки»

«Клінічна імунологія.
Алергологія. Інфектологія»

«Рациональна
фармакотерапія»

«Дитячий лікар»

**Бібліотека
«Здоров'я України»**

Медичні довідники

**ПРОФЕСІЙНО:
ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ**



**Кардіолог
Гастроентеролог
Дільничний педіатр**

**Невролог
Дитячий
гастроентеролог
Нефролог**

Слідкуйте за анонсами про вихід видань
у «Медичній газеті «Здоров'я України»
і на нашому сайті www.health-ua.org



Содержание

Междисциплинарные проблемы

Диабет и беременность: тактика ведения пациенток от зачатия до постнатального периода
Рабочая группа Национального института здоровья и клинического совершенства, Великобритания 12

Гинекология

Гормональная контрацепция: фармакоэкономические подходы
И.Ю. Полищук, И.Н. Атаманчук 30

Экстренная контрацепция — альтернатива аборту
А.А. Процепко, А.В. Полторак 32

Корекція дисбіозу піхви у вагітних зі звичним невиношуванням
О.М. Довгошапка, І.Т. Говоруха, М.І. Шпатусько 50

Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит.
Особенности безопасного и эффективного лечения 55

Акушерство

Передчасні пологи і передчасний розрив плодових оболонок — питання діагностики і ведення недоношеної вагітності
В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк 60

Терапия

Хроническая венозная недостаточность: практические аспекты
В.Ю. Лишневецкая 5

Маммология

Состояние молочных желез и репродуктивная функция
С.И. Жук, С.Н. Косьяненко, В.А. Кулик 20

Конференции

Здоровая нация — залог будущего
Ю.П. Вяжевич, С.И. Жук, М.Ю. Сергиенко, А.Б. Гордийчук . . . 24

Фармсправочник

Эффективность буптоконазола в терапии кандидозных вульвовагинитов
М.В. Кажина, Л.Ф. Чигарева, Ю.И. Калейчик и др. 43

Дайджест

Новое поколение специалистов выбирает низкодозированные эстроген-гестагенные препараты. 42

Вакцинация против вируса папилломы человека предотвращает опухоли шейки матки. 49

Применение прогестерона при двойне не снижает частоты преждевременных родов и внутриутробной гибели плода 72

Спрашивали — отвечаем

Доктор Хаус советует 66

Практикум

Ситуационные задачи 68

Деонтологические аспекты деятельности врача женской консультации
М.В. Майоров 69

Записная книжка

Анонс 73



Хроническая венозная недостаточность: практические аспекты

В.Ю. Лишневская, д.м.н.
Институт геронтологии АМН Украины



Хроническая венозная недостаточность (ХВН) – одно из наиболее древних заболеваний. Первые упоминания о нем восходят к эпохе фараонов, а первые признаки венозной недостаточности находят у мумий древних египтян.

Древность этого заболевания связана с тем, что первым шагом человека к развитию венозной недостаточности стало прямохождение. Статические нагрузки привели к значительному увеличению усилий, необходимых для обеспечения оттока крови от нижних конечностей, замедлению кровотока в них. Следующим шагом к венозной недостаточности стало второе физиологическое положение – сидение на стульях. Установлено, что у жителей азиатских стран, пользующихся стульями и креслами, частота развития варикозной болезни в три-четыре раза выше, чем у сидящих на традиционных циновках.

Создание средств передвижения – телег и карет, а затем автомобилей, освободивших человека от интенсивной двигательной активности, также способствовало нарушению венозного оттока.

Высокая частота варикозной болезни в экономически развитых странах обусловлена также особенностями питания. Высокая степень переработки пищевых продуктов, снижение в рационе растительных волокон, необходимых для ремоделирования венозной стенки и обеспечения эффективной перистальтики, привели к запорам и к связанному с ними перманентному повышению внутрибрюшного давления.

Не менее значимыми, доказанными факторами риска варикозной болезни являются ожирение (повышение индекса массы тела до 27 кг/м² и более ведет к повышению частоты заболевания на 33%) и прием гормональных контрацептивов.

Значительно увеличивается вероятность развития венозной недостаточности при старении: возрастные изменения структуры коллагена, повышенная склонность к тромбообразованию, нарушение защитных свойств сосудистой стенки создают предпосылки для широкого распространения венозной недостаточности в старшей возрастной группе.

Следует помнить о повышении риска развития венозной недостаточности при беременности, что связано не только с увеличением объема циркулирующей крови и сдавливанием венозных стволов, но в первую очередь с гормональными и обменными изменениями в организме женщины.

Таким образом, социальное развитие общества стало своего рода историей развития варикозной болезни и привело к тому, что на сегодняшний день ХВН нижних конечностей является самой распространенной патологией периферических сосудов. Согласно эпидемиологическим данным, различные формы этого заболевания встречаются у 26-38% женщин и у 10-20% мужчин трудоспособного возраста. Ежегодный прирост новых случаев заболевания в популяции жителей экономически развитых стран достигает 2,6% среди женщин и 1,9% среди мужчин.

Однако варикозная болезнь является не только косметической проблемой: варикотромбофлебиты, трофические нарушения кожи, язвы значительно снижают трудоспособность, нарушают социальную адаптацию и качество жизни больных.

Именно поэтому лечение венозной недостаточности нужно начинать с самых ранних доклинических стадий развития заболевания.

К сожалению, согласно сложившемуся стереотипу, заболевание вен считают чисто хирургической патологией, и следование этому стереотипу привело к тому, что огромное число больных, не имеющих по тем или иным причинам показаний к оперативному лечению, не получают адекватной врачебной помощи. Вместе с тем успешная борьба с венозной недостаточностью является делом не только хирургов, но и терапевтов, врачей общей практики и, пожалуй, в первую очередь самих болеющих.

Для того чтобы успешно вести эту борьбу, нужно иметь представление о том, что такое венозная недостаточность, почему она возникает, как правильно поставить диагноз, как не допустить развитие заболевания и как лечить уже возникшие проявления.



Что такое хроническая венозная недостаточность?

ХВН — синдром, проявляющийся нарушением венозного оттока из нижних конечностей. Наиболее частыми причинами венозной недостаточности являются варикозная болезнь и перенесенный тромбоз глубоких вен. Реже встречаются врожденные аномалии строения венозной системы. К развитию венозной недостаточности могут привести системные заболевания соединительной ткани, ожирение, дисгормональные заболевания, злокачественные новообразования, в том числе опухоли малого таза.

Строение венозной системы нижних конечностей

Венозная система нижних конечностей состоит из трех связанных между собой глубоких, поверхностных и коммуникантных вен, причем в норме по глубоким венам оттекает 85-90% крови. Объем кровотока в поверхностных венах составляет не более 10-15%. Особенности строения вен нижних конечностей зависят от анатомического расположения и гемодинамических нагрузок. Толщина венозной стенки обратно пропорциональна величине мышечного слоя, окружающего сосуды. Эта особенность играет важную роль в венозной гемодинамике — «мышечно-венозная помпа» нижних конечностей действует как основной двигатель венозного кровообращения.

Не менее важное значение в перераспределении и продвижении крови в центральном направлении имеет клапанная система: количество и расположение клапанов подчинены основной цели — продвижению крови по направлению к сердцу. Клапаны поверхностных и глубоких вен препятствуют обратному току крови, а клапаны коммуникантных вен предотвращают ретроградный кровоток из глубоких вен в поверхностные. В норме венозный отток происходит под влиянием следующих факторов:

- тонуса мышц венозной стенки;
- присасывающего действия сердца во время диастолы;
- присасывающего действия дыхательных движений диафрагмы;
- остаточного давления после прохождения крови через капилляры (примерно 10 мм. рт. ст.);
- пульсации близлежащих артерий;
- напряжения и расслабления мышц передней брюшной стенки;
- работы «мышечно-венозной помпы» голени и бедра (венозное сердце).

В покое кровь собирается в поверхностных венах, затем попадает через коммуниканты в глубокие вены и устремляется к сердцу. При движениях, под влиянием сокращения мышц, венозная гемодинамика меняется (включается «мышечно-венозная помпа»): отток крови по коммуникантным венам прекращается, и

происходит разобщение глубокого и подкожного коллекторов. Адекватное функционирование клапанного аппарата, препятствующего движению крови в обратном направлении, возможно при полном соответствии диаметра вены длине створок клапанов, что достигается благодаря наличию в стенке сосуда гладкомышечных волокон, сокращающихся под действием норадреналина.

Клинические проявления венозной недостаточности

Развитие и прогрессирование ХВН сопровождается различными жалобами и рядом объективных симптомов. Чаще всего больных беспокоят тяжесть, распирающее, жар и боль в икроножных мышцах. Характерная особенность этих признаков заключается в их появлении при длительных статических нагрузках. Как правило, эти симптомы полностью проходят или их интенсивность существенно снижается при ходьбе и после ночного отдыха. Важным признаком заболевания являются судороги в икроножных мышцах, возникающие обычно в ночное время.

Наиболее наглядное внешнее проявление ХВН заключается в расширении, а в дальнейшем и в варикозной (узловой) трансформации подкожных вен, которые в виде причудливых извитых синюшных конгломератов распространяются по голени и бедру. Для полноценного физикального исследования осмотр должен быть проведен в вертикальном положении больного.

В отличие от варикозной болезни, при которой расширенные вены локализуются только на ногах, при посттромбофлебитическом синдроме они могут определяться над лоном и на передней брюшной стенке. В данном случае расширение вен, особенно на первых этапах заболевания, носит компенсаторный характер и в определенной мере обеспечивает отток крови, минуя окклюзированные подвздошные или нижнюю полую вены.

По мере прогрессирования заболевания развиваются трофические нарушения кожи голени. Они обычно появляются в зоне медиальной лодыжки, а затем могут принять циркулярный характер. Первоначально возникают участки гиперпигментации, несколько позже подкожная клетчатка и кожа уплотняются, последняя приобретает характерный «лакированный» вид, свидетельствующий о развитии индуративного целлюлита. В центре пигментированного участка кожи в ответ на минимальную травму появляется небольшой белесоватый участок, напоминающий натек стеарина. Это так называемая «белая атрофия» кожи, вслед за которой открывается трофическая язва.

Кроме указанных осложнений, при ХВН часто отмечаются явления вторичной лимфатической недостаточности, сначала в виде проходящего, а затем постоянного отека тыла стопы, лодыжек и нижней



трети голени с последующей гиперплазией лимфатической ткани. На этом фоне к венозной патологии часто присоединяются дерматит, экзема и рожистое воспаление, усугубляющие течение основного заболевания. Не следует путать ХВН с острым тромбозом и тромбозом. В первом случае тромб образуется в подкожных венах, пальпируемых в виде плотного и болезненного тяжа, кожа над которым становится горячей и гиперемированной. Тромбоз глубоких вен проявляется резким, плотным и болезненным отеком голени или бедра. Кожные покровы при этом приобретают характерную цианотичную окраску. Общим для тромбозов и флеботромбозов является нормальная или повышенная до субфебрильных цифр температура. Описанные состояния определяют необходимость экстренной госпитализации пациентов в специализированные сосудистые отделения.

Как поставить диагноз?

Осмотр пациента с подозрением на варикозную болезнь следует начинать с тщательного сбора анамнеза. При этом необходимо учитывать наличие предрасполагающих и производящих факторов, а также других заболеваний, свидетельствующих о слабости соединительнотканых структур (грыжи, геморроя, плоскостопия и др.). При опросе следует обращать внимание на наличие функциональных расстройств (чувство тяжести в ноге, отек в области голеностопного сустава к концу дня и др.), а также появление телеангиэктазий и расширенных внутрикожных вен (ретикулярный варикоз), которые длительное время могут сохраняться в исходном состоянии или, напротив, быстро прогрессировать. Между появлением первых функциональных симптомов и основного проявления заболевания — конгломератов варикозно-расширенных подкожных вен — обычно проходит несколько лет.

Клиническое (физикальное) обследование необходимо проводить в вертикальном и горизонтальном положениях пациента в хорошо освещенном помещении. При этом нижние конечности больного должны быть полностью освобождены от одежды. При визуальном осмотре обращают внимание на внешний вид конечностей, цвет кожных покровов, характер и протяженность варикозного расширения подкожных вен и телеангиэктазий, наличие и локализацию участков трофических нарушений кожи голени. В обязательном порядке осматривают переднюю брюшную стенку, паховые области и промежность, где могут быть обнаружены расширенные подкожные вены, характерные для посттромбофлебитической болезни и врожденной патологии глубоких вен. Во время пальпации оценивают эластичность венозной стенки и протяженность варикозной трансформации подкожных вен, а также наличие в последних плотных тромботических масс, свидетельствующих о перенесенном тромбозе. Дополнительно определяют дефекты в фасции голени,

соответствующие местам локализации недостаточных перфорантных вен. Как правило, они локализируются по медиальной поверхности нижней трети голени или в зоне максимально выраженных трофических расстройств. Устье малой подкожной вены (2-4 мм в норме) определяют в вертикальном положении пациента при слегка согнутой в коленном суставе конечности с опорой на всю стопу (как по команде «вольно»).

Дополнительно необходимы определение артериальной пульсации на стопе, осмотр и пальпация наиболее частых мест образования грыж (бедренный и паховый каналы, окологупочная область).

Наличие отека оценивают путем измерения окружности конечностей в симметричных точках на разных уровнях.

При необходимости могут быть проведены различные функциональные пробы: Троянова-Тренделенбурга, Пратта, трехжгутовая проба Шейниса, проба Гаккенбруха, маршевая проба Дельбе-Пертеса. Необходимо учесть, что функциональные пробы имеют низкую диагностическую информативность при начальных проявлениях варикозной болезни, когда выраженная варикозная трансформация подкожных вен еще не наступила, в случаях выраженных трофических нарушений кожи голени, а также у тучных пациентов. Кроме того, их клиническую ценность снижают значительные временные затраты, необходимые для правильного выполнения.

В связи с этим в современной клинической практике предпочтение отдают специальным инструментальным диагностическим методам. Их основными задачами являются:

1. Объективная оценка состояния глубоких вен, их проходимости и функции клапанного аппарата.
2. Раннее обнаружение рефлюкса крови через остальные клапаны большой и малой подкожных вен.
3. Определение протяженности поражения клапанного аппарата подкожных вен, а также уточнение особенностей их анатомического строения (удвоение ствола большой подкожной вены, варианты впадения подкожных вен в глубокие и др.).
4. Выявление и точная локализация недостаточных перфорантных вен.

К современным инструментальным диагностическим методам относятся: ультразвуковая доплерография, ультразвуковое дуплексное ангиосканирование с цветовым кодированием разнонаправленных потоков крови, радионуклидная флебосцинтиграфия, рентгеноконтрастная флебография.

Когда же следует начинать лечение венозной недостаточности?

Для того чтобы ответить на этот вопрос, вспомним клиническую классификацию ее степеней (согласно классификации CEAP [C-clinic, E-etiology, A-anatomy, P-patophysiology], 1994):



- 0 – клинические проявления отсутствуют;
- 1 – синдром «тяжелых ног», телеангиэктазии, расширенные поверхностные вены;
- 2 – варикозно расширенные вены;
- 3 – отек;
- 4 – стойкий отек, гипер- или гипопигментация, липодерматосклероз, экзема;
- 5 – изменения кожи и зажившая трофическая язва;
- 6 – изменения кожи и открытая трофическая язва.

Необходимо помнить, что профилактика венозной недостаточности должна начинаться на нулевой стадии, а лечение – с начальных проявлений 1-й стадии.

Только такой подход может быть достаточно эффективным и позволит добиться желаемого результата – торможения процесса развития венозной недостаточности.

Профилактика и лечение ХВН, в том числе при варикозной и посттромбофлебитической болезнях, должны базироваться на системном подходе. Попытки воздействовать на большее или меньшее число отдельных ее проявлений (отеки, варикозные вены, трофические язвы и т.д.) обречены на неудачу.

Существует несколько простых правил для пациентов, следуя которым можно значительно облегчить свое состояние и снизить риск развития осложнений хронической венозной недостаточности.

- Держите ноги в приподнятом положении во время сна и отдыха.
- Если вы вынуждены сидеть или стоять в течение длительного времени, чаще меняйте положение ног или пройдите в быстром темпе.
- Носите обувь на каблуках средней высоты (4-5 см).
- После теплой ванны или душа ополаскивайте ноги прохладной водой.
- Регулярно выполняйте физические упражнения, например занимайтесь ходьбой, плаванием.
- Принимайте венотонический лекарственный препарат, назначенный вам врачом.
- Избегайте занятий спортом, связанных с большими нагрузками на ноги (тенниса, тяжелой атлетики, прыжков в высоту).
- Избегайте приема слишком горячих ванн, посещения саун, длительного пребывания на солнце.
- Не носите слишком обтягивающей одежды, тугих поясов и корсетов, чулок и носков с тугими резинками.
- Помните, что избыточный вес увеличивает нагрузку на вены.

Организация правильного питания

Избыточный вес ведет к перегрузке вен и к быстрому прогрессированию болезни. Именно поэтому всем пациентам с высоким риском или уже развившейся болезнью необходимо рациональное питание. В ежедневном рационе должно присутствовать большое

количество сырых овощей и фруктов. Они содержат клетчатку, из которой в организме синтезируются фиброзные волокна, необходимые для укрепления венозной стенки. Следует ограничить потребление жирных, острых и соленых блюд, поскольку провоцируемая ими жажда приводит к увеличению объема крови и, как следствие этого, к перегрузке венозной системы. Важным моментом диеты является профилактика запоров. Трудности опорожнения кишечника приводят к постоянному увеличению давления в венах и усугубляют венозную недостаточность. При избыточном весе нужно обратиться к диетологу.

Компрессионная терапия

Одним из основных методов профилактики и лечения ХВН на любой стадии заболевания является компрессионная терапия.

Это обязательный компонент любого способа лечения ХВН и наиболее эффективный метод ее профилактики. Сегодня мы располагаем обширным арсеналом средств эластической компрессии. Терапевтический эффект ее обусловлен следующими основными механизмами:

- снижением патологической венозной «емкости» нижних конечностей, обусловленной компрессионной межмышечных венозных сплетений и перфорантных вен;
- улучшением функциональной способности относительно недостаточного клапанного аппарата в связи с уменьшением диаметра вены, вследствие чего повышается скорость кровотока;
- возрастанием обратного всасывания тканевой жидкости в венозном колене капилляра и снижением фильтрации в артериальном, за счет повышения тканевого давления. Результатом является регресс отека;
- повышением фибринолитической активности крови за счет более интенсивной выработки тканевого активатора пламиногена. Этот механизм очень важен для предотвращения тромботических осложнений ХВН.

Абсолютных противопоказаний к эластической компрессии не существует. В качестве относительного противопоказания можно рассматривать облитерирующие заболевания артерий со снижением давления на берцовых артериях ниже 80 мм рт. ст.

Для компрессионного лечения наиболее часто используют эластичные бинты, которые в зависимости от степени растяжения разделяют на три класса: короткой (удлинение бинта не более 70% от исходной длины), средней (диапазон увеличения первоначальной длины при растяжении в пределах 70-140%) и длинной (более 140%) растяжимости.

Накладывая эластичный бинт, необходимо руководствоваться следующими правилами.



1. Эластичное бинтование производят при тыльном сгибании стопы под углом 90°. Это предупреждает образование складок бинта в области лодыжек, которые могут повредить кожу при движении.

2. Первый тур бинта накладывают у основания проксимальных суставов пальцев стопы. Последующие туры захватывают пятку в виде гамака.

3. Рулон бинта раскручивают наружу в непосредственной близости от кожных покровов.

4. Формируемый компрессионный бандаж должен следовать форме конечности, для чего туры бинта на голени и бедре должны идти в восходящем и нисходящем направлениях (в виде восьмерки) попеременно. Это обеспечивает его прочную фиксацию.

5. Каждый тур бинта должен перекрывать предыдущий на 50-70%.

6. Необходимо моделировать конический профиль конечности с помощью латексных подушечек и валиков, выполняющих подколенную и подлодыжечную ямки.

7. Верхний уровень компрессионного бандажа по возможности на 8-10 см должен быть проксимальнее зоны клапанной недостаточности.

Следует отметить, что, несмотря на высокую эффективность, компрессионное лечение эластичными бинтами имеет существенные недостатки. Во-первых, для правильного наложения и смены бандажа часто необходимо врачебное участие. Во-вторых, применение эластичных бинтов может причинять пациенту ряд физических и эстетических неудобств. В-третьих, неправильное бинтование с несоблюдением степени натяжения туров бинта может не только не улучшить, но даже ухудшить состояние больного и явиться причиной прогрессирования заболевания.

Вот почему в последние годы широкую популярность приобретают специальные медицинские гольфы, чулки и колготы. Их изготавливают по технологии, обеспечивающей физиологическое распределение давления, которое является максимальным на уровне лодыжек и постепенно снижается в проксимальном направлении; тем самым создаются оптимальные условия для венозного и лимфатического оттока. Материалы, из которых изготавливают эту продукцию, проходят не только гигиеническую, но и медицинскую сертификацию. В зависимости от степени компрессии эластичный медицинский трикотаж разделяют на профилактический (давление на уровне лодыжек ниже 18 мм рт. ст.), предназначенный для предупреждения венозной недостаточности в группах риска, и лечебный (давление у лодыжек выше 18 мм рт. ст.), который подбирают с учетом формы и степени тяжести венозной недостаточности.

Эластическая компрессия с использованием медицинских чулок, гольфов и колготок имеет ряд преимуществ по сравнению с бинтами:

- возможность выбора оптимального давления в соответствии с компрессионным классом изделия;

- физиологическое распределение давления, которое не зависит от навыков пациента, а программируется при машинной вязке изделия;
- отсутствие необходимости врачебного участия в наложении бандажа;
- нет необходимости моделировать цилиндрический профиль конечности. Ее анатомические особенности учитываются при изготовлении компрессионного изделия;
- значительно более высокие эстетические свойства по сравнению с компрессионными бинтами;
- более благоприятные условия для водного и температурного баланса кожи конечности.

Фармакологическая терапия

Фармакологическая терапия обеспечивает решение следующих задач: купирование ряда симптомов и осложнений ХВН, подготовку пациентов к радикальному хирургическому лечению и ускорение их реабилитации в послеоперационном периоде, профилактики развития и прогрессирования заболевания, повышение качества жизни. Эта лечебная программа может быть реализована путем повышения тонуса стенки вены, улучшения лимфатического дренажа, коррекции гемореологических нарушений, подавления адгезии и активации лейкоцитов с блокадой медиаторов воспаления.

Исходя из накопленного опыта, можно утверждать, что фармакологическая терапия ХВН должна быть комбинированной и проводиться курсами.

Комбинированная терапия представляет сочетанное применение препаратов различного механизма действия, назначаемых парентерально, перорально или местно. В некоторых случаях допускается монотерапия препаратами, обладающими поливалентной активностью.

Лечение следует проводить курсами, продолжительность которых зависит от тяжести заболевания и составляет 2-3 мес не реже двух раз в год. Промежуток между приемом медикаментов целесообразно использовать для физиотерапевтических процедур или санаторно-курортного лечения. В случае рефрактерных форм ХВН может быть использована непрерывная схема приема поливалентных веноактивных препаратов.

Фармакологические препараты, используемые при ХВН, можно разделить на базисные и адьювантные.

Среди базисных средств, используемых на всех стадиях заболевания, необходимо акцентировать внимание на венотониках или флебопротекторах. Это разнообразные фармакологические препараты, полученные в результате переработки растительного сырья или путем химического синтеза, которые объединяет общее свойство – стабилизация структурных компонентов венозной стенки и повышение ее тонуса.



Из базисных венотоников лучше всего изучены g-бензопираны (флавоноиды), наибольшей популярностью среди которых пользуются препараты на основе микронизированного диосмина, являющиеся самыми назначаемыми в международной флебологической практике. Микронизированный диосмин большинство специалистов называют эталонным флебопротектором, подразумеваемая многоцелевой механизм действия, удобство применения, высокую биодоступность и безопасность.

При тяжелых формах ХВН, сопровождающихся нарушением системы гемостаза с развитием синдромов гипервязкости и гиперкоагуляции, в качестве средства базисной терапии применяют антикоагулянты, среди которых наиболее известен гепарин. Дозу препарата подбирают индивидуально на основании результатов определения активированного частично тромбопластинового времени и тромбинового времени. Значения этих показателей должны быть удлинены в 1,5-2 раза от нормы.

Наряду со стандартным (нефракционированным) гепарином, для стабилизации коагуляционного статуса используются низкомолекулярные гепарины. Главными достоинствами низкомолекулярных гепаринов являются меньшая частота геморрагических осложнений, редкие тромбоцитопении, более продолжительное действие и отсутствие необходимости частого лабораторного контроля.

В последние годы синтезированы новые антикоагулянтные препараты-гепариноиды (сулодексид, пентозан полисульфат, дерматан сульфат и др.), а также получены генно-инженерные аналоги гирудина (фермента слюнных желез пиявок) – лепирудин и данапароид. Большие надежды возлагаются на принципиально новую генерацию антикоагулянтных средств, предназначенных для длительного приема, – пероральных ингибиторов тромбина (Хi-мелаготран, аргатробан, бивалирудин и др.). В настоящее время ведутся международные многоцентровые исследования, которые должны определить эффективность и место этих препаратов в лечении заболеваний вен нижних конечностей.

Одними из ключевых моментов терапии тяжелых форм ХВН, осложненных трофическими язвами, являются блокада паравазальной полимеризации фибрина и разрушение перекапиллярных «фибриновых манжет», нарушающих тканевый метаболизм. Для этих целей используют дефибринирующие препараты, получаемые из змеиных ядов, а также некоторые анаболические стероиды.

Для целенаправленного улучшения гемореологии и микроциркуляции применяют тромбоцитарные дезагреганты. Наиболее часто используют низкомолекулярные декстраны (200-400 мл/сут внутривенно), дипиридамол (75 мг 3 раза в сутки внутривенно или в таблетированной форме) и пентоксифиллин (800-1200 мг/сут внутривенно или в таблетированной форме), антитромбоцитарные препараты тиклопедин (250 мг 2 раза в сутки) и клопидогрель (75 мг 1 раз в сутки).

Адьювантные препараты используют для решения специальных задач, возникающих на разных клинических стадиях ХВН. Например, антибактериальные и противогрибковые средства применяют при инфицированных венозных трофических язвах или в случае развития рожистого воспаления. Антигистаминные препараты назначают при лечении таких частых осложнений ХВН, как венозная экзема и дерматит.

В случаях выраженного отеочного синдрома целесообразно использовать калийсберегающие диуретики, которые хорошо потенцируют противоотечный эффект микронизированного диосмина.

Отдельного обсуждения заслуживает применение ацетилсалициловой кислоты, которая является, пожалуй, единственным представителем нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), активно используемым во флебологической практике.

Под влиянием ацетилсалициловой кислоты в значительно большей степени (по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными препаратами) ослабляется агрегационный ответ тромбоцитов на различные тромбогенные стимулы. Кроме того, ацетилсалициловая кислота подавляет синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания, стимулирует фибринолиз, подавляет липоксигеназный путь арахидонового метаболизма в тромбоцитах и лейкоцитах. Обычная дозировка препарата – 125 мг/сут.

Топические лекарственные средства (мази и гели) занимают важное место в лечении ХВН и пользуются большой популярностью как у врачей, так и у пациентов. Обусловлено это тем, что стоимость этих препаратов относительно низка, а использование их не связано с какими-либо трудностями.

С врачебной точки зрения необходимо четко представлять, что быстрое облегчение симптомов заболевания при использовании местных лекарственных форм в основном достигается за счет отвлекающего действия в результате испарения летучих компонентов (спирта, эфиров, ксероформа и др.). Проникновение же большинства этих препаратов в ткани ограничено поверхностными слоями кожи. Таким образом, возможности самостоятельного использования местных лекарственных форм во флебологической практике ограничены, и их следует комбинировать с эластической компрессией, а также с другими препаратами для перорального или парентерального приема.

Топические лекарственные средства, применяемые во флебологической практике, по действующему веществу можно разделить на четыре основные группы:

- гепаринсодержащие;
- мази и гели на основе веноактивных препаратов (гинкор гель, репарил-гель, троксевазин гель, цикло-3-гель, венитан и др.) наряду с некоторым отвлекающим действием могут оказывать вено- и капилляропротективные эффекты;



- мази и гели на основе неспецифических противовоспалительных препаратов;
- местные глюкокортикоиды.

В комплексном консервативном лечении ХВН и лимфовенозной недостаточности широко применяется физиотерапия. Предпочтение отдают переменному и вихревому магнитным полям, токам Бернара, лазеротерапии. Хороший терапевтический эффект может быть получен при использовании специальных аппаратов, реализующих в себе принцип переменной компрессии нижних конечностей специальными пневматическими манжетами, постепенно раздуваемыми от стопы до верхней трети бедра. Эти процедуры существенно ускоряют венозный и лимфатический отток из нижних конечностей.

Рациональная организация труда и отдыха необходима всем больным ХВН. Этой категории пациентов не рекомендуется работа, связанная с длительным пребыванием в положении стоя или сидя, подъемом тяжестей, воздействием высокой температуры. На работе и дома им необходим периодический отдых с поднятыми под углом 15-20° ногами (во время сна рекомендуется приподнимать ножной конец кровати выше уровня сердца), рациональное питание, исключая потребление острой и соленой пищи, а также алкоголя. Следует строго контролировать массу тела, поскольку ожирение ведет к прогрессированию заболевания.

Разнообразные гимнастические упражнения, рекомендованные пациентам с ХВН, должны выполняться строго в горизонтальном положении. В условиях эластической компрессии допускается занятие подвижными видами спорта (ходьба на лыжах, езда на велосипеде), однако оптимальные условия для венозного оттока и тренировки мышц нижних конечностей обеспечиваются плаванием.

В заключение считаем необходимым подчеркнуть, что эффективное лечение ХВН возможно лишь при индивидуальном подходе к каждому конкретному случаю, рациональному использованию современного арсенала хирургических и терапевтических технологий, четкому осознанию пациентом необходимости следовать рекомендациям врача. Это может быть обеспечено только тесным сотрудничеством специалистов-флебологов и врачей общей практики.



ВЕНИТАН ФОРТЕ гель – унікальний комбінований натуральний препарат

- проти набряків, відчуття важкості та втоми ніг
- при початкових проявах венозної недостатності
- при варикозному розширенні вен

з протизапальним, протинабряковим, знеболювальним ефектом. Покращує обмін речовин у місці застосування.

ВЕНИТАН ФОРТЕ гель ідеально підходить вагітним жінкам, тому що

- **ЕФЕКТИВНИЙ,**
- **НЕ** має побічної дії,
- **НЕ** залишає жирних плям,
- **НЕ** подразнює, **НЕ** сушить та **НЕ** зтягує шкіру.

При відчутті важкості, болю та набряках у ногах **ВЕНИТАН ФОРТЕ** гель рекомендовано використовувати постійно протягом усієї вагітності та в період лактації.

Тонкий шар гелю **Венітан форте** слід нанести на болючі ділянки шкіри та навколо них і обережно втерти. Гель слід наносити 1–3 рази на добу. Гель наносити поступово, невеликими порціями.

Склад:
 • Бета-есдин 10 мг/г
 • Гепарин натрій 100 МО/г
 • Інші інгредієнти: декспантенол, алантоїн, метилпарагідроксибензоат натрію, натрію гідроксид, карбомер 934 Р, емульсія симетикону, пропіленгліколь, вода очищена.

*Поверне легкість
вашим ногам!*



Р.П. № UA/0601/01/01 від 20.02.2004 р.



Диабет и беременность: тактика ведения пациенток от зачатия до постнатального периода

Рабочая группа Национального института здоровья и клинического совершенства, Великобритания

Представленное руководство разработано National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), основано на наилучшей доказательной базе, имеющейся на сегодня, и содержит рекомендации по ведению беременных, больных сахарным диабетом (СД), от зачатия до постнатального периода включительно.

Тактика ведения пациенток перед зачатием

Последствия и риски для женщины и ребенка

Медицинским работникам следует предоставить пациентке, страдающей СД, полную информацию и поддержку с целью снижения рисков нежелательных последствий будущей беременности для матери и ребенка.

Женщину с СД, которая планирует беременность, необходимо проинформировать о том, что достижение хорошего гликемического контроля перед зачатием и его поддержание в течение беременности снизит риск выкидыша, врожденных пороков, мертворождения и неонатальной смертности. Важно объяснить, что указанные риски могут быть снижены, но не устранены.

Также пациентке и ее родным нужно рассказать, каким образом СД влияет на беременность и как беременность влияет на течение СД. Указанные разъяснения должны включать информацию о:

- диете, массе тела и физической активности;
- рисках гипогликемии в течение беременности;
- влиянии тошноты и рвоты беременных на гликемический контроль;
- повышенном риске рождения ребенка с большей относительно гестационного возраста массой тела, что в свою очередь увеличивает вероятность родовых травм, обуславливает необходимость кесарева сечения;
- необходимости оценки диабетической ретинопатии перед и в период беременности;
- необходимости оценки диабетической нефропатии перед беременностью;
- важности гликемического контроля матери в ходе схваток, родов и на этапе раннего грудного вскармливания для снижения риска неонатальной гипогликемии;
- возможности транзиторных отклонений у ребенка в неонатальном периоде, из-за которых он может быть переведен в неонатальное отделение;

- риске развития у детей ожирения и/или диабета в дальнейшем.

Важность планирования беременности и роль контрацепции

Основным моментом обучения женщин, страдающих СД, начиная с юного возраста, является информирование о важности предупреждения незапланированной беременности. Пациентки, которые планируют беременность, должны быть осведомлены о том, что:

- риск осложнений беременности повышается с увеличением длительности СД;
- применять контрацептивы рекомендуется до достижения хорошего гликемического контроля;
- перед зачатием и в течение беременности следует достичь целевого уровня глюкозы, проводить мониторинг ее уровня, подобрать фармпрепараты для лечения СД (включая инсулин для пациенток, находящихся на инсулинотерапии), а также для лечения его осложнений;
- тактика ведения беременных с СД требует дополнительного времени и усилий со стороны врача, а также консультаций со смежными специалистами. Женщина должна быть осведомлена о том, где она может получить дополнительную консультацию, поддержку, в т.ч. в экстренных ситуациях.

Диета, масса тела и физические упражнения

Пациенткам с СД, планирующим беременность, необходимо предоставить индивидуальные рекомендации по диете; назначать фолиевую кислоту в дозе по 5 мг/сут за 12 нед до беременности с целью снижения риска развития дефектов нервной трубки у плода.

Лицам с индексом массы тела (ИМТ) > 27 кг/м² следует дать рекомендации по снижению веса согласно соответствующим клиническим руководствам.

Целевые уровни глюкозы в крови перед оплодотворением

С женщиной необходимо обговорить ее индивидуальные целевые уровни глюкозы в крови с учетом рисков гипогликемии. Концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA1c) нужно поддерживать на уровне ниже 6,1%, если это возможно и безопасно. Пациентке необходимо объяснить, что любое снижение уровня HbA1c к целевому значению, равному 6,1%, снижает риск врожденных пороков развития плода.

Если у больных СД уровень HbA1c превышает 10%, им строго противопоказано беременеть.

**Мониторинг уровня глюкозы в крови и кетонов**

Женщинам с СД, планирующим беременность, рекомендуется ежемесячно определять уровень HbA_{1c}, при этом мониторинг уровня глюкозы они могут проводить самостоятельно.

Больным, нуждающимся в интенсивной гипогликемической терапии, необходимо повысить частоту самоконтроля уровня глюкозы в крови, включая измерение тощакового, пре- и постпрандиального уровней.

Лицам с СД 1-го типа рекомендуется определять уровень кетонов с помощью полосочных тестов и проводить тесты на кетонурию и кетонемию, если у них наблюдается гипергликемия или если они плохо себя чувствуют.

Безопасность препаратов для лечения диабета перед и в течение беременности

Если вероятность преимуществ от улучшенного гликемического контроля у пациенток с диабетом превышает его потенциальный вред, им перед и в течение беременности может быть рекомендован метформин как дополнительное средство или альтернатива инсулину. Другие пероральные сахароснижающие препараты следует отменить перед беременностью и заменить их на инсулин. Врачу нужно помнить, что быстродействующие аналоги инсулина (аспарт и лизпро) являются безопасными препаратами для беременных.

Пациенток, находящихся на инсулинотерапии, необходимо уведомить о том, что нет достаточно доказательств в пользу применения пролонгированных аналогов инсулина при беременности. Поэтому инсулин изофан, известный как NPH инсулин, остается препаратом первого выбора для лечения пролонгированным инсулином в течение беременности.

Безопасность препаратов для лечения диабетических осложнений перед и в течение беременности

Перед зачатием или же при подтверждении беременности рекомендуется прекратить прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Вместо них следует назначить другие антигипертензивные препараты, которые можно применять во время беременности. Также перед зачатием или же сразу после подтверждения беременности необходимо отменить статины.

Программы самоконтроля

Женщине с СД, которая планирует беременность, по возможности нужно как можно раньше предложить обучающую программу, если она еще по таковой не занимается. Рекомендации по подготовке к беременности ей нужно предоставить перед прекращением применения контрацептивов.

Мониторинг ретинопатии

При первом визите к врачу пациентке с СД, планирующей беременность, необходимо выполнить исследование сетчатки независимо от того, проводилось ли такое обследование в предыдущие 6 мес. В дальнейшем такой скрининг должен проводиться ежегодно при отсутствии признаков ретинопатии. При этом

женщине рекомендуется отложить быстрое достижение оптимального гликемического контроля до тех пор, пока не будет проведена оценка ретинопатии и пройдено соответствующее лечение.

Мониторинг нефропатии

Пациенткам с СД перед отменой контрацепции следует провести мониторинг на наличие нефропатии, включающий определение микроальбуминурии. Если уровень сывороточного креатинина превышает норму (120 мкмоль/л и более) или скорость клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/1,73 м², то перед тем как отменить контрацепцию, женщину следует направить на консультацию к нефрологу.

Гестационный гиабем**Факторы риска**

Независимыми факторами риска развития гестационного диабета (ГД) являются:

- ИМТ > 30 кг/м²;
- вес предыдущего ребенка ≥ 4,5 кг;
- ГД в анамнезе;
- семейный анамнез СД (у родственников первой линии);
- происхождение семьи из регионов, где распространен СД: Южная Азия (главным образом Индия, Пакистан и Бангладеш), Карибы, Средний Восток (особенно женщины из Саудовской Аравии, Объединенных Арабских Эмиратов, Ирака, Иордании, Сирии, Кувейта, Египта, Омана, Ливана).

Скрининг, диагностика и лечение

Скрининг ГД, основанный на выявлении факторов риска, рекомендовано проводить всем здоровым женщинам, при этом оценивая факторы риска ГД, указанные выше.

Перед проведением скрининга и тестов на выявление ГД пациентку необходимо уведомить о следующем:

- в большинстве случаев ГД вносит коррективы в диету и физическую активность беременной;
- некоторые женщины (10-20%) нуждаются в приеме оральных гипогликемических препаратов или инсулина в случае, когда диета и физические упражнения не эффективны;
- если ГД не был выявлен и адекватно контролирован в ходе беременности, то существует небольшой риск родовых осложнений, таких как дистонция плечиков новорожденного;
- наличие ГД обуславливает необходимость усиленного наблюдения за беременной и проведения соответствующих медицинских манипуляций в ходе беременности и родов.

Для скрининга на ГД не используются определение уровня тощаковой глюкозы плазмы крови, произвольный анализ крови на глюкозу, тест на выявление изменений уровня глюкозы, определение концентрации глюкозы в моче.

Для диагностики ГД применяют глюкозотолерантный тест (ГТТ) – определение уровня глюкозы в крови через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы.



Результаты теста оценивают согласно критериям ГД ВОЗ: уровень глюкозы плазмы венозной крови натощак ≥ 7 ммоль/л или спустя 2 ч после теста $\geq 7,8$ ммоль/л.

Женщинам, у которых выявлен ГД во время предыдущей беременности, рекомендован ранний самоконтроль уровня глюкозы в крови или проведение ГТТ на 16-18-й неделе. Если получены нормальные результаты, то тест повторяют на 28-й неделе. Беременным с любым фактором риска ГД ГТТ выполняют на 24-28-й неделе беременности.

Лиц с ГД следует проинструктировать об этапах проведения самоконтроля за уровнем глюкозы в крови. Целевые уровни глюкозы для таких пациенток определяются так же, как и для больных СД.

Кроме того, беременные должны быть осведомлены о том, что хороший гликемический контроль в течение беременности снижает риск развития макросомии плода, родовых травм матери и ребенка, неонатальной гипогликемии и перинатальной смертности, а также потребность в искусственной стимуляции родов или в проведении кесарева сечения.

Пациенток с ГД необходимо проинформировать:

- о роли диеты, веса и физической активности;
- повышенном риске рождения ребенка с большей относительно гестационного возраста массой тела, что в свою очередь повышает вероятность родовой травмы, необходимость искусственной стимуляции родов и/или проведения кесарева сечения;
- важности гликемического контроля у матери в течение родов и в раннем лактационном периоде для снижения риска неонатальной гипогликемии;
- возможности развития у ребенка транзиторных патологических отклонений в неонатальном периоде, что может требовать его перевода и лечения в детском отделении;
- риске развития ожирения у ребенка и/или СД в будущем.

Для беременных следует подобрать продукты питания, содержащие углеводы с низким гликемическим индексом, сбалансированные по поли- и мононенасыщенным жирам. Женщинам, у которых перед беременностью ИМТ составлял более 27 кг/м^2 , рекомендуется уменьшить калорийность рациона питания (до 25 ккал/кг/сут и меньше), а также выполнять умеренные физические упражнения как минимум по 30 мин в день.

Гипогликемическая терапия рекомендована женщинам с ГД, у которых в течение 1-2 нед диета и физическая активность не позволяют эффективно поддерживать глюкозу на необходимом уровне, а также тем, у кого с помощью УЗИ выявлены начальные признаки макросомии плода (абдоминальная окружность > 70 -й перцентили).

Гипогликемическая терапия пациенток с ГД, которая может включать регулярный прием инсулина, быстродействующих аналогов инсулина (аспарт и лизпро) и/или пероральных сахароснижающих препаратов (метформин и глибенкламид), должна соответствовать их гликемическому профилю и быть приемлемой для каждой конкретной женщины.



В.Г. Науменко, к.м.н.,
доцент кафедры эндокринологии
Национальной медицинской академии
последипломного образования
им. П.Л. Шупика

СД – одно из наиболее распространенных заболеваний. По данным Международной диабетической федерации (IDF) в настоящее время во всем мире СД болеют 246 млн человек. К 2025 году их число может возрасти до 330 млн. Значительную часть среди общего количества таких больных составляют женщины детородного периода, у которых беременность протекает на фоне заболевания, что отрицательно сказывается на здоровье как матери, так и ребенка. На сегодняшний день СД – одно из наиболее частых патологических состояний, осложняющих течение беременности.

Данную проблему можно рассматривать с разных позиций. С позиции акушера-гинеколога диабет – это осложнение, нарушающее нормальное течение беременности. С позиции эндокринолога – беременность, как правило, осложняет течение СД. Чтобы понять, насколько эти два состояния влияют друг на друга, необходимо помнить, что физиологически протекающая беременность предъявляет огромные требования к организму женщины. Это особый период, характеризующийся глубокими гормональными перестройками. Существенно изменяются характер и направленность метаболических процессов, что обусловлено потребностью обеспечить растущий плод необходимыми энергетическими и пластическими субстратами. Поэтому при физиологической беременности возникает резистентность к инсулину, которая является реакцией адаптации, имеющей важное значение для поддержания постоянства поступления нутриентов плоду. На поздних сроках беременности чувствительность к инсулину может снижаться на 45-70%, причем наиболее выраженная резистентность отмечается в скелетных мышцах. Причиной развития инсулинорезистентности является высокий уровень гормонов, вырабатываемых плацентой: плацентарного лактогена, прогестерона, пролактина и др. У большинства женщин компенсаторные возможности β -клеток достаточны для того, чтобы обеспечить адекватную продукцию инсулина. При этом увеличение секреции инсулина сопровождается морфологическими изменениями в виде гипертрофии и гиперплазии β -клеток. У беременной масса β -клеток увеличивается на 10-15%. Если же по каким-либо причинам возможности β -клеток ограничены, то возникает дисбаланс, клинически проявляющийся в виде нарушенной толерантности к глюкозе или СД. Это и есть ГД, который, как правило, имеет признаки СД 2-го типа. Однако независимо от выраженности нарушения углеводного обмена такой диабет необходимо активно лечить, поскольку даже эпизодически возникающая гипергликемия является фактором риска для плода. Перинатальная



смертность у беременных с нелеченным ГД в два раза превышает показатели в общей популяции. Гиперинсулинизм, развивающийся у плода в ответ на повышенное поступление глюкозы, является причиной развития макросомии более чем у половины новорожденных. Помимо изменения характера углеводного обмена, для физиологической беременности характерно также усиление липолиза и кетогенеза. Поэтому у беременных, страдающих СД, повышается риск развития кетоацидоза.

Лечение ГД начинают с диетотерапии. Рекомендуемые показатели гликемии: не более 5,5 ммоль/л натощак, не более 7,8 ммоль/л через 1 ч после еды, не более 6,9 ммоль/л через 2 ч после еды, не менее 3,3 ммоль/л в ночной период. В случае, если с помощью диеты нормализовать углеводный обмен не удается, применяют инсулинотерапию. Как правило, используют человеческий инсулин короткого действия и пролонгированный изосфановый (протафан). В последнее время вместо короткодействующего инсулина у беременных стали применять короткодействующие инсулиновые аналоги – инсулин лизпро (хумалог) или инсулин аспарт (новорапид). Но как уже упоминалось, ГД имеет все признаки СД 2-го типа, поэтому многими клиницистами предпринимались попытки вести таких беременных с применением пероральных сахароснижающих препаратов. Поскольку на первый план в развитии ГД выступает резистентность к инсулину, то логично было использовать препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину.

В настоящее время имеется много сообщений об успешном применении метформина для лечения ГД. Вместе с тем установлено, что метформин проникает сквозь плаценту. И хотя тератогенных последствий терапии метформином в большинстве наблюдений не отмечено, все же возникает осторожность к его широкому применению у беременных.

Другой сахароснижающий препарат – глибурид (международное название глибенкламид) – не проходит сквозь плаценту, не поступает в грудное молоко. Как экспериментальными, так и клиническими наблюдениями не выявлены тератогенные эффекты у данного препарата. Применение его у беременных с ГД показало сходные результаты, сопоставимые с инсулинотерапией. Однако малое количество наблюдений не позволяет рекомендовать данный метод лечения в рутинной практике. Необходимо иметь более весомую доказательную базу безопасности глибенкламида при лечении ГД. В качестве альтернативы глибенкламиду в ряде публикаций рекомендуют глипизид, дискутируется также возможность использования производных тиазолидиндиона, однако на сегодняшний день без четкой доказательной базы ни один клиницист не возьмет на себя ответственность применять эти препараты у беременных.

В заключение хочу отметить, что любой новый метод лечения должен быть принятым и узаконенным на государственном уровне в виде протоколов или стандартов. Только после этого он имеет право на широкое клиническое применение.

Аntenатальная помощь

Целевые уровни глюкозы в течение беременности

С большой СД следует согласовать ее индивидуальные целевые значения глюкозы, которые ей нужно поддерживать в ходе самоконтроля; при этом необходимо учитывать риск развития гипогликемии. В течение беременности ей рекомендуется поддерживать тощачковый уровень глюкозы в крови в пределах 3,5–5,9 ммоль/л, а постпрандиальный уровень – спустя 1 ч после приема пищи – ниже 7,8 ммоль/л при условии, что такие значения являются безопасными и вполне достижимыми для женщины.

Уровень HbA1c не является показателем для рутинного измерения с целью оценки адекватности гликемического контроля во II и III триместрах беременности.

Мониторинг уровня глюкозы и кетонов в течение беременности

Женщинам с СД в течение беременности необходимо определять тощачковый уровень глюкозы в крови, а также уровень глюкозы в крови через 1 ч после каждого приема пищи. Пациенткам, получающим инсулин, в ходе беременности следует определять глюкозу в крови перед сном.

Беременным с СД 1-го типа рекомендовано определять уровень кетоновых тел с помощью тестовых полосок, а также проводить диагностику на наличие кетонурии или кетонемии при возникновении гипергликемии или ухудшении самочувствия.

Тактика ведения беременных

Клиницисту нужно помнить, что быстродействующие аналоги инсулина (аспарт и лизпро) имеют преимущества перед растворимым человеческим инсулином в терапии беременных с СД, и поэтому следует рассмотреть возможность их применения для лечения таких больных.

Пациентки, получающие инсулин, должны быть осведомлены о риске возникновения гипогликемии в течение беременности, особенно в I триместре. В ходе беременности их необходимо обеспечить концентрированным раствором глюкозы, а беременных с СД 1-го типа – еще и глюкагоном, а также предоставить инструкции по применению этих препаратов.

Если у женщин, находящихся на инсулинотерапии, не достигается адекватный гликемический контроль путем многократных суточных инъекций инсулина, и при этом отсутствует вероятность развития выраженных гипогликемий*, то им рекомендуется постоянная подкожная инфузия инсулина или помповая инсулинотерапия.

Если в ходе беременности у женщин с СД 1-го типа наблюдается ухудшение состояния, как возможную причину этого следует в ургентном порядке исключить кетоацидоз. Если же заподозрен диабетический кетоацидоз, беременную следует срочно

* Под таковыми рассматриваются повторяющиеся и непрогнозируемые гипогликемии, на купирование которых требуется треть всех лечебных мероприятий и которые вызывают выраженное ухудшение качества жизни.



перевести на второй этап* неотложной медицинской помощи, где она может получить соответствующую медицинскую и акушерскую помощь.

Ретинопатия

Пациенткам, у которых СД был диагностирован до беременности, при первом же визите на прием следует провести исследование сетчатки. При отсутствии отклонений его нужно повторить на 28-й неделе, а при выявлении каких-либо признаков диабетической ретинопатии повторно провести на 16-20-й неделе. Если же у таких женщин в предшествующие 12 мес обследование сетчатки не проводилось, его рекомендуется выполнить незамедлительно.

Диабетическая ретинопатия не является противопоказанием к быстрой оптимизации достижения гликемического контроля у лиц с высоким уровнем HbA1c на ранних сроках беременности. Пациенткам с препролиферативной стадией диабетической ретинопатии, диагностированной во время беременности, показано наблюдение у офтальмолога как минимум в течение 6 мес после родов. Диабетическая ретинопатия не является противопоказанием к родоразрешению через естественные родовые пути.

Нефропатия

Если у женщины с существующим до беременности СД в предыдущие 12 мес не проводили оценку состояния почек, ее следует выполнить при первом же визите к врачу. При повышенном уровне креатинина плазмы крови (≥ 120 мкмоль/л) или если экскреция общего белка с мочой превышает 2 г/сут, пациентку необходимо направить на консультацию к нефрологу (определение скорости клубочковой фильтрации в течение беременности не проводят). Если протеинурия превышает 5 г/сут (макроальбуминурия), рекомендована тромбопрофилактика.

Скрининг на врожденные пороки развития плода

Беременной с диабетом необходимо провести антенатальное исследование камер сердца плода и отходящих от него сосудов на 18-20-й неделе.

Мониторинг роста и состояния плода

Беременные с диабетом подлежат УЗИ-мониторингу роста плода и объема амниотической жидкости каждые 4 нед в период с 28-й по 36-ю неделю.

Рутинный мониторинг состояния плода до 38-й недели проводить не рекомендуется, за исключением случаев, когда имеется риск задержки развития и роста плода.

Беременные с СД и внутриматочной задержкой роста плода (макроангиопатические заболевания и/или нефропатия) нуждаются в индивидуальных подходах к мониторингу роста и состояния плода.

Проведение антенатальных мероприятий

Беременные с СД каждые 1-2 недели должны посещать врача для проверки на адекватность гликемического контроля.

Ниже в таблице представлены мероприятия по срокам оказания антенатальной помощи беременным с СД.

Досрочное родоразрешение

Наличие СД не является противопоказанием к назначению стероидов в антенатальном периоде для созревания легких плода или токолиза. Женщинам, находящимся на инсулинотерапии и принимающим стероиды для созревания легких плода, следует дополнительно назначить инсулин согласно соответствующим протоколам лечения и тщательно мониторировать их состояние. Беременным с СД с целью токолиза не рекомендуется принимать β -миметики.

Период родов

Время и способ родоразрешения

Для беременных с СД, у которых отмечен нормальный рост плода, после полных 38 нед гестации рекомендуется (но не в обязательном порядке) искусственная индукция родов или кесарево сечение, если имеются соответствующие показания. СД сам по себе не является противопоказанием к естественному родоразрешению при кесаревом сечении в анамнезе.

При наличии УЗИ-признаков макросомии плода женщину следует проинформировать о всех рисках и преимуществах родов через естественные родовые пути, родостимуляции и кесарева сечения.

Аналгезия и анестезия

В III триместре беременности для пациенток с СД и коморбидными заболеваниями (ожирение, аутоиммунная нефропатия) следует назначать соответствующие анестетики.

Если в ходе родов применяется общая анестезия, необходимо регулярно (каждые 30 мин) контролировать уровень глюкозы в крови, начиная с момента введения в наркоз и до того момента, когда родится ребенок и женщина полностью придет в сознание.

Гликемический контроль при схватках и в родах

При схватках и в родах следует ежедневно измерять уровень глюкозы в капиллярной крови, поддерживая его в пределах 4-7 ммоль/л.

Женщинам с СД 1-го типа показано внутривенное введение декстрозы и инсулина с момента установления регулярных схваток. Внутривенное введение декстрозы и инсулина рекомендуется проводить в течение периода схваток и в ходе родов тем женщинам, у которых концентрацию глюкозы в крови не удается поддерживать на уровне 4-7 ммоль/л.

Неонатальный период

Начальная тактика и критерии для проведения интенсивной/специальной терапии

Беременным с СД рекомендуется рожать в тех медицинских учреждениях, где имеется возможность предоставления им неонатальной реанимационной помощи 24 ч в сутки.

Как правило, новорожденный находится в палате вместе с матерью, за исключением случаев, когда у него выявлены осложнения или присутствуют клинические

* Подразумевается проведение детального обследования, наблюдения и медицинских манипуляций, а также помощь, в которой нуждаются пациентки с серьезным поражением какой-либо системы организма, постоперационные больные, пациентки, поступившие с более «высокого» уровня медицинской помощи.



Таблица. Антенатальная помощь беременным с СД

Срок проведения	Мероприятия*
Первый визит к врачу	<ul style="list-style-type: none"> Предоставление пациентке информации и рекомендаций по проведению оптимального гликемического контроля Выяснение анамнеза заболевания с целью определения времени развития осложнений, обусловленных СД Обзор медикаментов для лечения СД и его осложнений Проведение мероприятий по оценке ретино- и/или нефропатии, если таковые не были выполнены в предыдущие 12 мес
7-9-я неделя	Подтверждение жизнеспособности плода и определение срока гестации
10-я неделя	Предоставление письменной информации о СД и беременности, рассказ о влиянии СД на беременность, роды и ранний послеродовой период (период лактации и начальный период ухода за новорожденным)
16-я неделя	Женщинам, у которых СД был до беременности, и с признаками диабетической ретинопатии, выявленными при первом визите, следует провести повторную диагностику ретинопатии на 16-20-й неделе
20-я неделя	Сканирование всех камер сердца плода и исходящих сосудов на 18-20-й неделе является частью обычного антенатального мониторинга
28-я неделя	<ul style="list-style-type: none"> УЗИ-мониторинг роста плода и объема амниотической жидкости Пациенткам с предсуществующим до беременности СД, у которых не было выявлено признаков диабетической ретинопатии при их первом визите к врачу, следует повторно выполнить обследование сетчатки
32-я неделя	<ul style="list-style-type: none"> УЗИ-мониторинг роста плода и объема амниотической жидкости Нерожавшим женщинам провести все рутинные исследования, которые должны быть выполнены до 31-й недели
36-я неделя	<ul style="list-style-type: none"> УЗИ-мониторинг роста плода и объема амниотической жидкости Беременная должна быть осведомлена: <ul style="list-style-type: none"> – о времени, способе родоразрешения и ведении родов; – анальгезии и анестезии; – изменениях гипогликемической терапии в ходе родов и после родов; – уходе за ребенком после родов; – начале грудного вскармливания и его влиянии на гликемический контроль; – контрацепции
38-я неделя	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуется стимуляция родов или кесарево сечение, если к нему есть показания Проведение регулярного мониторинга состояния плода для женщин с СД, ожидающих спонтанных родов
39-я неделя	Мониторинг за состоянием плода
40-я неделя	Мониторинг за состоянием плода
41-я неделя	Мониторинг за состоянием плода

* Беременные, страдающие СД, также должны получать обычную антенатальную помощь для здоровых беременных.

признаки патологии. В таких случаях ребенок нуждается в переводе в отделение интенсивной терапии.

В обязательном порядке через 2-4 ч после рождения у детей измеряют уровень глюкозы в крови. Тесты на наличие полицитемии, гипербилирубинемии, гипокальциемии и гипомагниемии выполняют только тем детям, у которых обнаружены соответствующие клинические признаки.

Если у детей, родившихся от матерей с СД, выявлены клинические признаки врожденных пороков сердца или кардиомиопатии, в т.ч. сердечные шумы, им выполняют ЭКГ, срок проведения которой зависит от клинической ситуации. Такие дети нуждаются в переводе в неонатальное отделение в следующих ситуациях:

- при клинически проявляющейся гипогликемии;
- респираторном дистрессе;

- наличии признаков сердечной декомпенсации, обусловленной врожденными пороками развития сердца или кардиомиопатией;
- проявлениях неонатальной энцефалопатии;
- наличии признаков полицитемии, требующих частичной обменной трансфузии;
- потребности во внутривенных инфузиях;
- необходимости кормления ребенка через зонд;
- желтухе, требующей интенсивной фототерапии и частого мониторинга билирубинемии;
- рождении ребенка с гестационным возрастом 34 нед и меньше (или между 34-й и 36-й неделями в случае необходимости медицинского наблюдения и ухода).

Детей, рожденных от матерей с СД, следует переводить в общее отделение новорожденных только через 24 ч от момента рождения. При этом необходимо удостовериться, что уровень глюкозы ребенка и его питание адекватны.



Профилактика и оценка неонатальной гипогликемии

Все послеродовые отделения должны иметь инструкции по профилактике, выявлению и ведению гипогликемий у детей, рожденных женщинами с СД.

Определять уровень глюкозы в крови новорожденным следует с помощью высококачественных методов, утвержденных для применения в неонатологии (электродный метод или лабораторные анализы).

Новорожденного после рождения рекомендуется как можно раньше покормить (в течение 30 мин), а затем кормить с частыми интервалами (каждые 2-3 ч) до тех пор, пока концентрация глюкозы в крови до кормления не будет поддерживаться на уровне как минимум 2 ммоль/л.

Дополнительные меры – кормление через зонд или внутривенное введение декстрозы – следует предпринять, если имеется один и более из следующих критериев:

- концентрация глюкозы < 2 ммоль/л по результатам двух последовательных анализов, несмотря на проводимое интенсивное вскармливание;
- наличие клинических признаков гипогликемии;
- пероральное кормление не эффективно.

Если у новорожденных выявлены клинические признаки гипогликемии, необходимо определить уровень глюкозы в крови и как можно раньше начать лечение – внутривенное введение декстрозы.

Постнатальный период

Грудное вскармливание и его влияние на гликемический контроль

Женщинам с предсуществующим СД до беременности, которые находятся на инсулинотерапии, рекомендуется снизить дозу принимаемого инсулина сразу же после рождения ребенка и тщательно проводить мониторинг уровня глюкозы в крови, для того чтобы определить необходимую дозу препарата. Также таких женщин следует уведомить о том, что у них в постнатальном периоде повышен риск гипогликемии, особенно у кормящих грудью.

Пациенткам, которым был поставлен диагноз «гестационный диабет», необходимо отменить гипогликемическую терапию сразу же после родов.

Если до беременности у кормящей грудью женщины был СД 2-го типа, то после родов она может возобновить прием метформина и глибенкламида незамедлительно. При этом на период грудного вскармливания ей не следует принимать другие гипогликемические препараты.

Кормящим женщинам с СД также необходимо избегать приема любых препаратов для лечения осложненной диабета, которые были отменены перед зачатием по причине их небезопасности для здоровья.

Информирование и поддержка женщины после родов

Женщинам с СД, развившимся до беременности, после родов рекомендуется проводить те же противо-диабетические мероприятия, что и до беременности.

У пациенток, у которых был диагностирован ГД, перед их выпиской из стационара следует измерить уровень глюкозы в крови, чтобы исключить персистирующую гипергликемию. Таких женщин необходимо уведомить о признаках, свидетельствующих о гипергликемии. Также им следует дать рекомендации по изменению образа жизни (в т.ч. по контролю веса, диете и физическим упражнениям) и провести мониторинг тощакового уровня глюкозы плазмы крови (но не ГТТ) в течение 6 нед постнатального периода, а затем измерять его ежегодно.

Пациентки с ГД, выявленным в ходе текущей беременности, и с нарушением регуляции уровня глюкозы, должны быть осведомлены о риске развития ГД при последующих беременностях. Поэтому им необходимо порекомендовать пройти скрининг на СД (ГТТ или определение тощакового уровня глюкозы в крови) при планировании будущей беременности. Также таким женщинам следует проводить ранний самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови при будущих беременностях. Если на ранних сроках беременности результаты окажутся нормальными, то необходимо выполнить ГТТ.

Больным СД также нужно напомнить о важности контрацепции, а при планировании беременности – о необходимости проведения соответствующих мероприятий перед зачатием (см. первый раздел руководства).

Статья подготовлена редакцией журнала по материалам NICE clinical guideline «Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period», March 2008

С полной версией руководства можно ознакомиться по ссылке:

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG063Guidance.pdf>

Метформин

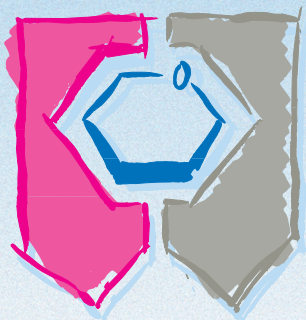
представлен на рынке Украины препаратом Сиофор производства Берлин-Хеми АГ
Доступные дозировки – 500, 850 и 1000 мг

Отпускается по рецепту врача

Глибенкламид

представлен на рынке Украины препаратом Манинил производства Берлин-Хеми АГ
Доступные дозировки – 3,5 и 5 мг

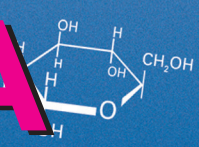
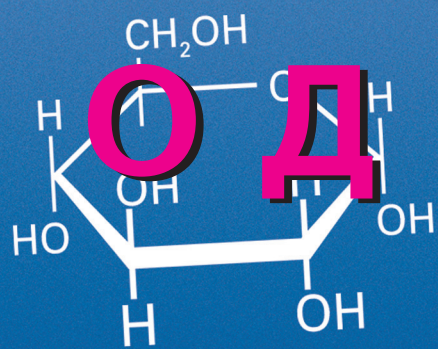
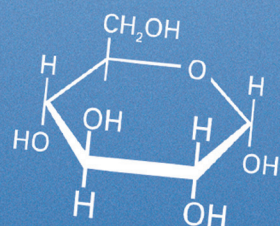
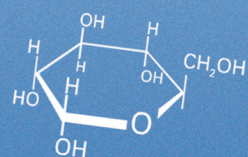
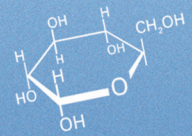
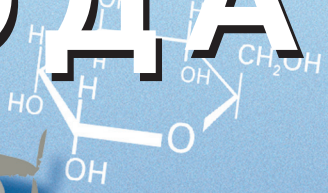
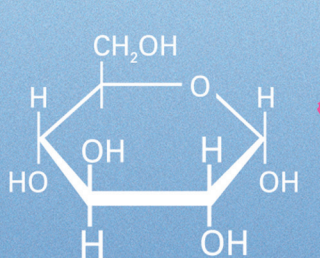
Отпускается по рецепту врача



ГЛИБОМЕТ®

Г Л И Б Е Н К Л А М И Д М Е Т Ф О Р М И Н

ДВА ПОДХОДА



ОДНА ЦЕЛЬ

Берлин-Хеми —
специалист в области
пероральных сахароснижающих препаратов



Состояние молочных желез и репродуктивная функция

С.И. Жук, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика
С.Н. Косьяненко, к.м.н., заведующая кабинетом гинекологической эндокринологии и маммологии;
В.А. Кулик, Центр матери и ребенка, г. Винница

Состояние молочных желез (МЖ) — один из самых чувствительных показателей нарушений в репродуктивной системе женщины.

Как известно, заболевания гениталий тесно связаны с нарушениями в системе гипоталамус-гипофиз-яичники. Именно поэтому частота патологических изменений в МЖ при различных гинекологических заболеваниях достигает 80-92%. Группу наиболее высокого риска по развитию заболеваний МЖ как доброкачественного, так и злокачественного характера, составляют женщины с гиперпластическими процессами эндо- и миометрия (миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия). При этом возрастной фактор не оказывает существенного влияния на степень проявления патологических процессов в МЖ.

Необходимо отметить, что доброкачественная дисплазия МЖ (ДДМЖ) является самым распространенным заболеванием МЖ. Ее частота в популяции составляет 40-65% и повышается в несколько раз при гинекологических заболеваниях [3, 8].

Согласно литературным данным, особенностью реакции МЖ при гиперпластических процессах гениталий является развитие пролиферативных форм мастопатии, обусловленное преобладанием гиперплазии железистой ткани по типу аденоза. Наиболее выраженные формы мастопатии с гиперплазией железистой ткани возникают у больных эндометриозом.

У женщин с миомой матки преобладает развитие фиброзной ткани в МЖ с тенденцией к формированию узловых форм заболевания.

При гиперандрогении наблюдаются фиброзно-кистозные изменения МЖ с ярко выраженным фиброзным компонентом. У пациенток с синдромом поликистозных яичников в МЖ чаще происходят гипопластические процессы с преобладанием жировой ткани, фиброзного компонента и реже отмечаются гиперпластические изменения [2, 7]. Доказано, что у женщин с гиперпролактинемией при высоком уровне пролактина в МЖ преобладают инволютивные процессы, вызванные центральными механизмами регуляции гонадотропинов и снижением функции яичников, что и проявляется гипострогией. При функциональной гиперпролактинемии частота жировой инволюции низкая, в МЖ преобладают гиперпластические процессы (аденоз).

При воспалительных процессах матки и придатков из-за длительных нарушений функции гипоталамо-яичниковой системы до 50% женщин имеют доброкачественные заболевания МЖ.

Тесная связь патологии МЖ и органов репродуктивной системы объясняется тем, что на функциональное состояние и строение МЖ прямое или косвенное влияние оказывает ряд гормонов через специфические к ним рецепторы: пролактин, соматотропный гормон, стероидные гормоны яичников, гормоны щитовидной железы, коры надпочечников, поджелудочной железы, простагландины и факторы роста.

По данным разных авторов, у 2/3 больных, страдающих ДДМЖ, отмечается абсолютная и относительная гиперэстрогения [2, 8], которая со временем приводит к негативным эффектам: увеличению пролиферации тканей, а также генотоксическому действию эстрогенов, нарушениям процессов деления и гибели клеток, увеличению количества мутаций.

Влияние прогестерона на МЖ может быть как положительным, так и отрицательным (в зависимости от дозы, продолжительности воздействия и от соотношения с эстрогенами). Такое неоднозначное влияние прогестерона на ткани МЖ также связано с его воздействием на различные типы рецепторов — А и В, которые обладают разной функциональной активностью. При этом важное значение имеет соотношение к прогестерону этих двух типов рецепторов — их разное соотношение обуславливает разные эффекты в отношении экзогенного и эндогенного прогестерона. По этой же причине в последние годы пересмотрен патогенез миомы матки (прогестероновая теория), т.е. причиной роста узлов считают системную или локальную гиперпрогестеронемию при количественном нарушении прогестероновых рецепторов типов А и В. Новые взгляды на некоторые звенья патогенеза миомы привели к совершенно другим подходам в лечении данной патологии — применению комбинированных оральных контрацептивов (КОК), агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов, а не препаратов прогестеронового ряда.

Таким образом, эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, в то время как прогестерон, противодействуя этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности [3, 10].



В связи с вышеизложенным знание сложных механизмов структурно-функционального развития МЖ и методов диагностики его нарушений является чрезвычайно важным для определения терапевтических подходов к лечению ДДМЖ. Терапия ДДМЖ традиционно предполагает применение средств, нормализующих нейropsychический статус, улучшающих функцию паренхиматозных органов, адаптогенов, витаминов, ферментов, неспецифических противовоспалительных средств, препаратов йода. В последние годы широкое распространение получили различные гомеопатические средства, фитотерапия [11]. Безусловно, назначение перечисленных препаратов является обоснованным и направлено на различные звенья процесса формирования патологических изменений в ткани МЖ. Однако, учитывая выраженную гормональную зависимость ткани МЖ, патогенетической терапией ДДМЖ является гормональная коррекция нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе.

Вместе с тем следует отметить, что назначение гормональных средств требует тщательного предварительного обследования пациенток и правильного подбора препаратов, поскольку при неудачном выборе терапии может наблюдаться обострение болевого синдрома, пролиферация тканей МЖ, вплоть до развития узловых образований, возникновения кист и т.д.

В последние годы при лечении ДДМЖ используют препараты «центрального действия», т.е. способные в разной степени блокировать выработку гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Местное применение гормонов в данной статье мы не рассматриваем, так как лечение в этом случае является симптоматическим, и его следует назначать в комплексной терапии индивидуально, с учетом возможных разнонаправленных действий местных форм прогестерона.

Для консервативного лечения мастопатии в последние годы применяют антиэстрогены (тамоксифен, фарестон), однако из-за побочных эффектов и необходимости длительного приема указанные препараты очень редко рекомендуют использовать при доброкачественных процессах МЖ. Ограничением применения антиэстрогенов является их способность вызывать гиперплазию эндометрия. Это делает невозможным прием препаратов при ДДМЖ в сочетании с миомой матки и/или гиперплазией эндометрия.

Учитывая важную роль гиперпролактинемии в патогенезе мастопатии, логичным представляется назначение достинекса и бромокriptина, обладающих свойствами гипоталамического и гипофизарного агониста дофамина [2, 8].

Доказано благоприятное влияние антагонистов гонадотропинов (даназол, неместран) и агонистов рилизинг-гормонов на все формы гиперпластических процессов в МЖ. При их использовании наблюдается снижение активности пролиферативных процессов как железистого, так и фиброзного компонентов на фоне инволюции этих структур [3].

Однако их побочные эффекты, связанные с андрогенной активностью и с сопутствующими анаболическими эффектами, также ограничивают их применение в практической гинекологии.

Таким образом, все вышеперечисленные препараты подавляют функцию гипоталамо-гипофизарной системы и при этом имеют разную переносимость и разный профиль безопасности.

Еще одной группой препаратов, которая способна подавлять выработку гормонов в гипоталамо-гипофизарной системе, являются КОК.

История их использования берет свое начало с 1960 г., когда G. Pincus доказал, что применение эстроген-гестагенных препаратов подавляет овуляцию у 100% женщин [16]. Позже были выявлены лечебные свойства КОК при гиперпластических процессах МЖ. Многие исследователи сходятся во мнении о протективном действии этих препаратов в отношении доброкачественных заболеваний и рака МЖ (РМЖ) [6, 11]. При длительном применении низкодозированных КОК частота ДДМЖ снижается на 40%, что связано с обеспечением функционального покоя основных структур МЖ [3, 10]. Лечебное воздействие препаратов выражается в уменьшении и исчезновении симптомов масталгии в течение первых месяцев применения, при этом наблюдается прогрессивное снижение частоты (40%) мастопатии. При назначении КОК иногда появляются или усиливаются уже имеющиеся масталгия и нагрубание МЖ, что ограничивает применение этих препаратов. Однако эти нежелательные явления возникают у небольшого количества женщин, имеют функциональный характер и проходят самостоятельно. Указанные эффекты, согласно множественным литературным данным, не связаны ни с эстрогенным, ни с гестагенным компонентом, они могут возникать на фоне любого режима применения (21 + 7, 24 + 4, 63 + 7), что и отмечено в инструкциях к препаратам. По нашему мнению, появление этих симптомов связано с периодом адаптации, т.е. с периодом, когда меняется исходный уровень гормонов у женщины до уровня гормонов, обусловленных действием КОК. Именно в период снижения уровней гормонов и появляются симптомы. После стабилизации концентрации гормонов симптомы исчезают самостоятельно. Этот процесс является сугубо индивидуальным. Однако масталгия и нагрубание МЖ на фоне КОК могут быть связаны с реакцией прогестероновых рецепторов. Локальная гиперпрогестеронемия приводит к нарушению венозного оттока и к последующему венозному стазу. В результате этого возникает отек стромы МЖ и появляются характерные симптомы, которые проходят самостоятельно, как указывалось выше, или после применения веноotonиков, верошпирона, мастодиона (Подзолкова Н.М., 2004).

Другой вопрос, который необходимо обсудить, касается РМЖ. Публикации в литературе о возможной связи КОК и РМЖ привели к необоснованным страхам их применения при ДДМЖ. Согласно данным



международных исследований, не существует четких доказательств того, что использование КОК повышает риск РМЖ. В некоторых исследованиях указывается на несущественную связь приема КОК и последующего развития РМЖ, однако из-за неоднородности исследований, их генетических и экологических отличий эти исследования нельзя считать достоверными. ВОЗ подтвердила это. Так, согласно Критериям приемственности (Женева, 2004), КОК имеют критерий безопасности I (безопасны, не имеют ограничений с целью контрацепции при ДДМЖ).

Целью нашей работы явилось изучение исходных особенностей гормонального статуса, уровня факторов роста у женщин репродуктивного возраста с гинекологической патологией (гиперплазией эндометрия, эндометриозом, кистой яичника, фибромиомой матки) и диспластическими заболеваниями МЖ; влияния терапии КОК (Линдинет 20, Новинет) в пролонгированном режиме (непрерывно 3 мес) на гормональные, клинические характеристики и на эффективность профилактики развития рецидивов гиперпластических процессов МЖ и гениталий. Также изучалась эффективность индивидуального подбора КОК (на примере Линдинета 20, Новинета) в пролонгированном режиме (непрерывно 3 мес) в лечении ДДМЖ в зависимости от вида прогестин и сопутствующей гинекологической патологии.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи были обследованы 300 женщин. 250 из них составляли основную группу: 150 пациенток с ДДМЖ на фоне гинекологической патологии (первая группа), 100 – с гинекологическими заболеваниями без патологии МЖ (вторая группа). В контрольную группу входили 50 женщин без гинекологической патологии и заболеваний МЖ. Средний возраст обследованных основной группы – $35,97 \pm 0,77$ года, контрольной – $34,28 \pm 0,67$ года. Женщины первой и второй групп получали терапию КОК (Линдинет 20, Новинет) в пролонгированном режиме (непрерывно 3 мес) в зависимости от выявленной гинекологической патологии.

Анамнез пациенток изучали по разработанной нами анкете-опроснику. Особое внимание уделяли перенесенным экстрагенитальным заболеваниям, наследственности (гинекологическим, маммологическим и онкологическим заболеваниям у ближайших родственников). Также была выполнена выкопировка информации из первичной медицинской документации обследуемых в женских консультациях, областном онкологическом диспансере, что позволило скорректировать данные опроса. По показаниям было выполнено вагинальное УЗИ с диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки. Все женщины были осмотрены терапевтом. Также проведено лабораторное обследование – определены уровни таких гормонов, как прогестерон, эстрадиол, пролактин, тестостерон, дегидроэпандростерон-сульфат, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, онкомаркер МЖ, а также уровни факторов

роста. Всем женщинам было выполнено комплексное обследование МЖ, соска и ареолы, регионарных лимфатических узлов (осмотр и пальпация, ультразвуковое сканирование, доплерография, цитологическое исследование выделений из сосков). Всем пациенткам старше 40 лет была проведена маммография.

Результаты исследования и их обсуждение

В последнее время актуальным становится назначение КОК в пролонгированном режиме при различных дисгормональных заболеваниях. Это объясняется тем, что такой режим дает дополнительные преимущества – более стабильные концентрации гормонов в крови по сравнению с циклическим режимом, которые позволяют предотвратить десинхронизацию гипоталамо-гипофизарной системы, а следовательно более эффективно корректировать гормональные расстройства. Поэтому представляется интересным изучение клинической эффективности пролонгированного режима применения КОК у пациенток репродуктивного возраста с учетом динамики показателей гормонального статуса и факторов роста.

Изучая профиль безопасности разных групп препаратов, нас заинтересовало применение КОК (Новинета и Линдинета 20) при сочетании ДДМЖ и гинекологической патологии. Это было связано со следующими факторами:

- существуют исследования и публикации об эффективности применения Линдинета 20 при ДДМЖ, однако в достаточной мере не освещен вопрос о гормональной терапии мастопатии в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия, генитальным эндометриозом, миомой матки и эндокринными нарушениями менструально-репродуктивной функции;
- так как при ДДМЖ наблюдается гиперэстрогения, были выбраны два препарата, содержащие минимальное количество этинилэстрадиола (20 мкг);
- поскольку прослеживаются разные морфологические изменения в МЖ при сочетании ДДМЖ с гиперпластическими процессами, эндометриозом (преобладание железистого компонента и пролиферации), с гиперандрогенией и миомой (преобладание фиброза и кистозных изменений), нами были выбраны препараты с разными прогестинами. Новинет содержит дезогестрел, Линдинет 20 – гестоден. Разные индексы селективности и способность дезогестрела блокировать оба вида прогестероновых рецепторов (А и В) позволяет подобрать для лечения эти препараты индивидуально. Накоплен достаточный опыт применения Новинета при миомах малых размеров, поэтому нам было интересно провести анализ эффективности использования Новинета при ДДМЖ в сочетании с миомой матки и/или гиперпластическими процессами, при ДДМЖ и гиперандрогенных состояниях (синдроме поликистоза яичников, бесплодии). По этому же принципу назначали Линдинет 20 при ДДМЖ и эндометриозе.



В сравнении с другими прогестагенами третьего поколения гестоден по своей химической структуре наиболее близок к натуральному прогестерону. Кроме того, гестоден обладает выраженными антиэстрогенными свойствами, что помогает нейтрализовать нежелательные метаболические эффекты эстрогенов. По данным ряда авторов (Colletta A.A. et al., 1991; Асецкая И.Л., Белоусов Ю.Б., 2001), стимуляция эстрогеновых рецепторов рассматривается как фактор риска развития РМЖ. Выраженное антиэстрогеновое свойство подтверждает целесообразность применения Линдинета 20 при ДДМЖ. В отличие от других гестагенов третьего поколения гестоден не подвергается метаболизму при первичном прохождении через печень, и его биодоступность составляет 100%. Имеются также данные о способности гестодена дозозависимым способом тормозить рост клеток РМЖ человека, однако для дальнейшего изучения этого вопроса необходимо проведение дополнительных клинических испытаний.

При исследовании гормонального статуса и уровня факторов роста отмечено прямую коррелятивную зависимость ($r = +0,83 \pm 0,4$; $p < 0,05$) между уровнем эстрадиола в сыворотке крови женщин основной группы и уровнями факторов роста (эпидермальным фактором роста [ЭФР] и фактором роста фибробластов [ФРФ]) и обратная коррелятивная зависимость ($r = -0,74 \pm 0,6$; $p < 0,05$) между уровнем факторов роста и уровнем прогестерона до начала лечения.

Учитывая тесную взаимосвязь стероидных гормонов между собой, нами также было изучено их соотношение. Мы отметили несоответствие в соотношении прогестерон/эстрадиол до лечения. Если у пациенток основной группы это соотношение в первой и второй группах достоверно не отличалось ($2,5 \pm 0,05$ и $2,9 \pm 0,04$ соответственно), то в контрольной группе оно было больше в 2,7-3,4 раза и равнялось $8,7 \pm 0,02$, что указывало на гормональный дисбаланс.

У женщин основной группы до лечения имелись нарушения продукции факторов роста, которые характеризовались достоверно более высокими (в 1,3-2,8 раза большими, чем в контрольной группе) уровнями показателей ($p < 0,05$).

Также мы отметили изменение в соотношении факторов роста. Так, в группе контроля соотношение трансформирующего фактора роста (ТФР) к ФРФ было больше 2, а соотношение ТФР к ЭРФ больше 4.

У женщин основной группы отмечался дисбаланс уровней исследуемых факторов роста. Так соотношение ТФР/ФРФ было меньше 2, а соотношение ТФР/ЭРФ меньше 4 ($p < 0,05$).

В основной группе продукция факторов роста характеризовалась снижением их уровня через 3 мес после непрерывного приема КОК: ТФР с $586,3 \pm 15,9$ пкг/мл до $126,2 \pm 12,2$ пкг/мл; ЭФР с $106,7 \pm 16,9$ пкг/мл до $30,2 \pm 0,2$ пкг/мл; ФРФ с $232,2 \pm 11,2$ пкг/мл до $56,7 \pm 1,3$ пкг/мл. У пациенток, которые получали

назначенное нами лечение, мы отметили достоверное снижение уровня факторов роста, и через 3 мес применения КОК они соответствовали уровням женщин контрольной группы.

Всего 2% пациенток отметили межменструальные кровянистые выделения в первые два месяца приема КОК, которые прекратились на третьем месяце приема.

Явления мастодинии на фоне приема КОК были выражены у 4% лиц основной и 6% – контрольной групп в течение первого месяца приема препарата, которые затем проходили самостоятельно.

За время наблюдения ни у одной больной не выявлено перехода диффузной формы мастопатии в узловую; большинство пациенток отметили исчезновение симптомов, характерных для мастодинии (резкое нагрубание МЖ, болезненность перед менструациями).

Нормализация гормональных показателей на фоне дифференцированного применения КОК (Линдинет 20, Новинет) в зависимости от сопутствующей гинекологической патологии коррелировала с результатами оценки уровней факторов роста. У 92% пациенток на фоне использования КОК была отмечена нормализация соотношения уровней исследуемых гормонов и факторов роста, значительное уменьшение клинических проявлений мастопатии.

Таким образом, применение КОК не противопоказано больным ДДМЖ. При лечении диффузной мастопатии в сочетании с гинекологической патологией в качестве метода выбора можно рекомендовать использование в непрерывном режиме монофазных гормональных препаратов, содержащих прогестагены третьего поколения – гестоден (Линдинет 20) и дезогестрел (Новинет).

Выводы

1. Поскольку при сочетании ДДМЖ с гиперпластическими процессами гениталий прослеживаются различные морфологические изменения в МЖ, нами были выбраны препараты с разными прогестинами. При ДДМЖ в сочетании с миомой матки и/или гиперпластическими процессами, при ДДМЖ и гиперандрогенных состояниях (синдроме поликистоза яичников, бесплодии) назначали Новинет; при ДДМЖ и эндометриозе – Линдинет 20.

2. У женщин основной группы отмечался дисбаланс уровней исследуемых факторов роста. Так, до лечения соотношение ТФР/ФРФ было меньше 2, соотношение ТФР/ЭРФ – меньше 4 ($p < 0,05$). У пациенток, которые получали назначенное нами лечение, отмечалось достоверное снижение уровней факторов роста, а через 3 мес непрерывного применения КОК их уровни соответствовали таковым женщинам контрольной группы.

3. За время наблюдения ни у одной больной не выявлено перехода диффузной формы мастопатии в узловую; большинство из них отметили исчезновение симптомов, характерных для мастодинии.

Список литературы находится в редакции



Здоровая нация — залог будущего

«Актуальные вопросы гинекологии. Здоровое развитие – ради будущих поколений» – под таким названием 12 июня с.г. в Симферополе состоялась конференция, организованная украинским представительством компании «Гедеон Рихтер». Мероприятие, собравшее отечественных акушеров-гинекологов, было посвящено разноплановым аспектам гинекологии, в частности особенностям применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) для планирования семьи и лечения заболеваний, экстренной контрацепции (ЭК), а также терапии кандидозной инфекции.

Открыла конференцию главный гинеколог детского и подросткового возраста МЗ АР Крым **Ю.П. Вяжевич** лекцией «**Оптимальный выбор метода контрацепции – залог сохранения репродуктивного потенциала подростков**».



Здоровье женщины фертильного возраста закладывается с первых дней жизни. Так, в детском возрасте происходит становление общесоматического здоровья, берут начало многие органические и функциональные заболевания женских половых органов, закладывается фундамент сексуального поведения, формируются репродуктивные установки. Только решив проблему здоровья молодежи, вступающей в репродуктивный возраст, можно ожидать рождения здорового поколения.

По официальным данным, частота абортс у девушек 15-17 лет на 1000 человек соответствующего возраста в 2008 г. по Украине составила 4,02, в АР Крым – 5,34; частота родов соответственно 10,99 и 11,22. Соотношение абортс к родам в целом по Украине 1:3. При этом беременные подростки являются абсолютно неподготовленными к переменам в жизни, с которыми они сталкиваются в период беременности и родов.

Если попытаться охарактеризовать портрет современного подростка, то получится следующая картина. Начало курения приходится на 10-летний возраст; употребление алкоголя начинается в 11 лет, наркотиков – в 12-13 лет; начало половой жизни – в 14-15 лет, первый аборт – в 16-17 лет. Причем половой дебют довольно часто происходит в возрасте до 15 лет. Результаты исследования показали закономерность между количеством спиртного, употребляемого подростками, и сексуальными контактами. Так, в состоянии алкогольного опьянения частота их повышается в семь раз. К тому же число незапланированных сексуальных контактов под воздействием наркотических средств, как и количество половых партнеров, увеличивается в пять раз.

Согласно опросу, 66,7% девочек с целью контрацепции используют презервативы, 18,4% – прерванный половой акт, 14,9% – гормональные контрацептивы, 7,5% – применяют контрацептивы периодически, а 25,5% – не используют никаких методов контрацепции вообще. Источниками информации о сексуальном поведении и репродукции в первую очередь являются средства массовой информации и книги/журналы. К сожалению, очень малую нишу в этом занимают медицинские работники, учителя/психологи и родители, хотя сами подростки хотели бы получать информацию именно от них. Заключение ВОЗ гласит, что правильно поставленная работа с подростками по планированию семьи может снизить уровень материнской смертности в пять раз, а перинатальной – в два с половиной раза. В связи с этим задачей первоочередной важности является применение контрацепции у подростков. Эксперты ВОЗ в качестве методов контрацепции, наиболее приемлемых для молодежи, рекомендуют презервативы, современные низкодозированные КОК, спермициды в сочетании с барьерными методами.

Рекомендуемые противозачаточные средства для подростков также можно условно разделить на:

- преимущественные (кондомы, оральные контрацептивы);
- приемлемые (влагалищная диафрагма, губка, спермициды);
- менее приемлемые (методы естественного планирования);
- методы крайнего случая (внутриматочная система, посткоитальная контрацепция).

Необходимо помнить, что рекомендуемый метод контрацепции должен быть прежде всего доступным, и использовать его можно было бы без длительной подготовки и планирования.

Преимуществами гормональных контрацептивов как метода контрацепции для подростков являются высокая надежность, безопасность, обратимость, простота и удобство в применении, наличие лечебных свойств, а также то, что их прием не связан с половым актом. Необходимые условия их назначения в этом возрасте: регулярный менструальный цикл (МЦ), менструальный возраст не менее двух лет, рост не менее 150 см, вес не менее 42-43 кг. Гормональная контрацепция подходит девушкам, ведущим регулярную и интенсивную половую жизнь. В иных случаях лучше воспользоваться другими способами предохранения от беременности. В качестве гормональных контрацептивов для подростков предпочтение следует отдавать препаратам с минимальной гормональной нагрузкой на цикл приема и на курс лечения. При этом КОК не должны нарушать гормональный баланс организма. Именно поэтому оптимальным является



циклический режим приема КОК (21 + 7), так как во время 7-дневного перерыва восстанавливается чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к эстрогенам. Вместе с тем гормональные контрацептивы должны быть доступными по цене подросткам разных социальных групп. Такими КОК, которые обладают всеми перечисленными свойствами, являются Новинет и Линдинет 20, а с целью ЭК – Эскапел.

С.И. Жук, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика вниманию слушателей представила два доклада – «**Конституциональный подход к назначению КОК**» и «**Вульвовагинальный кандидоз. Актуальные вопросы**».



Выбор препарата КОК для конкретной пациентки остается все еще сложной задачей, поскольку очень важна степень его влияния на организм женщины. КОК можно подбирать по режиму приема (циклический или пролонгированный), индивидуально по желанию пациентки (в зависимости от ее информированности, ее организованности), по стоимости (Plastino K.A., Sulak P.J., 2008), а можно индивидуально, исходя из конституции женщины. Этот способ представляет разработку метода подбора КОК на основе комплексной оценки конституциональных особенностей женщины, т.е. с учетом адаптационных возможностей организма; мы проводили его на протяжении нескольких лет. Такой подход к выбору КОК обусловлен тем, что конституциональные особенности человека в сравнении с фенотипами подвергаются меньшим изменениям.

Нами проведено научное исследование, целью которого являлась оптимизация назначения КОК женщинам репродуктивного возраста на основе конституционального подхода путем изучения морфологических, биохимических, гормональных и психологических особенностей организма. Согласно классификации Хит-Картера, у женщин в зависимости от преобладания того или иного структурного компонента организма выделяют три конституциональных типа: мышечный (мезоморфный), жировой (эндоморфный), костный (экторморфный). На формирование мышечного типа оказывает влияние тестостерон, его абсолютное или относительное увеличение или повышение чувствительности рецепторов к тестостерону (фенотип при этом, как правило, с преобладанием андрогенов). На формирование костного типа влияют тестостерон и прогестерон (фенотип с преобладанием прогестерона). На формирование жирового типа оказывает влияние эстрадиол (фенотип с преобладанием эстрогенов).

Всего было обследовано 300 женщин. Для этого применяли такие методы, как анкетирование (анамнез), общий и гинекологический осмотры, УЗИ, соматометрию, лабораторные исследования (определение

уровня гормонов, биохимических показателей), изучение психологических характеристик. Пациентки, вошедшие в исследование, были распределены с учетом конституциональных особенностей. Эндоморфный тип составляли 45% участниц, эктоморфный – 25%, мезоморфный – 30%. Первые с контрацептивной целью получали Линдинет 20, вторые – Новинет, третьи – Регулон. Почему использовались именно эти препараты? Комбинация гормонов в минимальных дозах (20–30 мкг ЭЭ в сочетании с 75 мкг гестодена и 150 мкг дезогестрела) в составе Линдинета, Новинета, Регулона дает возможность индивидуально подбирать препарат для женщин с учетом их конституциональных особенностей.

Разный вид прогестинов в составе КОК позволяет подбирать их по принципу «рецептор-гормон», в отличие от подхода «болезнь-препарат». Так как прогестины имеют разные индексы селективности (степень связывания с рецепторами прогестерона и андрогенов), они оказывают разные эффекты. Именно разные индексы селективности прогестинов дают возможность подбирать КОК с учетом возможных рецепторных взаимодействий, т.е. индивидуально, соответственно типу конституции.

Мы предлагаем алгоритм подбора КОК, который не займет много времени у врача женской консультации и позволит сделать выбор препарата индивидуально.

Первый шаг в подборе КОК заключается в следующем. Прежде всего необходимо выяснить, нет ли у пациентки противопоказаний к гормональным препаратам, принимала ли она КОК раньше, а также определить ее возраст.

Для женщин до 20 и после 35 лет и для тех, кто впервые принимает КОК (независимо от возраста), показаны микродозированные КОК (содержат 20 мкг ЭЭ), например Линдинет 20 и Новинет. Женщинам раннего репродуктивного возраста (20–35 лет), рожавшим, пациенткам, ранее принимавшим КОК, рекомендуются низкодозированные КОК (30 мкг ЭЭ), такие как Линдинет 30, Регулон.

Вторым шагом в подборе КОК будет определение конституционального типа. Для женщин до 20 и после 35 лет и кто впервые принимает КОК (независимо от возраста) костного (с прогестероновым преобладанием по фенотипу) и мышечного конституционального типов рекомендуется Новинет, жирового – Линдинет 20. Женщинам в возрасте 19–35 лет костного и мышечного типов желателен Регулон, жирового типа – Линдинет 20.

Как видим, Линдинет 20 подходит всем женщинам любого возраста с преобладанием эстрогенов по конституциональному типу. При назначении Новинета и Регулона можно ориентироваться на возраст.

Преимущества индивидуального подбора:

- индивидуальный комплексный подход поможет избежать ряда проблем, связанных с побочными эффектами гормональных препаратов (переносимостью, межменструальными кровянистыми выделениями);



- подбор КОК согласно конституциональным типам даст возможность рекомендовать пациенткам препараты Новинет, Регулон, Линдинет 20, которые наиболее подходят для длительного приема;
- индивидуальный выбор гормонального контрацептива поможет женщинам более комфортно использовать метод КОК и эффективно планировать и реализовывать свою репродуктивную функцию.

В докладе, посвященном вульвовагинальному кандидозу (ВВК), С.И. Жук затронула вопросы оптимизации лечения этого заболевания с учетом современных подходов. Как известно, ВВК – распространенная патология у женщин фертильного возраста. Основными принципами лечения заболевания являются укрепление неспецифической иммунологической реактивности организма, устранение факторов риска и этиотропная терапия. Что же касается рациональной этиотропной терапии, то сегодня на первом плане находится вопрос комплаентности, поскольку всего лишь треть пациенток полностью следуют рекомендациям врача. Многочисленными исследованиями доказано, что чем реже принимается препарат, тем лучше пациент соблюдает схему лечения. Благодаря эволюции местных антифунгальных средств в современном арсенале врача теперь имеются препараты, которые улучшают комплаентность, удобны в применении, а главное – эффективны в лечении ВВК. Таким препаратом является Гинофорт (бутоконазола нитрат). Бутоконазол – единственный азол, разработанный специально для лечения вагинального кандидоза, который максимально специфично и эффективно действует на возбудителей влажной локализации. Это позволяет добиться излечения практически в 100% случаев. Так, в рекомендациях Американского центра по контролю за заболеваниями (CDC) касательно лечения заболеваний, передающихся половым путем (2006), среди местных антимикотиков для лечения неосложненного ВВК лидирует бутоконазол – 2% вагинальный крем. Используемая в Гинофорте уникальная запатентованная биоадгезивная технология (эмульсия типа «вода в масле») VagiSite™ позволяет бутоконазолу длительно удерживаться на влажной слизистой влагалища, медленно высвобождаясь. Кроме того, Гинофорт – это высокий комплаенс лечения ВВК. В отличие от других кремов и вагинальных суппозиториях, назначаемых в течение 3 или 7 дней, препарат применяют однократно в любое время суток.

Эффективным лечением ВВК является использование местной и системной терапии в виде двух препаратов – Гинофорта и Микосиста (флуконазола). В результате наступает быстрое купирование симптомов заболевания и устранение вневагинальных резервуаров грибов, в частности грибов рода *Candida* в кишечнике. Лечение острого ВВК может заключаться в виде однократной интравагинальной аппликации Гинофорта или в приеме Микосиста в течение 7 дней по схеме: в 1-й день – 150 мг, на 2- и 3-й день – перерыв, с 4-го дня по 7-й – по 50 мг. Алгоритм лечения рецидивирующего ВВК может проводиться по какой-либо

из схем: 100 мг Микосиста через день (7 капсул), затем по 150 мг раз в месяц в течение полугодия (перед менструацией) либо 50 мг Микосиста ежедневно (14 капсул), а далее по 150 мг 1 раз в месяц на протяжении полугодия (перед менструацией). Комбинированная схема лечения рецидивирующего ВВК включает добавление однократной интравагинальной аппликации Гинофорта к Микосисту, который принимают по вышеуказанным схемам. С целью профилактики рецидива ВВК рекомендуют принимать Микосист в дозе 100 мг или 150 мг (1 капсула) в первый день МЦ в течение 3-4 циклов.

Также следует учитывать влияние микрофлоры матери на состояние плода, поскольку она является источником контаминации и формирования микрофлоры новорожденного. Установлено, что ВВК у беременных встречается в 30-40% случаев, перед родами этот показатель достигает 45-50%. Во время беременности кандидоз характеризуется бессимптомным течением и частыми рецидивами, в результате чего беременные и роженицы с этим заболеванием могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования грудных детей. Так, за последние 20 лет частота кандидоза среди доношенных грудных младенцев повысилась с 1,9 до 15,6%, т.е. более чем в восемь раз. Поэтому в комплексном профилактическом лечении внутриутробного инфицирования плода мы назначаем беременным Микосист по 50 мг *per os* 1 раз в сутки в течение 7 дней.

Таким образом, появление нового современного антимикотика местного действия Гинофорта позволяет комплексно подойти к решению проблемы ВВК, а применение системного антимикотика Микосиста при этом заболевании нормализует микроэкологию влагалища и количество грибов рода *Candida* в кишечнике.

Доклад «Возможности применения КОК в практической гинекологии» вниманию слушателей представила к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького **М.Ю. Сергиенко**.



Увеличение количества овуляций и менструаций у современной женщины приводит к резким колебаниям уровней гормонов, что десинхронизирует гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. Это в свою очередь повышает риск возникновения предменструального синдрома, дисменореи, анемии, эндометриоза, миомы матки, артритов, бронхиальной астмы (Thomas et al., 2000). Поэтому весьма важным является профилактическое применение КОК, вследствие чего снижается риск развития рака яичников (на 50%), рака эндометрия (на 60%), а также риск развития злокачественных заболеваний молочной железы (МЖ),



миомы матки, остеопороза (Чайка В.К., Вовк И.Б., Матицина Л.А., 2001; Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П., 2003). Согласно ВОЗ, в зависимости от содержания эстрогенов монофазные КОК классифицируют на:

- микродозированные (содержат 20 мкг этинилэстрадиола [ЭЭ]) – Линдинет 20, Новинет;
- низкодозированные (содержат 30 мкг ЭЭ) – Регулон, Линдинет 30;
- высокодозированные (содержат более 35 мкг ЭЭ) – Овидон.

Монофазные микро- и низкодозированные КОК отличаются между собой не только дозировкой ЭЭ, но и прогестинным компонентом, который и определяет их неконтрацептивные эффекты. Снижение эффективной дозы гормонов (эстрогенов и прогестинов) в десятки-сотни раз позволило достичь наибольшей безопасности при максимальном контрацептивном эффекте. При выборе КОК для длительного приема с контрацептивной целью следует отдавать предпочтение препаратам с минимальными дозами ЭЭ (20-30 мкг) и прогестинов последнего поколения (гестодена 75 мкг и дезогестрела 150 мкг). Такими препаратами являются Линдинет, Новинет и Регулон. Эти высокоэффективные и безопасные КОК удобны и просты в применении, имеются в наличии в любой аптеке. Кроме того, благодаря своей невысокой стоимости они доступны женщинам разных социальных групп.

Алгоритм подбора гормональных контрацептивов заключается в следующем:

- женщинам в возрасте до 19 и после 35 лет и тем, кто никогда ранее не принимал КОК, при отсутствии противопоказаний в первую очередь рекомендуют микродозированные монофазные КОК (20 мкг ЭЭ) – Линдинет 20 и Новинет. Линдинет 20 хорошо переносится женщинами, конституциональный тип которых характеризуется преимущественным эстрогеновым влиянием. Новинет назначают тем, у кого конституциональные особенности формировались больше под влиянием гестагенов и/или андрогенов, а лечебные эффекты этого препарата необходимы девушкам с проблемной кожей (акне, себорея);
- женщинам в возрасте 19-35 лет, рожавшим, а также тем, кто ранее принимал КОК, рекомендуют микро- и низкодозированные КОК (30 мкг ЭЭ) – Линдинет 20/30, Регулон. Благодаря тому что Линдинет 20 и Регулон содержат разные прогестины (дезогестрел и гестоден) с разными индексами селективности, их можно подбирать индивидуально согласно конституции: Линдинет 20 – для женщин с преобладанием эстрогенов (эндоморфный конституциональный тип); Регулон – для женщин с преобладанием прогестерона и/или андрогенов (эктоморфный конституциональный тип).

Следует отметить, что в большинстве случаев создание предварительного запаса гормональных препаратов способствует соблюдению пациенткой рекомендаций врача и непрерывности применения метода, т.е. результативности (эффективности) использования

КОК. Наличие же трехцикловых упаковок (более экономичных и удобных) повышает эффективность и доступность метода (ВОЗ, 2004).

Согласно рекомендациям ВОЗ, КОК необходимо принимать до наступления менопаузы. Медицинских причин, по которым нужно «отдохнуть» от препарата, не существует в силу следующих обстоятельств:

- не доказана медицинская польза в перерыве приема КОК;
- это может привести к нежелательной беременности или аборту;
- у женщин, прекративших прием КОК, со временем исчезают их положительные лечебные эффекты.

Какой же режим применения КОК следует выбрать – циклический (21 + 7) или одну из схем пролонгированного приема (24 + 4; 42 + 5-7; 63 + 5-7; 84 + 7)? Как правило, первый режим назначают с целью контрацепции, а второй – с лечебной.

Так, при использовании таких КОК, как Новинет, Линдинет и Регулон, устраняются факторы риска гормональных нарушений, и благодаря циклическому режиму приема 21 + 7 продолжительность функционирования гипоталамо-гипофизарной системы приближается к «лунному» (биологическому) циклу. Однако у женщин, принимающих Линдинет, Новинет, Регулон, речь идет не о нормальном МЦ, а «созданной новой модели» монотонного режима синтеза фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Эта модель обеспечивает исчезновение менструальных симптомов, лечебные и профилактические эффекты.

Режим приема КОК с 7-дневным перерывом характеризуется следующими особенностями:

- приемлем для большинства женщин, принимающих КОК с целью контрацепции;
- частота побочных эффектов при правильном подборе препаратов Линдинет, Новинет, Регулон в этом режиме минимальна, снижается после периода адаптации;
- суммарная гормональная нагрузка на цикл приема в режиме 21 + 7 меньше, чем при пролонгированном приеме этих же препаратов;
- во время 7-дневного перерыва восстанавливается чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к эстрогенам.

Пролонгированный прием КОК:

- позволяет повысить эффективность контрацепции при случайном пропуске таблеток;
- является терапией выбора при одновременном назначении с препаратами, влияющими на эффективность КОК (барбитуратами, рифампицином и др.), или при состояниях, снижающих эффективность этого метода контрацепции;
- снижает частоту и уменьшает длительность менструаций;
- дает возможность предотвратить развитие симптомов, связанных как с самим МЦ, так и с периодами отмены контрацептивов (у женщин с эндометриозом, при железодефицитных анемиях, головной боли в период отмены КОК).



- усиливает лечебные действия КОК (уменьшение гиперандрогении, проявлений предменструального синдрома, повышение противовоспалительного эффекта, уменьшение/купирование менструальной боли, снижение кровопотери, лечение мастопатии, гиперпластических процессов эндометрия, эндометриоза, комплексная терапия фибромиом матки).

Как правило, КОК назначают с целью контрацепции, однако в случае необходимости их применяют с профилактической или лечебной целью. Одним из показаний к использованию КОК с лечебной целью являются андрогензависимые дермопатии, которые для современной женщины представляют серьезный косметический дефект. Хроническая гиперандрогения несет в себе риск индукции бесплодия, повышение риска развития рака матки, сахарного диабета 2-го типа (в 7 раз), инфаркта миокарда (в 7,4 раза), артериальной гипертензии (в 4 раза) (Татарчук Т.Ф., 2006), а в МЖ больных гиперандрогенией в 85% случаев диагностируются дисгормональные гиперплазии. Часто первой и единственной жалобой пациентки могут быть угревая сыпь и себорея. При этом угревая сыпь является безусловным признаком гиперандрогении, однако ее проявления далеко не всегда коррелируют с уровнем секреции андрогенов.

Кожные проявления гиперандрогении могут являться результатом повышенной секреции андрогенов, увеличения фракции свободных андрогенов, повышенной чувствительности рецепторов сально-волосяных структур к андрогенам, повышения активности фермента 5 α -редуктазы, способствующего превращению тестостерона в значительно более активный дигидротестостерон. Во всех плацебо-контролируемых исследованиях показана достоверная эффективность КОК в терапии акне (независимо от вида и дозы прогестина) в сравнении с плацебо.

В отношении лечения акне сравнительное исследование эффективности КОК с различными видами прогестинов показало, что у таких комбинаций, как дроспиренон/ЭЭ, ципротерона ацетат/ЭЭ, дезогестрел/ЭЭ, наблюдается одинаковый клинический эффект (Кокрановский обзор «Комбинированные оральные контрацептивы для лечения акне», 2007; 23 первичных качественных исследования, 7162 пациентки). Гестагены третьего поколения (особенно дезогестрел) снижают концентрацию активных андрогенов в крови, способствуют их связыванию с половым глобулином, подавляют активность 5 α -редуктазы. Одновременно эстрогены, входящие в состав КОК, уменьшают образование андрогенов в яичниках. Таким образом, при дермопатиях легкой и среднетяжелой степени, отсутствии нарушений стероидогенеза в надпочечниках девочкам-подросткам, женщинам в возрасте до 25 и старше 35 лет, а также впервые начинающим прием КОК целесообразно назначение препарата с минимальным содержанием ЭЭ в каждой таблетке (20 мкг) и прогестагеном. При этом прогестаген должен обладать высокой антигонадотропной активностью, минимальным сродством к свя-

зывающему половые стероиды глобулину, способностью снижать активность 5 α -редуктазы – дезогестрела. Таким препаратом является Новинет. В случае дермопатии легкой и средней степени тяжести при отсутствии нарушений стероидогенеза в надпочечниках пациенткам среднего репродуктивного возраста с отсутствием контроля цикла (или при предшествующем применении более высокой дозы ЭЭ с лечебной целью; заболеваниях других органов репродуктивной системы, требующих более высокой дозы эстрогена) целесообразно назначение препарата, содержащего в каждой таблетке 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела (Регулон). Усилить антиандрогенный эффект возможно параллельным назначением верошпирона в циклическом или непрерывном режиме. При дермопатиях тяжелой степени, повышении уровня яичниковых и надпочечниковых андрогенов, выраженном гирсутизме, идиопатической гиперандрогении препаратом выбора является комбинация 35 мкг ЭЭ и 2 мг ципротерона ацетата. В дальнейшем при нормализации андрогенотенеза в надпочечниках возможен переход на прием КОК с меньшей гормональной нагрузкой – Регулон, Новинет.

Также КОК назначают при мастопатии. Это обусловлено тем, что доброкачественные заболевания МЖ относятся к группе так называемых гормонально-зависимых заболеваний. Решающая роль в развитии мастопатии отводится прогестерондефицитным состояниям, т.е. абсолютной или относительной гиперэстрогении.

Показания к назначению КОК при мастопатии:

- отсутствие эффекта от негормональной терапии и лечения гестагенами;
- отсутствие эффекта от негормональной коррекции гиперандрогенемии;
- сочетание мастопатии с проблемами кожи;
- наличие сопутствующей гинекологической патологии, в лечении которой могут быть использованы неконтрацептивные эффекты препарата;
- отсутствие надежной современной контрацепции;
- наличие фиброаденомы МЖ до 1 см в диаметре или с целью профилактики рецидива после удаления фиброаденомы.

Требования к КОК, назначаемым на фоне доброкачественных заболеваний МЖ:

- низкая доза эстрогенов;
- высокая селективность гестагенного компонента (наиболее важно отсутствие эстрогено- и андрогеноподобного действия);
- дополнительные профилактические эффекты.

Указанным требованиям отвечает Линдинет.

Современными подходами к лечению доброкачественных гиперплазий женской репродуктивной системы (миомы матки, эндометриоза) также предусматривается использование КОК. В настоящее время применительно к лечению эндометриоза контрацептивными гормонами наблюдается своеобразный «ренессанс» (Прилепская В.Н., 2007). Это связано с появлением новых прогестагенов, изменением схемы приема КОК. Возможные схемы приема Линдинета 20 при эндометриозе:



- при традиционной 21 + 7 схеме или 23 + 4;
- пролонгированный режим приема КОК: 63 дня приема таблеток с последующим 7-дневным перерывом.

Длительность такой терапии определяется индивидуально.

О современной экстренной контрацепции и дифференциальном подходе к ней рассказал в своем выступлении к.м.н. **А.Б. Гордийчук**.

Одной из главных задач врачей акушеров-гинекологов является сохранение репродуктивного потенциала населения. Решение ее возможно путем снижения количества аборт; подбора средств контрацепции, обеспечивающих быстрое восстановление фертильности; информирования пациенток о средствах ЭК. Основная причина нарушения репродуктивного здоровья – аборт, альтернативой которому являются плановая контрацепция и ЭК. Потребность в ЭК возникает в случаях контрацептивной неудачи (порвался презерватив, неверный прием противозачаточных таблеток), при сексуальном насилии, нерегулярной половой жизни, в качестве профилактики подростковой беременности. Данные итальянских исследователей (Bastianelli et al., 2005) показали, что женщины используют ЭК по причине разрыва или соскальзывания презерватива (64% опрошенных), незащищенного коитуса (28%), неудачного прерванного полового акта (5%).

Что же женщинам необходимо знать об ЭК? Прежде всего то, что ЭК является эффективным, достаточно безопасным методом, который используется в течение 72-96 ч после полового акта, однако не может применяться как регулярный метод контрацепции.

Сегодня благодаря появлению на фармацевтическом рынке Украины такого препарата как Эскапел у ЭК, по сути, появилось больше возможностей. Название препарата не случайно, оно происходит от слова *escapere* (спасение, избавление, выход). Эскапел содержит 1,5 мг левоноргестрела в таблетке и принимается в первые 96 ч после незащищенного или недостаточно защищенного полового акта. Препарат применяют однократно, необходимость его повторного приема отсутствует, и поэтому нет опасения в пропуске таблетки. Следует отметить, что решение по поводу сохранения беременности – это огромный психологический стресс. Принятие такого решения требует определенного промежутка времени, а его ограничение является дополнительным стрессовым фактором. Следовательно, препарат дает женщине больше времени на принятие правильного решения (96 ч). При этом отпадает необходимость концентрировать внимание на временном факторе (72 ч), а также на интервале в приеме таблеток (12 ч), как для Постинора.

Эффективность и безопасность приема 1,5 мг левоноргестрела доказана исследованиями ВОЗ. В этой дозе препарат тормозит овуляцию и предотвращает оплодотворение, вызывает быстрые децидуальные

превращения эндометрия, препятствуя закреплению оплодотворенной яйцеклетки, а также инактивирует сперматозоиды. При этом эффективность левоноргестрела тем выше, чем раньше после незащищенного полового акта был принят препарат.

Эскапел не обладает abortивным и тератогенным действиями и может применяться в любой день МЦ. Отсутствие тератогенного эффекта особенно важно в случае, когда женщина, не зная о своей беременности, принимает препарат. В такой ситуации беременность сохраняется.

Важным также является применение Эскапела в период кормления грудью, когда произошел незащищенный половой акт. Согласно исследованиям европейских экспертов, при грудном вскармливании не обнаружено негативного воздействия левоноргестрела на организм младенца. Однако покормить грудью рекомендуется сразу после приема таблетки, а затем в течение 6 ч воздержаться от кормления (Прилепская В.Н., 2007).

Говоря об ЭК, не следует забывать о существовании противопоказаний к ее использованию:

- для метода Юзпе – патология свертывающей системы крови, гепатит, беременность;
- для внутриматочной спирали – традиционные противопоказания, подтвержденная беременность;
- для Постинора и Эскапела – только беременность;
- для Мифепристона – беременность, заболевания почек и печени, грудное вскармливание.

Если женщина часто прибегает к ЭК, то это небезопасно для ее здоровья. Частое использование метода ЭК недопустимо и свидетельствует о том, что женщина нуждается в плановой эффективной контрацепции. Тем не менее повторный прием препаратов ЭК в течение одного МЦ возможен только в том случае, если имели место повторные незащищенные половые акты и высок риск аборта. Повторное использование ЭК является более безопасным, чем нежелательная беременность или аборт, однако необходимо помнить, что эти препараты рекомендованы только для экстренных случаев.

Плановая контрацепция – это безопасный метод для длительного применения. После использования Эскапела может быть назначен Линдинет 30, который обеспечивает коррекцию гормонального гомеостаза, восстановление эндометрия и надежную контрацепцию.

Таким образом, препарат Эскапел – это эффективное и безопасное средство первого выбора в экстренной ситуации. Эскапел – это возможность предотвратить нежелательную беременность и избежать аборта. Эскапел – это запас времени на принятие решения (96 ч), а однократный прием препарата обеспечивает удобство и простоту его применения.

Леся Коломиец



Гормональная контрацепция: фармакоэкономические подходы

И.Ю. Полищук, И.Н. Атаманчук, ООО «Академическая клиника», г. Киев

Гормональная контрацепция – современный, достаточно изученный метод предупреждения беременности. Многочисленные мировые исследования проводились и проводятся с одной целью – обеспечить безопасность и должное качество контрацептивных таблеток. Только в этом случае государство, политики, медицинские работники и женщины смогут убедиться в том, что преимущества от применения контрацептивов существенно превышают возможные риски.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) назначают сегодня не только с контрацептивной, но и с лечебной, и профилактической целью. К сожалению, показатель использования КОК в Украине намного ниже, чем в странах Западной Европы, а потребность в методах контрацепции очень высока. Ускоренное половое созревание – причина ранней сексуальной активности. Подростки в первую очередь нуждаются в надежной контрацепции. Преобладающее большинство юных девушек не готово рожать, считая возникшую беременность преждевременной, поэтому прерывают ее путем аборта. Опыт европейских стран свидетельствует, что недостаточная информированность о методах контрацепции приводит к неутешительным последствиям – абортам и его осложнениям, а повышение частоты применения КОК не снижает рождаемости.

Увеличение показаний для назначения гормональной контрацепции, появление новых контрацептивных средств и технологий, безусловно, являются реальными шагами на пути к улучшению репродуктивного здоровья женского населения. Использование КОК сохраняет репродуктивное здоровье женщин за счет снижения частоты аборт в подростковом возрасте и в интергенетическом интервале. Роль КОК в постабортном периоде двойственна: с одной стороны, они позволяют предупредить риск повторного аборта, а с другой – существенно снижают влияние постабортного стресса на репродуктивное здоровье, обеспечивая коррекцию гормонального статуса (Серов В.Н., 2007).

Правительствам стран имеет смысл тратить свои ресурсы на комплекс пяти основных медицинских услуг, которые характеризуются высокими уровнями рентабельности. Одной из таких услуг является планирование семьи. Программы и рекомендации по планированию семьи способствуют ежегодному уменьшению

количества материнских смертей в среднем на 100 тыс. и помогают спасти жизни примерно 850 тыс. детей (Мировой банк, инвестирование в здоровье, 1993). Исследования, проведенные в Украине и других странах, показали, что применение контрацепции более рентабельно, чем использование искусственного прерывания беременности. Так, если бы те украинки, которые сейчас применяют для предотвращения нежелательной беременности традиционные методы контрацепции и аборт, перешли на современные методы контрацепции, то на государственном уровне удалось бы сэкономить как минимум 3,38 млн дол. США (по курсу 2005 г.); проект Полисе, 2005. Исследования, проведенные МЗ Украины и некоторыми международными организациями в 2004-2005 гг., также свидетельствуют, что предоставление контрацептивных услуг смогло бы сэкономить для страны средства от аборт и осложнений после него на сумму примерно 3 млн грн ежегодно (проект Полисе, 2005).

Тот факт, что у нас в стране мало используются КОК, может быть связан с тем, что многие как женщины, так и мужчины, обеспокоены по поводу побочного действия гормонов на состояние здоровья; некоторых останавливает недостаточная осведомленность в данном вопросе, а многих – высокая цена ряда КОК.

Фармакоэкономический анализ средств контрацепции сегодня особенно актуален. Основные моменты его изложены в Государственной программе «Репродуктивное здоровье нации» на период до 2015 г. Согласно рекомендациям ВОЗ, женщина должна получать оптимальный лекарственный препарат, который имеет идентичную биоэквивалентность с другими и быть более доступным по цене.

Таким образом, существует два основных метода фармакоэкономического анализа доступности контрацептивов. Первый – заключается в анализе соотношения стоимость/эффективность, когда сопоставляется разная стоимость контрацептивов с их эффективностью и/или безопасностью; второй – в анализе соотношения стоимость/выгода, когда сравнивается стоимость препарата и экономические преимущества в предупреждении нежелательной беременности с затратами, необходимыми для проведения аборта и устранения его последствий. К сожалению, в настоящее время некоторые методы контрацепции доступны не всем по причине того, что материальные



возможности части населения (особенно сельского) ограничены в приобретении средств контрацепции. Стоимость же противозачаточных средств не должна влиять на бюджет семьи. Именно поэтому цена является одним из критериев выбора метода контрацепции. Самые большие трудности в доступе к услугам по контрацепции испытывают подростки в силу невозможности оплачивать их (Могилевкина И.А., Моисеенко Р.А., 2009).

По критерию стоимость/эффективность наиболее привлекательными являются препараты компании «Рихтер Геден» (Венгрия) – Линдинет 20, Линдинет 30, Новинет, Регулон. Все они содержат минимальное количество гормонов, имеют высокий профиль эффективности и безопасности и доступны по цене. Благодаря тому что Линдинет, Новинет и Регулон имеют доступную цену, это делает их экономичными для женщин с разными доходами. Это единственные препараты, которые выпускаются в упаковках с тремя блистерами, что позволяет обеспечить потребность в надежном методе контрацепции на длительное время, а это в свою очередь повышает приверженность женщин к методу гормональной контрацепции. Согласно рекомендациям ВОЗ, создание предварительного запаса КОК повышает частоту использования контрацептивов за счет правильного соблюдения пациенткой рекомендаций врача, что обеспечивает непрерывность применения метода. Безусловно, это весьма удобно: если заканчиваются таблетки в одном блистере, женщина может начинать прием таблеток из другого (нет необходимости идти в аптеку, меньше вероятность пропуска таблеток).

Трехцикловая форма выпуска Линдинета, Новинета, Регулона дает возможность назначать их не только с контрацептивной, но и с лечебной целью в пролонгированном режиме (без 7-дневного перерыва) длительностью как минимум на 3 мес. В данном случае эффективность терапии будет повышаться не только из-за доступности курса лечения и повышения compliance, но и по причине более значительного снижения уровней гонадотропинов и эстрогенов, что клинически проявляется в быстром купировании симптомов заболевания.

Относительно анализа критерия стоимость/выгода мы приведем пример применения препарата Регулон с целью постабортной реабилитации в России. В ходе проведенного фармакоэкономического анализа постабортной реабилитации с помощью КОК Регулон (Серов В.Н., 2007) авторами были проанализированы затраты на ведение пациенток после операции прерывания беременности в двух группах. В основную группу вошли пациентки, которым с первого дня после аборта на 6 мес назначили Регулон, контрольную составляли женщины, не получавшие гормональную реабилитацию. В данном исследовании учитывали только затраты на лечение ранних и отсроченных осложнений и не рассматривали отдаленные последствия аборта.

Суммарные затраты в контрольной группе складывались из стоимости неосложненной процедуры и лечения ранних осложнений. Они включали лечение кровянистых выделений, назначение антибиотиков, повторное вмешательство по поводу гематометры, затраты по листку нетрудоспособности, коррекцию нарушений менструального цикла. В основной группе пациенток учитывали стоимость процедуры и шести блистеров Регулона. Суммарные затраты на ведение 100 женщин контрольной группы составили 555 тыс. руб., а на ведение 100 пациенток основной группы – 470 тыс. руб. Разница в общих затратах между группой женщин, принимавших Регулон и не получавших КОК, составила 85 тыс. руб. на 100 пациенток. Если экстраполировать эти затраты на 1,5 млн случаев хирургического искусственного прерывания беременности в год, то получается, что при назначении препарата Регулон с первого дня после аборта в течение 6 мес экономия могла бы составить 1275 млн руб.

Результаты проведенного авторами клинико-экономического анализа свидетельствуют о том, что затраты, связанные с приобретением КОК (Регулона), компенсируются меньшим числом ранних осложнений после аборта, а следовательно, уменьшением продолжительности госпитализации пациенток, а также сокращением времени нетрудоспособности.

Таким образом, тактика ведения пациенток после искусственного прерывания беременности должна включать не только стандартную терапию, лечение периперационных осложнений, но и предусматривать профилактическое назначение КОК для предотвращения новых осложнений и отдаленных негативных последствий для здоровья женщин. Только в этом случае уменьшится число осложнений.

В результате сравнения цены препарата с доходами потребителей при лечении дисфункциональных маточных кровотечений наилучшее соотношение имеют препараты-дженерики фармацевтической компании «Геден Рихтер» – Регулон и Новинет. При пересчете на курс терапии оказывается, что лечение Регулоном и Новинетом также является и более доступным. Аналогичные данные получены при анализе схем лечения и при расчетах коэффициентов доступности при лечении дисменореи, аменореи и предменструального синдрома (Лукина Н.А., Родина Ю.С., 2006).

Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее весомыми факторами, влияющими на выбор КОК, являются цена, эффективность и безопасность их применения. Согласно ВОЗ, сохранение репродуктивного здоровья должно быть приоритетным направлением политики всех стран, в т.ч. и Украины. А доступность КОК является одним из главных факторов повышения приверженности к данному методу контрацепции и сохранению репродуктивного здоровья нации.



Экстренная контрацепция — альтернатива аборту

А.А. Процепко, д.м.н.; А.В. Полторацк, к.м.н.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Многие женщины почему-то боятся слова «гормоны» и полагают, что применение гормональных препаратов вредно для их здоровья. Конечно же, это объясняется теми осложнениями, которые наблюдались в начале эры создания гормональных контрацептивов. В настоящее время ситуация кардинально изменилась. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) широко используются в медицинской практике.

Кроме того, страхи женщин могли быть связаны с неправильным применением гормональных средств, например когда препараты экстренной контрацепции (ЭК) использовались не по показаниям. ЭК — это предупреждение беременности в экстренных случаях (порвался презерватив, изнасилование и т.д.). Говоря об ЭК, мы порой подвергаем ее необоснованной критике. Женское население воспринимает эту информацию по-своему — как негативное отношение к гормонам. Специалистам необходимо проводить просветительскую работу с пациентками и разъяснять, в каких случаях применяется плановая, а в каких — экстренная контрацепция. Информированность, умение правильно применять разные методы контрацепции будут формировать в сознании общества разумное отношение к гормональным препаратам.

Никто не оспаривает того факта, что аборт — это плохо для общества. Рождение детей является осознанным, важным шагом в жизни супругов. Каждый ребенок имеет право на счастливую жизнь, быть желанным, и он никогда не скажет вам, что вы для него — нежеланный родитель. Поэтому ЭК прежде всего является альтернативой аборту и, по мнению международных экспертов, безопасной. Кроме того, неотложная контрацепция более экономична, чем искусственное прерывание беременности. Так, австралийские ученые доказали, что 1 дол., потраченный на посткоитальные пиллы с левоноргестрелом экономит от 2,27 до 3,81 дол. в будущем (Trussel J., Calabretto H., 2002) [1]. Таким образом, информация относительно сравнительной эффективности, безопасности и удобства препаратов, используемых для ЭК, является весьма важной для врачей, а квалифицированное применение данного метода позволяет развеять предрассудки и оказывать помощь женщинам в экстренной ситуации.

Правильное отношение к ЭК способствует значительному уменьшению количества абортов [2]. Однако зачастую женщины получают информацию об экстренных способах контрацепции, общаясь друг с другом или через интернет, а к гинекологу обращаются в основном лишь тогда, когда возникает какая-то проблема. Мы попытались выяснить, какие вопросы чаще всего они обсуждают между собой.

Все ли препараты, применяемые для ЭК, являются гормональными?

В данном случае определение «гормональный» и «негормональный» не совсем верное. Существуют препараты на основе производных гормонов (левоноргестрел) и на основе антигормонов (мифепристон в дозе 10 мг и выше). Антигормоны — это научное определение, термина «негормональный» мы не нашли ни в инструкции к препаратам, ни в фармацевтических справочниках. Антигормоны и гормоны относятся к стероидам. Термин «негормональный» чаще всего применяется в случаях, когда говорится о препаратах, не содержащих гормонов вообще, например созданные на основе растительного сырья. В данном же случае ситуация совершенно иная, речь идет о препаратах с активными химическими составляющими — стероидах.

Производные гормонов и антигормоны характеризуются целенаправленными механизмами действия. Они способны подавлять овуляцию и взаимодействовать с рецепторами к прогестерону только с той разницей, что одни их блокируют, другие нет. Иными словами, эти препараты могут оказывать действие на гормональную константу организма женщины, так как влияют на овуляцию и блокируют гормональные рецепторы. Это воздействие незначительное, поскольку препараты применяются однократно. Мифепристон, в отличие от левоноргестрела, способен оказывать действие на рецепторы не только к прогестерону, но и к глюкокортикостероидам (ГКС). Эти принципиальные отличия и определяют их фармакологические эффекты, которые объясняют определенные ограничения в приеме мифепристона, о чем сказано в инструкции.

Что такое антигормоны, если учесть тот факт, что овуляция — гормонозависимый процесс, а мифепристон блокирует овуляцию и гормональные рецепторы?

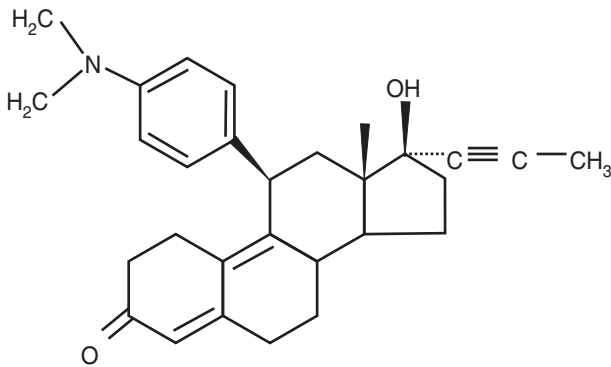
Все препараты, применяемые для ЭК, имеют стероидную природу. Стероиды — вещества животного или (реже) растительного происхождения, обладающие высокой биологической активностью. Согласно Международной классификации лекарственных средств по системе АТС последнего пересмотра (ВОЗ, 2008), они относятся к рубрике G — Средства, влияющие на мочеполовую систему и половые гормоны (эстрогены, гестагены, их гомологи и антагонисты). Гормональные контрацептивы, например Регулон, Линдинет 30, Ригевидон, которые применяются по методу Юзпе, относятся к подгруппе G03A A — Гормональные контрацептивы для системного применения; левоноргестрел (Постинор и Эскапел) — к G03A A C03; мифепристон (Гинепристон) — к G03 X (прочие половые гормоны и средства, влияющие на половую сферу); к подгруппе G03 X B относятся антигонотропины. Таким образом, производные гормонов и антигормоны — это биологически активные вещества.



Открытие мифепристона (RU-486) увенчало исследование компании Roussel Uclaf в области стероидов. Исследовательским центром Романвиля (Франция) в 1975 г. была начата программа испытания стероидов с антигормональным воздействием, что спустя 5 лет привело к открытию мифепристона. Как видим, этот препарат не новый. Благодаря антипрогестероновому действию, сначала его использовали для прерывания беременности, а затем и для иных целей.

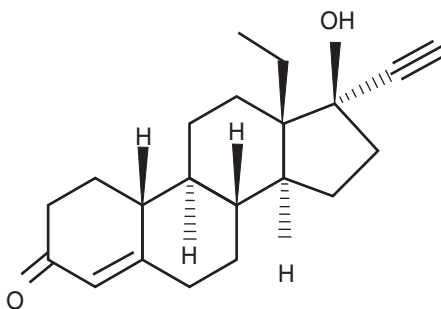
Мифепристон – синтетический стероидный препарат с антипрогестероновой активностью. Особенностью строения стероидов является наличие гонана (прежнее название – стеран). Прогестины согласно их химической структуре – это прегнаны, эстраны, ранние гонаны, поздние гонаны, гибридные прогестины, обладающие структурными и функциональными свойствами двух классов [3]. Левоноргестрел относится к гонанам.

Химическая формула мифепристона – 17β-Гидрокси-11β-(4-dimethylamino-phenyl)-17αβ-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on:



Мифепристон представляет собой синтетическое стероидное антипрогестагенное средство (блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов), гестагенной активностью не обладает. Отмечен антагонизм с ГКС за счет конкуренции на уровне связи с рецепторами. На фоне мифепристона чувствительность миометрия к простагландинам повышается (для прерывания беременности применяют их в сочетании).

Химическая формула левоноргестрела – (17α)-13-Этил-17-гидрокси-18,19-динопрегн-4-ен-20-ин-3-он:



Итак, формулы имеют одинаковую основу – стероидное кольцо.

Как применение препаратов ЭК влияет на продолжительность менструального цикла (МЦ)?

Безусловно, левоноргестрел и мифепристон оказывают определенное влияние на продолжительность МЦ, уровень гормонов женщины. Частота возникновения тех или

иных нарушений МЦ различна. Страхи по поводу изменений гормональной сферы после приема левоноргестрела преувеличены и связаны с тем, что к гинекологу обращаются пациентки с нарушениями МЦ после приема препаратов. Большая же часть женщин, у кого таковые не наблюдались, за медицинской помощью, как правило, просто не обращаются.

Левоноргестрел проверен временем. На протяжении нескольких десятков лет этот препарат применяется в различных странах мира, и при правильном использовании его эффективность и безопасность довольно высоки. Препараты, содержащие левоноргестрел, помогли очень многим женщинам избежать аборт и их последствий. Учитывая высокий профиль безопасности левоноргестрела, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) в июле 2009 г. одобрило для женщин новый безопасный препарат для ЭК – левоноргестрел 1,5 мг однократно. Специалисты FDA очень требовательны при регистрации препаратов, которые влияют на репродуктивный потенциал женщин. Если бы левоноргестрел вызывал стойкие и значительные изменения в МЦ, это было бы отмечено и доведено до мировой общественности. В данном случае и FDA, и ВОЗ могут выступать как международные эксперты, поскольку не занимаются производством препарата. Безопасность приема левоноргестрела подтверждают также данные мировых исследований. Так, на фоне приема левоноргестрела в дозе 0,75 дважды менструация в обычные сроки возникает у 57% женщин, с задержкой на 3-7 дней – у 15%, более 7 дней – у 13%, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата [4].

Что же касается мифепристона как средства для ЭК, то главным его недостатком является задержка начала последующих менструаций, которая более выражена, чем на фоне левоноргестрела [2]. Отсутствие кровянистых выделений или их задержка – это дополнительный эмоциональный стресс для женщины и тревога для врача, поскольку требуются дополнительные методы для подтверждения или исключения беременности. Так, при использовании мифепристона 10 мг отмечается задержка менструации на 3-7 дней у 22% женщин, более 7 дней – у 9%, в пределах 2 дней – у 67% (информационные материалы ДП «Планет», 2009). Задержка наступления МЦ на фоне приема мифепристона связана со стероидной природой препарата и механизмом действия (способностью влиять на овуляцию и блокировать рецепторы). Кроме того, если у женщин после приема этого препарата имелись незащищенные половые акты, риск забеременеть выше, чем в аналогичной ситуации на фоне левоноргестрела [5]. Это связано с тем, что после приема мифепристона овуляция задерживается, и повторный незащищенный половой акт может совпасть с отсроченной овуляцией. В результате этого вероятность развития беременности повышается. Таким образом, мифепристон относится к стероидным веществам и способен влиять на гормонально-зависимые процессы в организме женщины – блокировать овуляцию или вызывать персистенцию фолликула, что в конечном итоге приводит к обратимым гормональным сдвигам в организме женщины.



Какова доза действующего веществ в препаратах, используемых для ЭК? Безопасно ли их применять?

Во-первых, нельзя сравнивать дозы левоноргестрела и мифепристона, поскольку у них разные подгруппы стероидов (первый – гормон, второй – антигормон), и они имеют разную активность. Во-вторых, аборт и его последствия намного опаснее для здоровья, чем метод ЭК. В-третьих, некорректно сравнивать дозы КОК и препаратов ЭК, так как показания (ежедневный прием и экстренные случаи), соответственно продолжительность нахождения их в организме и оказываемые ими эффекты будут разными. По мнению ВОЗ и международных экспертов, дозы веществ, которые входят в препараты плановой и ЭК при правильном их использовании и по показаниям являются безопасными. Критерии безопасности определены в инструкциях к применению и Медицинскими критериями приемлемости методов контрацепции (ВОЗ, 2004), а также подтверждены многочисленными исследованиями.

Препараты для ЭК на основе левоноргестрела не имеют каких-либо противопоказаний – могут применяться даже женщинами, не переносящими гормональных средств контрацепции, но только в экстренных ситуациях. Это объясняется незначительной продолжительностью действия этого препарата или любого другого прогестина. Какие-либо медицинские противопоказания к приему левоноргестрела и других прогестинов отсутствуют («Основы методов контрацепции», ВОЗ, 2008). Так, противопоказанием к использованию левоноргестрела является только гиперчувствительность. У мифепристона, в отличие от левоноргестрела, имеется больше противопоказаний и ограничений к использованию: гиперчувствительность, надпочечниковая недостаточность и длительное лечение ГКС, острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, порфирия, наличие рубца на матке, воспалительные заболевания женских половых органов, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, нарушение гемостаза (в т.ч. предшествующее лечение антикоагулянтами), анемия. Мифепристон следует применять с осторожностью у пациенток с бронхиальной астмой и хроническими обструктивными заболеваниями (в т.ч. артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца, хронической сердечной недостаточностью) или предрасположенностью к ним. Указанный препарат нельзя назначать курящим женщинам старше 35 лет без предварительной консультации терапевта. При применении мифепристона в качестве метода ЭК чаще наблюдаются тошнота, рвота, головная боль, масталгия, боль в животе. Наиболее частыми осложнениями являются нарушения МЦ, поэтому целесообразно после очередной менструации назначать КОК (Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Оганезова М.В., 2000). Мифепристон как препарат для ЭК требует дальнейшего глубокого изучения.

Безопасность препаратов определяется также отсутствием влияния на плод и возможностью применения при грудном вскармливании. Так, согласно данным Международного консорциума по ЭК, левоноргестрел можно применять во время кормления грудью, и он в отличие от мифепристона не оказывает негативного влияния на плод.

В настоящее время в Украине зарегистрированы два препарата ЭК – Постинор и Эскапел. Какие существуют данные об эффективности Эскапела и профиле его безопасности?

Мы изучали мнения женщин по данному вопросу. Причинами этого, как оказалось, могут быть следующие факторы: многие женщины в должной степени не осведомлены о существующих в мире современных методов ЭК, а консультирования некоторых гинекологов в интернете однотипны и пугающие «о вреде гормонов». Мы задумались над вопросами: почему некоторые женщины со страхом относятся к методам плановой и ЭК, которые широко используются за рубежом по показаниям? Отчего, когда обсуждается вопрос применения ЭК, постоянно концентрируют внимание на дозах препаратов и забывается тот факт, что самой главной опасностью для здоровья является аборт и его последствия? Проанализировав доступные источники информации («Основы методов контрацепции», ВОЗ, 2008; [2, 4, 6, 7]), на которые в дальнейшем мы будем ссылаться, можно сделать вывод, что эффективность и переносимость левоноргестрела 1,5 мг (в Украине Эскапел) высоки. В рекомендациях ВОЗ указано, что метод ЭК при правильном однократном его использовании безопасен и является альтернативой аборту.

Цель проведения Кокрановского обзора 4-го выпуска [2] состояла в том, чтобы определить, какой метод ЭК является наиболее эффективным, доступным, удобным и безопасным. Были проанализированы 33 дополнительных исследований, которые проводились в мире, а также заключение ВОЗ (2002), где сравнивали дозы мифепристона 10 мг и левоноргестрела 0,75 и 1,5 мг.

Из данного обзора были сделаны следующие выводы.

- Левоноргестрел в новой дозе (1,5 мг однократно) не только безопасен и эффективен, но и удобен для применения в экстренных случаях.
- Эффективность левоноргестрела в двух дозах по 0,75 мг в сравнении со средней дозой мифепристона (25–50 мг) изучали в восьми исследованиях, которые проводились в Китае (1098 женщин). Согласно заключениям экспертов, результаты этих испытаний были противоречивы и не соответствовали методам статистического анализа; о некоторых побочных эффектах мифепристона вообще не упоминалось.
- В результате анализа левоноргестрела и дозы мифепристона в 10 мг установлено, что между ними отсутствует статистически существенное различие.
- О переносимости левоноргестрела и мифепристона наиболее подробно сообщают эксперты ВОЗ [7]: частота возникновения тошноты, рвоты, головокружения была одинаковой, т.е. не выявлено достоверной разницы по этим показателям. Только у мифепристона в разных дозах (от 10 мг и выше) отмечался существенный побочный эффект – более высокий процент задержек наступления МЦ, что вызывало тревогу у женщин. Этот факт приносит дополнительное беспокойство как для пациенток, так и для врачей, поскольку требует использования дополнительных методов контрацепции, исключающих беременность. При применении левоноргестрела у женщин отмечались более частые кровянистые выделения в первые 7 дней, что связано с особенностями механизма его действия (изменения в эндометрии, препятствующие имплантации), и это не вызывало



особого беспокойства. Кровянистые выделения на фоне левоноргестрела не являются угрожающими для жизни, так как не приводят к ухудшению состояния пациенток, анемии, и они обратимы. Таким образом, нерегулярные кровотечения, вызываемые приемом левоноргестрела, прекращаются самостоятельно. Эти кровотечения не являются признаком какого-либо заболевания или беременности.

Новая доза левоноргестрела 1,5 мг (препарат Эскапел в Украине) была предложена для повышения эффективности и удобства применения метода. Современные исследования ВОЗ свидетельствуют о том, что прием Эскапела в дозе 1,5 г однократно обеспечивает контрацептивную эффективность в течение 5 дней после незащищенного полового акта. По результатам одного из последних клинических исследований (von Hertzen H., Piaggio G. et al., 2002; Arowojolu A.O. et al., 2002), прием Эскапела в однократной дозе 1,5 г в течение 72 ч после незащищенного полового акта позволяет предотвратить 84% ожидаемых беременностей, тогда как применение левоноргестрела в дозе дважды по 0,75 г с интервалом в 12 ч – 79%.

Согласно Британским рекомендациям по ЭК последнего пересмотра [6], которые базируются на основе рекомендаций ВОЗ [7], левоноргестрел в дозах 0,75 и 1,5 мг является единственным доступным гормональным методом ЭК.

Международное независимое рандомизированное клиническое исследование ВОЗ (2002) «Низкая доза мифепристона и два режима левоноргестрела для ЭК» было проведено в 15 клиниках планирования семьи в Китае, Финляндии, США (штат Джорджия), Венгрии, Индии, Монголии, Словении, Швеции, Швейцарии и Великобритании. В исследование были включены 4136 женщин, которым назначали препараты компании «Рихтер Гедон», содержащие левоноргестрел (в Украине Постинор и Эскапел).

Цель исследования – сравнить применение препаратов мифепристон 10 мг и левоноргестрел в дозах 0,75 мг двукратно с интервалом 12 ч и 1,5 мг однократно.

Были получены следующие результаты.

- Эффективность препаратов была сопоставима, не выявлено статистической разницы. На фоне применения мифепристона беременность зафиксирована у 1,5% женщин, левоноргестрела 1,5 мг – у 1,5%, левоноргестрела 0,75 мг двукратно с интервалом в 12 ч – у 1,8%.
- Частота возникновения побочных эффектов одинакова. Отмечено только больший процент задержек менструаций на фоне мифепристона, и более ранние менструальные выделения (до 7 дней) на фоне левоноргестрела.
- Левоноргестрел был одобрен более чем в 80 странах мира и может быть заменой режиму Юзпе.

Таблица 1. Эффективность мифепристона и левоноргестрела в зависимости от дня приема

Дни приема препарата после незащищенного полового акта	Мифепристон (к-во беременностей)		Левоноргестрел (к-во беременностей)	
	%	n	%	n
1-й день	1,2	7/598	1,7	20/1194
2-й день	1,2	5/403	0,7	5/738
3-й день	2,8	6/214	2,5	11/449
4-й день	1	1/99	1,1	2/188
5-й день	5,3	2/38	4,8	6/126

Таблица 2. Эффективность разных доз препаратов ЭК

Препараты	К-во женщин	К-во беременностей		Предотвращение беременности (95% доверительный интервал [ДИ])	Относительный риск
		n	%		
Мифепристон 10 мг	1359	21	1,55	81% (69 x 2 – 87 x 8)	1
Левоноргестрел 1,5 мг однократно	1356	20	1,47	82% (70 x 9 – 88 x 7)	0,95 (0 x 52 – 1 x 75)
Левоноргестрел 0,75 мг двукратно с интервалом в 12 ч	1356	24	1,77	77% (64 x 9 – 85 x 4)	1,15 (0 x 64 – 2 x 05)
Левоноргестрел (общие данные)	2712	44	1,62	80% (71 x 2 – 85 x 6)	1,05 (0 x 63 – 1 x 76)

* Эти данные сравнивались в исследовании, так как включали достаточное количество наблюдений и были статистически достоверны.

** Эти данные не сравнивались в исследовании, так как не было достаточного количества наблюдений в данной группе, отсутствовала статистическая достоверность. По этим же причинам нельзя сравнивать 1,5 и 2,18%, 1,5 и 2,54%, 1,5 и 2,54%.



- Левоноргестрел 1,5 мг более удобен для чрезвычайной контрацепции без увеличения побочных действий с сохранением его эффективности.
- У женщин, которые принимали различные препараты ЭК в первые 72 ч, частота возникновения беременностей составила 1,5%, после 72 ч – 2,4%. Эта разница не имеет статистического значения ($p = 0,16$).

Из всего вышесказанного были сделаны такие выводы.

1. Эффективность обоих препаратов – левоноргестрела и мифепристона 10 мг – высока и одинаково сопоставима в первые 72 ч приема после незащищенного полового акта. Сравнить действенность препаратов в первые 72 ч приема с их эффективностью при применении после 72 ч после незащищенного полового акта в данном исследовании не представляется возможным. Некорректно

Таблица 3. Эффективность препаратов ЭК в зависимости от ряда факторов

Показатели	Группы	К-во беременностей от общего числа женщин в группе	% наступления беременностей	Предотвращенные беременности	
				%	95% ДИ
Дни приема после незащищенного полового акта					
1-3-й	Мифепристон 10 мг	18/1215	1,48	82	70,5-89
	1,5 мг левоноргестрела	16/1198	1,34	84	73-90,5
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	20/1183	1,69	79	66,2-86,8
4-5-й	Мифепристон 10 мг	3/137	2,19	58	-23,8-86
	1,5 мг левоноргестрела	4/150	2,67	63	1,5-85,7
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	4/164	2,44	60	-5,9-84,6
Повторные половые контакты после приема препарата					
Были	Мифепристон 10 мг	14/443	3,16	60	30,5-76,6
	1,5 мг левоноргестрела	7/404	1,73	81	59-90,9
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	12/388	3,09	64	36-80
Отсутствовали	Мифепристон 10 мг	7/916	0,76	91	79,7-95,5
	1,5 мг левоноргестрела	13/952	1,37	83	69-90,1
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	12/968	1,24	83	70-90,8
Этнические группы					
Китай	Мифепристон 10 мг	13/737	1,76	78	60,6-87,3
	1,5 мг левоноргестрела	11/733	1,5	81	65-89,6
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	16/732	2,19	70	50,3-82,3
Другие страны	Мифепристон 10 мг	8/622	1,29	84	67,5-92,2
	1,5 мг левоноргестрела	9/623	1,44	83	66,7-91,3
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	8/624	1,28	85	68,7-92,4



сравнивать как абсолютные (3 и 9 беременностей), так и относительные значения (1,5; 2,18; 2,54% беременностей) (табл. 1). Это связано с небольшим количеством наблюдений и фактором расовой принадлежности женщин – не было статистической достоверности. Можно говорить лишь о тенденции, что в течение 5 дней от незащищенного полового акта до момента приема препаратов их эффективность снижается, что требует дальнейшего изучения как для мифепристона, так и для левоноргестрела.

Эффективность препаратов ЭК, представленная в таблицах 1-3, оценивалась по количеству беременностей, которые возникали на фоне приема левоноргестрела и мифепристона в разный период после незащищенного полового акта. Число женщин, которые в первые 72 ч после незащищенного полового акта принимали мифепристон в дозе 10 мг, составило 1215 (598 + 403 + 214), левоноргестрел – 2381 (1194 + 738 + 449); количество беременностей (в %) у женщин, которые в первые 72 ч после незащищенного полового акта принимали мифепристон в дозе 10 мг, – 18 (1,5%), левоноргестрел – 36 (1,5%)*; число женщин, которые спустя 72 ч после незащищенного полового акта принимали мифепристон в дозе 10 мг, – 137 (99 + 38), левоноргестрел – 314 (188 + 126); количество беременностей (%) у женщин, которые спустя 72 ч после незащищенного полового акта принимали мифепристон в дозе 10 мг, было равным 3 (2,18%), левоноргестрел – 8 (2,54%)**.

2. Количество беременностей увеличивается, если препарат принимать на 5-й день после незащищенного полового акта.

3. Эффективность мифепристона была ниже (процент возникновения беременностей выше) в случае, если после приема препарата имел место повторный незащищенный половой акт, а левоноргестрела – наоборот. Обратная тенденция наблюдалась в группе, где не было повторных половых контактов.

4. Разница в частоте возникновения беременностей объяснялась еще и тем, что в исследовании принимали участие центры разных стран. Так, у китайок частота возникновения беременностей была выше, чем у женщин других национальностей, но это не имело статистического значения. Вместе с тем это обстоятельство необходимо учитывать при интерпретации данных.

В исследование входила 4071 женщина. Группу из 2202 (54,1%) участниц составляли китайки и 1869 (45,9%) – пациентки других национальностей. В первой группе отмечено основное количество беременностей – 40 (1,82%), во второй – 25 (1,33%). Исследователи объяснили это тем, что, возможно, у китайок имеются определенные особенности в метаболизме стероидов, а также тем, что им в отличие от женщин других стран назначали препараты, производимые в Китае. Если даже и имеет место разница в эффективности препаратов между разными центрами, ее можно не учитывать. Это связано с тем, что внутри подгрупп эффективность препаратов и разных режимов была высокой и сопоставимой. Поэтому нельзя сравнивать представленные в таблице 3 некоторые абсолютные и относительные цифры.

Таким образом, применение обоих препаратов для ЭК одинаково эффективно. Вместе с тем потребители должны быть проинформированы, что мифепристон способен задерживать овуляцию. С этим могут быть связаны его нежелательные эффекты: высокая частота возникновения

задержек менструаций, что увеличивает тревогу у женщин и требует дополнительных мер по исключению беременности; а также возможно большее количество беременностей в случае повторного незащищенного полового акта, так как отсроченная овуляция по времени совпадает с моментом возможного оплодотворения.

Не менее интересные данные были получены при анализе побочных эффектов. Они наблюдались редко, но между центрами исследования имелись вариации. Установлено также, что в развивающихся странах частота побочных эффектов была выше, а некоторые из них были признаны экспертами как такие, что не относились к проводимым испытаниям. В целом же в этом исследовании на фоне приема левоноргестрела было зарегистрировано меньше сообщений о развитии побочных эффектов, чем в предыдущих испытаниях [4].

Частота побочных эффектов на фоне приема мифепристона 10 мг и левоноргестрела в двух дозах (1,5 мг однократно и 0,75 мг двукратно) практически не отличалась. Только на фоне левоноргестрела кровянистые выделения в первые 7 дней приема отмечались чаще – 31%, а на фоне мифепристона – 19%. Если исключить менструацию, которая совпадала с временем приема препарата, частота возникновения кровянистых выделений значительно снизилась: для левоноргестрела она уже составляла 16% (почти в два раза), для мифепристона – 9,4%. Следует отметить, что с каждым днем после приема препаратов вероятность возникновения побочных эффектов снижалась, кровянистые выделения купировались самостоятельно, и не требовалось никакого дополнительного вмешательства. Одно из основных нежелательных побочных действий мифепристона в дозе 10 мг заключалось в задержке месячных больше чем на 7 дней.

Ученые отмечают, что не следует сравнивать абсолютные числа данного исследования с таковыми в других испытаниях, которые проводились ранее (по показателям частоты возникновения беременностей, а также побочных эффектов). Это прежде всего связано с тем, что в разных исследованиях использовались разные критерии включения и исключения участниц; многие пациентки скрывали или могли давать неправдивую информацию, например о количестве половых контактов до и после приема таблеток. В исследования могли быть включены женщины разных рас (разный метаболизм стероидов, разная фертильность) и препараты разных фирм-производителей.

Также были сделаны выводы, что однократная доза 1,5 мг левоноргестрела удобна для женщин, что делает доступнее метод ЭК, без повышения частоты побочных эффектов. Преимущество левоноргестрела над мифепристоном состоит в том, что на фоне использования различных режимов первого препарата, менструации наступают чуть раньше или в срок. Женщина, зная о том, что она не беременна, может раньше начать плановую контрацепцию. А на фоне мифепристона отмечается более высокая частота задержек, и поэтому женщина прибегнуть к плановой контрацепции может намного позже.

Международными экспертами изучаются разные препараты и схемы назначения, о чем мы говорили выше. Существуют различные взгляды по данному вопросу. Так, например, в свое время доктор E. Beaulieu высказался в поддержку маркетинга таблеток мифепристона как abortивного средства, но не стал называть их противозачаточными [8].



По мнению Юджин Ф. Даймонд, мифепристон является abortивным, но никак не противозачаточным средством. Проведение новых исследований по применению мифепристона с другими экспериментальными целями позволит дать объективный ответ на все спорные вопросы.

При назначении мифепристона необходимо информировать женщин о следующем (табл. 4).

- Мифепристон как стероидный препарат (рубрика G03 X – Прочие половые гормоны и средства, влияющие на половую сферу, подрубрика G03 X B – Антигонадотропины) имеет более сложный механизм антипрогестагенного действия, чем просто блокирование прогестероновых рецепторов. Установлено, что не только блокируются рецепторы прогестерона, но и в значительной степени снижается его концентрация в крови. Возможно, это обусловлено его лютеолитическим действием, а также способностью снижать уровень хорионического гонадотропина в крови (Майоров М.В., 2007).
- Поскольку мифепристон вызывает задержку овуляции и блокирует рецепторы к прогестерону, он способен оказывать влияние на гормональную константу организма женщины (абсолютная или относительная транзиторная гиперэстрогемия).
- Препарат (даже в дозе 10 мг) блокирует не только рецепторы к прогестерону, но и рецепторы к ГКС. Основное биологическое действие ГКС заключается в поддержании постоянства внутренней среды организма (гомеостаза). Главным отличием ГКС от остальных стероидных гормонов является выраженное влияние на промежуточный обмен – совокупность биохимических процессов, при которых питательные вещества превращаются в структуры клетки, обеспечивают адаптацию организма к стрессу. Поэтому мифепристон необходимо назначать с осторожностью, когда существует риск или дефицит ГКС в организме (надпочечниковая недостаточность, длительное применение ГКС, острая и хроническая почечная или печеночная недостаточность, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии). С осторожностью следует назначать препарат при нарушении гемостаза (в т.ч. предшествующем лечению антикоагулянтами), хронических obstructивных заболеваниях легких (в т.ч. бронхиальной астме), тяжелой артериальной гипертензии, нарушениях ритма сердца, хронической сердечной недостаточности. Также нужно избегать одновременного приема мифепристона с нестероидными противовоспалительными средствами (инструкция к препарату).
- Поскольку мифепристон блокирует рецепторы к прогестерону, применять его следует только тогда, когда уровень прогестерона в крови еще не повышен значительно (в первые 72 ч после незащищенного полового акта). Об использовании средства в более поздние сроки нет достаточных данных, что требует дальнейшего изучения.
- Мифепристон как антипрогестин стероидного строения стимулирует синтез простагландинов. В результате блокады рецепторов к ГКС и увеличения количества простагландинов на фоне приема мифепристона может отмечаться гипертермия, чего никогда не происходит на фоне левоноргестрела.
- Мифепристон негативно влияет на плод, что указано в инструкциях к препаратам 200 и 400 мг. Что касается информации о негативном влиянии на плод дозы 10 мг мифепристона, то не удалось получить однозначного ответа. Проанализировав доступные источники литературы, мы пришли к выводу, что нет опровержения данной информации, а сказано следующее: «имеются случаи рождения здоровых детей». Однако этих данных недостаточно, чтобы сделать вывод об отсутствии негативного воздействия препарата на плод. Причинами негативного влияния на плод могут быть нарушения обмена простагландинов и блокада рецепторов к глюкокортикоидным и прогестероновым рецепторам.
- Еще одно из существенных ограничений при применении мифепристона – период грудного вскармливания. Если женщина применяет мифепристон, она должна отказаться от кормления грудью на 14 дней.
- На фоне приема мифепристона в различных дозировках возникают побочные эффекты – кровянистые выделения из половых путей, нарушение МЦ.
- При приеме мифепристона чаще отмечаются задержки наступления менструации, что нежелательно для препаратов ЭК. Так как появление кровянистых выделений чаще всего свидетельствует об отсутствии беременности, задержка в наступлении месячных вызывает тревогу у женщин и требует дополнительного исключения маточной и внематочной беременности.
- Поскольку отсутствует заключение международных экспертов о биоэквивалентности доз мифепристона и левоноргестрела, неоправданно сравнивать их по количеству действующих веществ (например мифепристон 10 мг с левоноргестрелом 0,75 и 1,5 мг) и делать на основании их весовых характеристик выводы о безопасности препаратов. Имеются данные только по биодоступности: у левоноргестрела 1,5 мг она составляет 100%, а у мифепристона – 69%.
- Отличия в фармакокинетике мифепристона и левоноргестрела имеют большое практическое значение. Левоноргестрел связан с альбуминами всего на 33,5%, на 65 – с глобулинами; мифепристон связан с альбуминами на 98%. На фоне белкового дисбаланса (уменьшения количества альбуминов) концентрация мифепристона в крови может повышаться, что повышает риск передозировки или появления побочных эффектов и осложнений, особенно связанных с обменом ГКС и простагландинов.
- Период полувыведения у мифепристона – 18 ч, а период, на который необходимо воздержаться от кормления грудью – 14 дней. С учетом этих факторов нельзя говорить о коротком и обратимом действии препарата.
- Беременность во время первого цикла после приема мифепристона крайне нежелательна, поэтому следует позаботиться о контрацепции.

Что необходимо знать женщине об Эскапеле?

1. Эскапел – это препарат ЭК. В последние годы многочисленные исследования в рамках программы ВОЗ продемонстрировали высокую эффективность и положительные результаты после приема левоноргестрела в дозе 1,5 мг.



Таблица 4. Сравнительная характеристика левоноргестрела и мифепристона

Показатели	Левоноргестрел 1,5 мг	Мифепристон 10 мг
Фармакологическая группа G03 – Эстрогены, гестагены, их гомологи и антагонисты	Стероиды (производные 19-нортестостерона) – G03A A C03	Стероиды (антигормоны) – G03 X B
Задержка жидкости	– *	–
Нарушение гормональной сферы	Нет заключения международных экспертов. Так как метод ЭК применяется однократно, возможные его влияния минимальны; обратимость действия	
Изменение МЦ, ациклические кровянистые выделения (проходят самостоятельно, не было госпитализаций, не требовалось дополнительного лечения)	16%**	9%**
Задержка наступления менструаций более 7 дней	+ 5%**	++ 9%**
Необходимость проведения дополнительных тестов для исключения беременности	–	+
Возникновение беременностей после приема таблетки ЭК и повторного незащищенного полового акта	1,73**	3,16%**
Эффективность	Сопоставима **	
Доза действующих веществ	Биоэквивалентность не сравнивалась, поскольку препараты имеют разную активность и относятся к разным подгруппам (гормоны и антигормоны). Поэтому дозы сравнивать между собой нельзя.	
	Дозы препаратов с левоноргестрелом не рекомендуют сравнивать с дозами КОК***	
Время приема после незащищенного полового акта	96 ч	72 ч
Необходимость в повторной дозе после приема таблетки ЭК после повторного незащищенного полового акта	Нет необходимости, если прошло не больше 96 ч	Обязательно принять повторную дозу; из-за способности мифепристона задерживать овуляцию риск беременности высок
Тератогенный эффект	–	? Отмечено негативное влияние в дозе 200 мг
Тактика при возникновении беременности после приема препарата	Сохранение, вынашивание, рождение здорового ребенка	Аборт; в случае отказа женщины от аборта ей необходимо сообщить о возможных уродствах плода
Использование во время кормления грудью	+****	– Следует воздержаться от кормления на 14 дней
Биодоступность	100%	69%
Связь с альбуминами	33, 5%	98%
Риск повышения концентрации в плазме при белковом дисбалансе	–	+
Влияние на простагландиновый обмен	–	+
Блокада рецепторов глюкокортикостероидов	–	+
Блокада рецепторов прогестерона	–	+
Андрогензависимые побочные эффекты	– В данной дозе и в данном режиме не наблюдались	–



Показатели	Левоноргестрел 1,5 мг	Мифепристон 10 мг
Противопоказания	Аллергия к компонентам	Надпочечниковая недостаточность, длительное применение ГКС, острая или хроническая почечная недостаточность, острая или хроническая печеночная недостаточность, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, повышенная чувствительность к мифепристону (в анамнезе). С осторожностью следует назначать при нарушении гемостаза (в т.ч. предшествующем лечению антикоагулянтами), хронических обструктивных заболеваниях легких (в т.ч. бронхиальной астме), тяжелой артериальной гипертензии, нарушениях ритма сердца, хронической сердечной недостаточности
Возможность использования плановой контрацепции после ЭК	Как можно раньше, так как характерен меньший процент задержек менструаций	Позже, так как свойствен больший процент задержек менструаций
Влияние на факторы свертываемости крови, обмен жиров и углеводов	– Рекомендуемые дозы левоноргестрела не оказывают существенного влияния на факторы свертываемости крови, обмен жиров и углеводов	? (возможно) В инструкции сказано, что препарат следует назначать с осторожностью при нарушении гемостаза (в т.ч. предшествующем лечению антикоагулянтами). Видимо эти ограничения связаны с влиянием на обмен простагандинов

- * Не обладает эстрогензависимыми побочными эффектами, не задерживает жидкость.
- ** Статистически достоверно.
- *** Дозы препаратов с левоноргестрелом не сопоставимы с дозами КОК, так как препараты ЭК применяются в экстренных случаях по показаниям, а КОК используются длительно, в связи с чем их эффекты в организме отличаются.
- **** 0,1%, данная доза минимальна, не влияет на ребенка. Поскольку препарат быстро метаболизируется, его поступление в молоко можно уменьшить, если принять таблетку сразу после кормления грудью и воздержаться от кормления на несколько часов.

2. Применение Эскапела имеет высокую эффективность. Чем раньше женщина примет препарат после «опасного» полового контакта, тем выше его противозачаточный эффект.

3. Частота возникновения беременностей ниже, если повторный половой контакт происходил после приема 1,5 мг левоноргестрела, по сравнению с мифепристонном в дозе 10 мг [7]. После приема Эскапела все же следует использовать местные барьерные противозачаточные средства, например презерватив, вплоть до следующей менструации.

4. Рекомендуемые дозы левоноргестрела не оказывают существенного влияния на факторы свертываемости крови, обмен жиров и углеводов (см. инструкцию к препарату).

5. На фоне приема Эскапела возникают незначительные побочные эффекты, которые проходят самостоятельно [7].

6. Эскапел в отличие от мифепристона не имеет ограничений в приеме (только индивидуальная непереносимость). Возраст не является ограничением к приему; в инструкции к препарату сказано, что нет достаточных данных о применении препарата подростками до 16 лет. Исследования в группе девушек в возрасте от 13 до 16 лет показали, что применение таблеток для ЭК является более безопасным, если сравнивать с возможными последствиями аборта в этом возрасте («Основы методов контрацепции», ВОЗ, Отдел охраны репродуктивного здоровья и научных исследований, Институт здравоохранения им. Джонса Хопкинса

Блумберга, Центр информационных программ, Агентство США по международному развитию, Бюро международного здравоохранения, Отдел по вопросам народонаселения и охраны репродуктивного здоровья, 2008).

7. Эскапел вызывает значительно меньше нарушений МЦ в виде задержек менструаций, чем мифепристон в дозе 10 мг. После применения Эскапела менструация обычно появляется в обычное время и проходят нормально, и это не требует проведения дополнительных методов для исключения беременности. В единичных случаях месячные могут появиться несколькими днями раньше или позже, однако длительные задержки (как на фоне мифепристона) не отмечаются, ациклические кровянистые выделения – до 16% (инструкция к препарату [7]).

8. Страхи по поводу нарушений МЦ в виде кровотечений порой преувеличены. Характер месячных может временно изменяться, но у большинства женщин следующие менструации появляются в ожидаемое время. Нерегулярные кровотечения, вызываемые приемом левоноргестрела, прекращаются самостоятельно и не являются признаком какого-либо заболевания или беременности [2].

9. Однократный прием Эскапела, быстрый метаболизм, слабая связь с альбуминами не вызывают значительных изменений в организме женщины.

10. Существует два метода ЭК: метод Юзпе и применение левоноргестрела в разных режимах. Исследованиями установлено, что высокая эффективность, безопасность и меньшая частота побочных эффектов возникают на фоне приема левоноргестрела [4].



11. Эскапел имеет преимущество над использованием КОК по методу Юзпе. В одной таблетке Эскапел содержит 1,5 мг левоноргестрела, препарат Ригевидон – 0,15 мг левоноргестрела и 0,3 мг этинилэстрадиола. По методу Юзпе принимают 8 таблеток Ригевидона (1,2 мг левоноргестрела и 2,4 мг этинилэстрадиола). На неудобстве для женщины приема 8 таблеток останавливаться нет смысла, акцентируем ваше внимание только на более высокой частоте побочных эффектов, которые связаны с большой дозой эстрогенов (особенно задержка жидкости и повышенный риск тромбозов).

12. Эскапел не обладает эстрогеновыми влияниями, не задерживает жидкость и не вызывает отеки.

13. Эскапел, как правило, переносится хорошо, лишь в единичных случаях могут возникать тошнота, боль в нижней части живота, головная боль, утомляемость, головокружение, напряженность молочных желез, рвота, понос, нарушения МЦ, задержка менструации более 7 дней.

14. Концентрация левоноргестрела в Эскапеле составляет 1,5 мг; препарат принимают однократно в отличие от Постинора, который содержит 0,75 мг левоноргестрела и принимается дважды с интервалом в 12 ч.

15. Эскапел не обладает тератогенным действием.

16. Эскапел можно применять во время кормления грудью.

17. Если незащищенный половой акт имел место несколько раз, то Эскапел назначают один раз с интервалом не более 96 ч после незащищенного полового акта (Овсянникова Т.В., 2007).

18. Повторное применение Эскапела в пределах одного МЦ не рекомендуется вследствие возможности нарушения МЦ.

Таким образом ЭК – это прежде всего экстренная альтернатива аборту, а плановая контрацепция – это ежедневная профилактика аборта и его осложнений.

Литература

1. Trussel J., Calabretto H. Cost savings from use of emergency contraceptive pills in Australia // Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2002; Vol. 45, № 4: 308-312.

2. Cheng L., Gulmezoglu A.M., Van Oel C.J., Piaggio G., Ezcurra E., Van Look P.F.A. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD001324. DOI: 10.1002/14651858.CD001324.pub2.

3. Органическая химия: Учебник / Под ред. Н.А. Тюкавкиной. – М.: Медицина, 1989. – С. 376.

4. Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Lancet, 1998; 352: 428-433.

5. The Lancet, 1999, 353: 697-702.

6. FFPRHC Guidance (April, 2006). Emergency contraception Journal of Family Planning and Reproductive Health Care, 2006; 32 (2): 121-128.

7. Von Hertzen H., Piaggio G., Ding J., Chen J., Song Si, Bartfai G. et al. Low-dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. Lancet, 2002; 360: 1803-1810.

8. Beaulieu E. RU-486 as an Antiprogesterone Steroid. JAMA, 262: 1808-1989.

ЭСКАПЕЛ

левоноргестрел 1,5 мг



Escapelle

Новые возможности экстренной контрацепции ЭК:

- **"96 часов"** – больше времени на принятие решения
- **однократный прием** – удобство и простота применения
- **средство первого выбора** при незащищенном половом акте или неудачном использовании других методов контрацепции



Рихтер Геден

Основано в 1901 году

UA/4789/01/01 от 20.07.2006 до 20.07.2011



Новое поколение специалистов выбирает низкодозированные эстроген-гестагенные препараты

В конце мая текущего года в Москве проходил телемост «Гинекологическая эндокринология — взгляд гинеколога и онколога-маммолога», в ходе которого были рассмотрены возможности применения эстроген-гестагенных препаратов в лечении гинекологических заболеваний.

В работе телемоста приняла участие профессор кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последиplomного образования Тамара Овсянникова. По ее словам, онкологи старшего поколения не хотят слышать об эстроген-гестагенных препаратах. Слава Богу, молодые специалисты смотрят на эту ситуацию разумно. Сегодня врачи совершенно свободно применяют низкодозированные гормональные препараты для лечения множества гинекологических заболеваний. Доказано, что их использование не вызывает развития каких-либо дополнительных патологических изменений. Вместе с тем несмотря на достаточно распространенные опасения, данных, свидетельствующих о негативном влиянии комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на здоровье женщин, страдающих доброкачественными заболеваниями молочных желез, в ходе проводившихся исследований получено не было.

Галина Корженкова, старший научный сотрудник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, акцентировала внимание участников на том, что неприязненное в прошлом отношение онкологов к КОК объясняется в определенной степени сохранившимся до сих пор отношением к двух- и трехфазным препаратам. В настоящее время в основном используются монофазные оральные контрацептивы. Согласно крупным исследованиям в рамках ВОЗ, риск возникновения рака молочной железы у женщин, применяющих оральные контрацептивы, не повышается. Более того, у таких пациенток было выявлено снижение заболеваемости раком толстой кишки, тела матки, яичников и другими формами гинекологического рака. Сейчас для онкологов при назначении гормонального контрацептива как для предохранения от беременности, так и при проведении заместительной гормональной терапии, в первую очередь важна его безопасность. Такой препарат должен быть монофазным, содержать минимальную дозу эстрогена, комбинированную с гестагеном, который в свою очередь должен быть максимально приближен к прогестерону.

Такой препарат был представлен профессором Т. Овсянниковой — микродозированный монофазный контрацептив Линдинет 20. Препарат эффективен

при лечении дисменореи и синдрома предменструального напряжения. Линдинет 20 содержит гормон 3-го поколения, великолепно проявляющий себя при лечении и профилактике гиперплазии, полипов эндометрия, эндометриоза, синдрома поликистозных яичников. И в раннем, и в позднем репродуктивном возрасте, когда женщина живет половой жизнью и планирует беременность, такие препараты являются препаратами выбора. На фоне применения Линдинета 20 все воспалительные процессы протекают менее активно, и частота развития гормонозависимой патологии снижается.

Выступление руководителя Центра диагностики и лечения миомы матки, профессора кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета Александра Тихомирова было посвящено лечению больных миомой матки. Проведение ежегодно около миллиона операций по удалению матки привело, по данным профессора, к ситуации, когда каждая третья женщина в России старше 55 лет не имеет матки. Эффективное, органосохраняющее лечение миомы матки необходимо начинать на ранней стадии заболевания — на современном этапе в таких случаях возможно полное его излечение. Применение микродозированных КОК — адекватная мера лечения и профилактики миомы матки. Таким препаратом является Новинет. В отношении надежности и приемлемости Новинета были проведены исследования, продемонстрировавшие его способность оказывать блокирующее действие на рецепторы прогестерона в матке — основного гормона, стимулирующего рост миомы. Этим, — как отмечает А. Тихомиров, — по всей видимости объясняются профилактические и лечебные эффекты. Исследования показали, что при правильном назначении Новинета стабилизация размеров узлов может достигать 97%. Однако ясно видно, что с увеличением размеров узлов эффективность препарата снижается. Именно поэтому в лечение данного заболевания должно быть введено такое понятие, как «стадийность».



Эффективность буптоконазола в терапии кандидозных вульвовагинитов

М.В. Кажина, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии,
Л.Ф. Чигарева, Ю.И. Калейчик, А.М. Уколова, Л.В. Коваленко

Гродненский государственный медицинский университет

Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Беларусь

В последние годы отмечается рост микозов вообще и вульвовагинальной локализации в частности. Несмотря на то что микозы относятся к группе наиболее исследованных инфекций человека и животных, все же остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

История микробиологической идентификации возбудителей микозов относится к середине XIX в. Так, в 1839 г. Ю. Шенляйн открыл возбудителя фавуса (паршу) — *Achorion schoenlenii*; в 1853 г. Ш. Робен сделал открытие возбудителя «молочницы» — кандидоз слизистой оболочки ротовой полости у детей — и идентифицировал *Candida albicans*. Выдающийся ученый Р. Вирхов в 1954 г. объединил все известные на то время грибковые заболевания людей и животных в отдельную группу, назвав их микозами. Пионером микробиологической идентификации грибов считается Р. Сабуро, предложивший универсальную питательную среду для роста грибов.

Из известных на сегодняшний день 100 тыс. видов грибов не более 100 вызывают заболевания человека и животных. Размножаются грибы спорами (споры — ростковая трубочка — нить (гифа, филамент). В гифе могут образовываться поперечные перегородки, так называемые септы, и таким образом формируется септированная гифа (у высших грибов). У низших грибов гифа остается несептированной. Затем гифы переплетаются, образуя мицелий. Грибы бывают одноклеточными (дрожжи) и нитчатыми (плесень). Все они эукариоты, также как и клетки животных, растений, простейших. Основным отличием эукариотов от прокариотов является строение ядра (клетки эукариотов диплоидны). По своей физиологии грибы — гетеротрофы, аэробы или факультативные анаэробы. Некоторые ферменты являются факторами патогенности, расщепляют сложные органические вещества, в том числе воск и синтетические полимеры, могут быть причиной микробиологической коррозии.

Систематика грибов включает четыре класса:

- *Phycomycetes* (водные);
- *Ascomycetes* (сумчатые);
- *Basidiomycetes* (базидиальные);

- *Deuteromycetes (Fungi imperfecti)* — несовершенные грибы. Большинство болезнетворных грибов относится к дейтеромицетам.

В настоящее время основной вклад в клинику микозов человека вносит кандидоз. Кандиды — диморфные сумчатые грибы; *in vivo* — овальные почкующиеся дрожжевые клетки (3–5 мкм в диаметре) и псевдомицелий. В зависимости от типа роста колоний, ферментации углеводов род *Candida* делится на отдельные виды: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и др. Кандиды являются представителями нормальной микрофлоры человека (рН-зависимые индигены). При нормоценозе слизистых бактериоскопически они не определяются, культурально выделяются в количестве не более 10^3 – 10^4 КОЕ/мл, что при отсутствии клинических проявлений кандидоза считается допустимым. Клиницистам необходимо принимать во внимание характер биотопа, из которого выделяется тот или иной микроорганизм. По типу обсемененности все биотопы человека делятся на «открытые» (кожа, вульва, нижняя треть влагалища, промежность, ротовая полость, конъюнктив и др.), «полуоткрытые» (верхняя треть влагалища, женская уретра), «закрытые» (брюшная полость, кровь, мозг, спинномозговой канал). Отдельно следует рассматривать биотопы кожи и желудочно-кишечного тракта. В таблице 1 представлены допустимые степени обсемененности вагинального отделяемого различными видами микроорганизмов здоровых женщин репродуктивного возраста (Сидорова И.С. и соавт., 2004).

Патогенность кандид связана с наличием у них полисахаридов, липидов, эндотоксина, плазмокоагулазы, гемолизина. Восходящая контаминация возможна посредством сперматозоидов и простейших.

Среди инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела половых путей у женщин наиболее часто встречается вульвовагинальный кандидоз (ВВК) — 24–36% инфекционных поражений вульвы и влагалища. Распространенность этой патологии неуклонно повышается во всем мире [7, 11]. Актуальность проблемы ВВК связана с чрезвычайно интенсивным ростом числа регистрируемых свежих случаев заболевания у женщин (на 200% за 10 лет).



Таблица 1. Допустимая степень обсеменения вагинального отделяемого различными видами микроорганизмов здоровых женщин репродуктивного возраста

Микроорганизм	Количество (КОЕ/мл)
Микроаэрофильные бактерии <i>Laktobacillus spp.</i> <i>G.vaginalis</i>	10^7-10^9 10^6
Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии <i>Laktobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i> <i>Mobiluncus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>	10^7-10^9 10^3-10^7 до 10^4 до 10^4 до 10^4 10^3-10^4
Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии <i>Bacteroides spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Veilonella spp.</i>	10^3-10^4 до 10^4 до 10^3 до 10^3 до 10^3
Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycoplasma fermentas</i>	10^3 10^3 до 10^3
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	10^4

В структуре инфекционных заболеваний вульвы и влагалища ВВК занимает более 40%. По данным экспертов ВОЗ, каждая третья женщина хотя бы раз в жизни перенесла эпизод вагинального кандидоза. Почти половина всех случаев ВВК регистрируется как рецидивы вследствие развития резистентности к терапии.

Причиной заболевания у 95% больных ВВК являются грибы вида *C. albicans* [11]. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* обитают на коже и слизистых респираторного и желудочно-кишечного тракта, входят в состав нормальной микрофлоры. Заболевание возникает обычно в результате эндогенной инфекции.

Переходу *Candida* в паразитическое состояние могут способствовать:

- дисбактериоз, возникающий при назначении антибиотиков широкого спектра действия;
- снижение защитных сил организма при длительном применении некоторых препаратов (кортикостероидов, иммунодепрессантов, контрацептивов);
- наличие тяжелых заболеваний (болезни крови, диабет и др.).

Существует мнение, что кандидоз относится к так называемым «техногенным» инфекциям, и прогресс производительных сил в области фармакологических технологий будет способствовать персистенции патогенных грибов.

Такой персистенции способствуют факторы:

1. Естественные (изменение микроэкологии, типа питания, эволюция).
2. Артифициальные (техногенные, ятрогенные):
 - резистентные штаммы грибов;
 - микст-инфекции;
 - беременность;
 - иммунокомпроментированные пациенты, маргиналы;
 - погрешности лечения (самолечение, нарушение схемы лечения, отсутствие адекватного контроля излеченности).

Доказательный уровень диагностики ВВК

- Клинические признаки и симптомы (жжение, зуд в области наружных половых органов, обильные «ворожистые» выделения из половых путей, гиперемия слизистых).
- Микроскопическое исследование влагалищных выделений (гифы, псевдогифы, мицелий, дрожжи и т.д.).
- Культуральный (бактериологический) анализ.

Дифференциальную диагностику ВВК проводят с бактериальным вагинозом, трихомониазом, генитальным герпесом, хламидийной инфекцией, гонореей, «кожными» заболеваниями вульвы (*Lichen sclerosus*, *Lichen ruber planus*, *Lichen ruber mucosae*, псориазом, различными формами экземы и даже с экстремальной формой болезни Педжета и вульводиноией).



Несмотря на широкий ассортимент фунгицидных и фунгистатических химиопрепаратов, проблема терапии ВВК остается актуальной. У 20-40% женщин по разным, иногда неясным, причинам заболевание резистентно к терапии, характеризуется хроническим течением с частым рецидивированием [4, 9, 15]. В лечении ВВК используют как системные, так и местные интравагинальные антимикотические средства [5, 6, 12]. Преимуществом местных препаратов является то, что они практически не всасываются, создают высокую концентрацию антимикотиков на слизистой оболочке, минимизируя системное действие и снижая риск побочных реакций.

Учитывая распространенность и влияние данной патологии на качество жизни пациенток, гинекологи заинтересованы в появлении новых антимикотических препаратов, соответствующих более высоким терапевтическим стандартам. Они должны обладать высокой клинической эффективностью, безопасностью и комплаентностью. Использование новых лекарственных средств обусловлено необходимостью сегодняшнего уровня развития медицины и менталитета врачей. Одним из таких препаратов является буюконазол (Гинофорт) (компания-производитель «Гедеон Рихтер», Венгрия). Гинофорт – это новое антимикотическое средство местного действия из группы производных имидазола; в своем составе содержит активное вещество (буюконазола нитрат). Представляет собой аппликатор, содержащий 5 г 2% вагинального крема. Лечение заключается в однократном применении содержимого одного аппликатора (5 г) интравагинально. Вагинальный крем является эмульсией типа «вода в масле», что придает носителю буюконазола уникальные биоадгезивные свойства. Благодаря этому при однократном интравагинальном

применении крем находится на слизистой оболочке влагалища в течение 4-5 сут и непрерывно выделяет активное вещество. Гинофорт обладает не только фунгицидной, но и фунгистатической активностью. Активному внедрению препарата в лечебный процесс способствует так называемый тест ожидаемого результата.

Основные мотивации для применения местных антимикотических препаратов таковы:

- комплаентность;
- быстрый клинический эффект;
- длительная ремиссия;
- отсутствие патологического дисбиотического действия.

В отношении Гинофорта ожидаемый результат полностью отвечает мотивациям (табл. 2).

Цель нашего исследования состояла в оценке эффективности и безопасности применения препарата Гинофорт – крема пролонгированного действия для интравагинального введения с 2% буюконазолом – у пациенток с ВВК.

Дизайн исследования

Нами предпринята попытка проведения постмаркетинговых клинических испытаний препарата. На первом этапе выполнено техническое задание по протоколированию исследований. Составленный протокол содержал информацию о пациентах (анамнез), критерии включения и исключения. Доказательными клинико-лабораторными признаками считали зуд и жжение, обильные «творожистые» выделения, микроскопию влагалищных мазков с определением дрожжей, мицелия, выделение кандид из посевов влагалищных выделений на селективные питательные среды.

Таблица 2. Параметры зависимости полученных результатов от ожидаемых при применении Гинофорта

Ожидаемый результат	Полученный результат
Короткий курс терапии	1 доза на курс лечения
Клиническая экспозиция	Клинический эффект (купирование симптомов) в среднем через 18 ч от момента введения препарата
Длительность ремиссии	Более 6 мес (при условии соблюдения правил «противогрибковой безопасности»*)
Отсутствие вытекания	Создание биоадгезивной пленки длительной экспозиции на слизистой влагалища
Половое партнерство в лечении	Отсутствие запрета на половую жизнь во время лечения
Отсутствие влияния препарата на индигенную флору	Создание анаэробных условий за счет использования инновационной системы «вода в масле» не мешает факультативным анаэробам <i>Lactobacillus spp.</i> размножаться в условиях действия препарата
Нормализация микробиоценоза влагалища	Создание биоадгезивной пленки препятствует адгезии патогенной микрофлоры на кольпоэпителии, а рост лактофлоры до диагностически значимых титров формирует колонизационную резистентность кольпобиотопа

* Правила «противогрибковой безопасности»: диета со сниженным содержанием легко усваиваемых углеводов (глюкоза), консервированных продуктов со сроком годности более 3 сут; прием пре-, про-, эубиотиков *per os*; отказ от приема антибиотиков, антисептиков, комбинированных оральных контрацептивов, кортикостероидных препаратов.



Протокол клинических испытаний был представлен на рассмотрение этического комитета УО «Гродненский государственный медицинский университет», основные положения которого обсуждены и приняты единогласно. Пациентки, обращавшиеся за помощью с клиническими признаками кандидозного кольпита, подписывали информированное согласие на медицинское вмешательство в соответствии со статьями 3, 21, 22 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении». Согласно статье 7 этого закона женщины в доступной форме получали информацию о своем заболевании, необходимости обследования и лечения. С учетом того, что препарат зарегистрирован в Республике Беларусь и разрешен к применению, они давали информированное согласие только на дополнительные методы обследования, применяемые по ходу действия препарата: бактериоскопию, бактериологическое исследование, дополнительные вагинальные осмотры для регистрации нахождения крема вагинально более чем на 5 сут от момента введения. Всем участницам назначали Гинофорт в виде вагинального крема однократно при клиническом подтверждении диагноза. Бактериоскопическое и бактериологическое исследования проводили на базе Гродненского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

В исследование вошла 21 женщина репродуктивного возраста (18-45 лет). Кандидозный вульвовагинит был подтвержден на основании данных анамнеза, результатов клинического и лабораторного исследования. Достоверными клиническими признаками кандидозного вульвовагинита являлись зуд и жжение во влагалище, обильные «творожистые» выделения из половых путей, отек и гиперемия слизистой влагалища. Во время «нулевого» визита при

констатации клиники ВВК пациенткам проводили забор материала из кольпобиотопа для выполнения бактериоскопического и бактериологического исследований. Одновременно вводили Гинофорт – крем однократно интравагинально глубоко в задний свод влагалища. Лабораторные исследования проводили трижды: до лечения, через 7 дней после аппликации и через 30 дней после терапии. 10 пациенток пригласили для констатации наличия крема на слизистой влагалища на 5-7-й день после аппликации.

Результаты и их обсуждение

Длительность заболевания в среднем составляла 7-15 дней. При первичном осмотре все пациентки (100%) предъявляли жалобы на обильные выделения из влагалища, сопровождающиеся зудом, жжением, болью в области наружных половых органов, гиперемией и отеком слизистых оболочек влагалища. Обильные «творожистые» выделения наблюдались у 20 (95,2%) больных, умеренные – у 1 (4,8%). Интенсивная боль отмечена у 19 (90,4%) пациенток, умеренная – у 1 (4,8%), слабо выраженная – у 1 (4,8%). На выраженное жжение в области влагалища и вульвы жаловались 20 (95,3%) женщин, умеренное – 1 (4,8%). Сильно выраженные дизурические явления обнаружены у 17 (81%) лиц, умеренно выраженные – у 2 (9,5%), слабо выраженные – у 2 (9,5%). При влагалищном осмотре у 18 (85,7%) обследованных была диагностирована интенсивно выраженная гиперемия слизистых оболочек, у 3 (14,3%) – умеренная. Сильно выраженный отек выявлен у 19 (90,4%) женщин, умеренно выраженный – у 1 (4,8%), слабо выраженный – у 1 (4,8%). Результаты бактериоскопического исследования кольпобиотопа представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты микроскопического исследования влагалищного секрета (бактериоскопия) больных ВВК

Лейкоциты (n = 21)					
До лечения			После лечения		
Абсолютное количество	Относительное		Абсолютное количество	Относительное	
	кол – во	%		кол - во	%
3-5 п/зр	4	19	3 п/зр	15	71,4
10-20 п/зр	10	47,5	5п/зр	4	19,1
20 п/зр	4	19	0	2	9,5
>30 п/зр	3	14,3	–	–	–
Итого	21	100	–	–	–
M ± m = 18,4 ± 2,4			M ± m = 3,1 ± 0,03		
Эпителиальные клетки (n = 21)					
До лечения			После лечения		
3 -5 п/зр	6	28,5	5 п/зр	1	4,77
10-15 п /зр	4	19,1			
> 20 п /зр	11	52,4	2 п/зр	20	95,2
M ± m = 13,2 ± 1,23			M ± m = 1,71 ± 0,1		



Таблица 4. Результаты микробиологического исследования влагилицных мазков больных ВВК (n = 21)

<i>Candida albicans</i> (10 ⁿ КОЕ/мл)					
До лечения			После лечения		
Абсолютное кол-во		%	Абсолютное кол-во		%
10 ³	3	14,28	10 ²	1	4,76
10 ⁵	7	33,33	нет		–
10 ⁶	3	14,28	нет		–
10 ⁷	4	19,04	нет		–
10 ⁸	1	4,76	нет		–
10 ¹⁰	2	9,52	нет		–
<i>Lactobacillus spp.</i> (10 ⁿ КОЕ/мл)					
10 ²	1	4,76	10 ²	1	4,76
10 ³	1	4,76	10 ⁵	5	23,81
Нет		–	10 ⁶	1	4,76
Нет		–	10 ⁷	5	23,81
Нет		–	10 ⁸	3	14,28
Нет		–	нет	6	28,58

Диагностика ВВК основывается на данных клинического исследования, бактериологического и бактериоскопического методов. При микроскопии мазков обнаружен мицелий и споры грибов в значительном количестве у 16 (76,2%) женщин. При микробиологическом исследовании у 21 (100%) больных были выявлены грибы рода *C. albicans* и дисбиотические нарушения у 7 (33,3%) (табл. 4). Лейкоциты и эпителиальные клетки в значительном количестве присутствовали у 52,4% больных (табл. 3). Дополнительно определяли рост *Lactobacillus spp.* на селективных средах. Выявили прогрессивный рост лактобацилл в среднем количестве 10⁷-10⁸ КОЕ/мл. Этот факт расценен как дополнительный пробиотический эффект препарата, возможно связанный не только с качеством молекулы активного антимикотического средства, но и с биоадгезивными способностями аппликатора (технология Vagi site), препятствующего адгезии патогенной флоры без подавления роста лактобацилл. Очевидно, этим пациентам не требуется дополнительного этапа пре-, про- или эубиотической реабилитации, так как культивирование лактобацилл в кольпобиотеке превышает минимально необходимый уровень колонизационной резистентности по отношению к патогенной микрофлоре.

По своей физиологии лактобациллы относятся к факультативным анаэробам. Их размножение в анаэробных условиях приводит к персистенции штаммов лактобацилл, способных вырабатывать перекись водорода, обладающую большей бактерицидной активностью по сравнению с молочной кислотой. Таким образом, Гинофорт, помимо основного этиологически обусловленного антимикотического действия, имеет также свойства патогенетической и реабилитационной терапии. Самосанация кольпобиотопа может служить прогностически благоприятным признаком длительности ремиссии после эпизода ВВК.

Клиническую эффективность и динамику симптомов выявили в первую неделю от начала лечения и через месяц после окончания терапии. Практически все больные (95,2%) отмечали положительную динамику уже на первые сутки после приема препарата. Наиболее быстро купировались такие симптомы, как зуд и жжение. Снижалась интенсивность выделений из половых путей, купировалась полностью болезненность в области наружных половых органов. При влагилицном осмотре гиперемия слизистой оболочки влагилица и шейки матки была слабо выраженной, без признаков отека. Через 7 дней после лечения

Таблица 5. Оценка терапии буютоконазолом больных ВВК

Критерий оценки	Абсолютное количество	Относительное количество, %
Выраженное улучшение	7	33,3
Значительное улучшение	12	57,1
Незначительное улучшение	1	4,8
Отсутствие эффекта	1	4,8
Нежелательные явления	0	0



клинические симптомы вагинального кандидоза полностью исчезли у 19 (90,4%) женщин. При микроскопическом и культуральном исследовании у 20 (95,2%) больных грибы рода *Candida* не были выявлены (табл. 4). После лечения более интенсивным был рост резидентной микрофлоры (табл. 4). Этот факт можно считать наиболее оптимистичным результатом, так как большинство препаратов, влияющих на эубиотики, тормозят в последующем адгезивные процессы во влагалище для индигенов.

При повторном микроскопическом исследовании в 20 наблюдениях был получен положительный результат. При последнем обследовании у 20 женщин был выявлен отличный эффект применяемого лечения (клинико-микологическое выздоровление): полное отсутствие жалоб, микроскопия мазка была отрицательной, не отмечено роста культуры *C. albicans* на питательных средах, интенсифицирован рост резидентной микрофлоры. Общая оценка терапии буютоконазолом представлена в таблице 5.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о высокой клинической и микробиологической эффективности буютоконазола. Также стоит отметить, что Гинофорт характеризуется высокой безопасностью в применении. За время исследования не отмечено ни одного случая непереносимости препарата или возникновения нежелательных явлений. Эффективность применения Гинофорта в наших наблюдениях составила более 90%. Немаловажен тот факт, что препарат обладает широким спектром действия. Гинофорт эффективно действует на условно-патогенные микроорганизмы, чрезмерная активация которых нередко приводит к развитию и поддержанию стойкого и выраженного воспалительного процесса. Побочных эффектов и аллергических реакций не было отмечено. Препарат хорошо переносится, удобен в применении.

Гинофорт является безопасным и высокоэффективным препаратом и может быть рекомендован для широкого использования в практике акушеро-гинекологов.

Литература

1. Быков В.Л. Этиология, эпидемиология и патогенез кандидозного вульвовагинита // Акушерство и гинекология. — 1986. — № 6. — С. 5-7.
2. Герасимова Н.М., Воронова О.А., Жулимова Н.Л. Эффективность препарата Гинофорт в терапии вульвовагинитов кандидозной этиологии // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 71-72.
3. Гинофорт, инструкция по медицинскому применению препарата. — 2005. — 27 с.
4. Караев З.О., Журавлева Н.П. Спонтанная изменчивость популяции штаммов *Candida albicans* // Микробиология. — 1992. — № 9-10. — С. 18-21.
5. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий у женщин репродуктивного возраста. — СПб., 1996. — 126 с.
6. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ковалера Т.Д. и др. Эффективность поэтапной терапии при рецидивирующем вагинальном кандидозе и сочетанной форме вагинального кандидоза и бактериального вагиноза // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — № 4. — С. 62-66.
7. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз. Поликлиническая гинекология. — М.: МЕДпресс-информ. — 2005. — 632 с.
8. Репина М.А., Садовый О.Т., Сафронова М.М. К вопросу о диагностике и лечении генитального кандидоза // Акушерство и гинекология. — 1985. — № 7. — С. 14-15.
9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Этиология, патогенез и терапия хронического вагинального кандидоза // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 4. — С. 49-53.
10. Серова О.Ф., Туманова В.А., Зароченцева Н.В. и др. Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечении // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — № 1. — С. 60-63.
11. Хамадьянов У.Ф., Низаева А.Р. Опыт применения иммунокоррегирующей и сорбционной терапии в лечении больных с хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — № 3. — С. 34-38.
12. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. и др. Урогенитальные инфекции во время беременности // Методические рекомендации. — М., 2004. — С. 8-9.
13. Arzeni D. Prevalence of Antifungal susceptibility of vaginal yeasts // Eur. J. Epidemiol. — 1997. — Vol. 13, № 4. — P. 447-450.
14. Elliott K A Managing patients with vulvovaginal candidiasis // Nurse pract. — 1998. — Vol. 23, № 3. — P. 44-46.
15. Sobel J.D. Vulvovaginitis due to *Candida* gr. An emerging problem // Mycoses. — 1998. — Vol. 41, № 2. — P. 18-22.



Вакцинация против вируса папилломы человека предотвращает опухоли шейки матки

Частота заболеваемости раком шейки матки (РШМ) во всем мире занимает второе место среди злокачественных новообразований у женщин. В патогенезе РШМ значительную роль играет вирус папилломы человека (ВПЧ), который имеет несколько типов: типы низкого риска, ответственные за доброкачественные и злокачественные образования аногенитальной области (в частности ВПЧ 6-го и 11-го типов является причиной возникновения свыше 90% бородавок данной области) и типы высокого риска, ответственные за возникновение рака. Так, 16; 18; 45; 31; 33; 52; 58 и 35-й типы вызывают около 95% случаев РШМ, из них 16-й и 18-й – приблизительно 70% случаев данного заболевания и около половины случаев выявляемых предраковых состояний шейки матки (ШМ).

Распространенность инфицированности ВПЧ весьма высока. Например, в США им инфицированы около 25% девочек-подростков 14-19 лет и 45% женщин 20-24 лет. Частота инфицирования мужчин и женщин в США достигает 80%. Даже при наличии одного полового партнера ВПЧ за первый год половой жизни обнаруживают почти у трети обследованных женщин. Применение презервативов не предохраняет от заражения этой инфекцией полностью.

Эти данные послужили основанием для создания вакцины против названных вирусов.

В июне 2006 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) разрешило к широкому применению четырехвалентную вакцину против ВПЧ 6; 11; 16 и 18-го типов. Существует также и двухвалентная вакцина (против 16-го и 18-го типов ВПЧ), но в США она не лицензирована.

Автор настоящей статьи проанализировал результаты собственной клинической практики (две работы) применения указанной вакцины и данные других исследователи (59 источников).

Результаты

Вакцинация против вышеназванных типов ВПЧ показана девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 26 лет для предотвращения таких заболеваний, как РШМ, рак вульвы и влагалища, генитальные бородавки, а также предшествующей раку интраэпителиальной неоплазии ШМ (CIN 1, CIN 2 и CIN 3), аденокарциномы ШМ *in situ*, интраэпителиальных неоплазий влагалища 2- и 3-й степени. Проведено несколько международных рандомизированных контролируемых исследований по применению двух- или четырехвалентной вакцины, в которых участвовало около 50 000 молодых женщин. Появление антител к ВПИ в сыворотке отмечено у 97,5% пациенток. Эффективность

двухвалентной вакцины составила свыше 94% по данным 42-месячного наблюдения за женщинами, которые ранее не были инфицированы и полностью выполнили протокол вакцинации. Однако зависимость частоты РШМ от вакцинации полностью не изучена. Ее возможно определить только масштабными и длительными исследованиями. В настоящее время исследования в этой области проводят М. Lehtinen et al. (2006).

Тем не менее на основании ряда испытаний эффективность вакцинации в профилактике предраковых состояний уже доказана. Обе упомянутые вакцины с 90-процентной эффективностью предотвращают вызываемые ВПЧ 16-го и 18-го типов неоплазии CIN 2, CIN 3, а также аденокарциному ШМ *in situ* у женщин, которые ранее не были ими инфицированы и полностью выполнили протокол вакцинации. К сожалению, вакцина не эффективна в отношении пациенток, которые ко времени вакцинации были уже заражены ВПЧ 16-го и 18-го типов. Поэтому девушкам рекомендуют проводить вакцинацию до первого полового контакта.

Дозировка обеих вакцин следующая: 0,5 мл внутримышечно; инъекцию двухвалентной вакцины повторяют через 1 и 6 мес после первого введения, четырехвалентной вакцины – через 2 и 6 мес. Считается, что эту вакцину можно применять одновременно с другими вакцинами, а также у женщин с иммунодефицитными состояниями. Противопоказаниями к вакцинации являются: аллергия к дрожжам и другим компонентам вакцины, наличие острых заболеваний средней и тяжелой степени тяжести, беременность. Частота и выраженность побочных эффектов вакцины (эритема и припухлость в месте введения, боль в мышцах, недомогание) незначительны.

Вопрос о применении вакцины у мужчин является спорным. Имеются предварительные данные о том, что применение четырехвалентной вакцины у молодых мужчин обуславливает предотвращение некоторых заболеваний, вызываемых ВПЧ. Однако ряд исследователей сомневаются в результативном соотношении стоимости эффективности такой вакцинации для мужчин, и с целью профилактики РШМ считают достаточным вакцинировать только девочек и женщин.

Выводы

Данные литературы, а также опыт автора указывают на необходимость широкого применения вакцины против ВПЧ у девочек и неинфицированных этим вирусом женщин для предотвращения предраковых заболеваний ШМ и даже РШМ.

J.A. Kahn. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. N. Engl. J. Med. 2009 Jul. 16; 361 (3): 271-8

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)



Корекція дисбіозу піхви у вагітних зі звичним невиношуванням

О.М. Довгошапко, д.м.н., професор, І.Т. Говоруха, к.м.н., доцент, М.І. Шпатусько, к.м.н., доцент
Кафедра акушерства, гінекології та перинатології
Донецького національного медичного університету ім. Максима Горького

Серед найбільш важливих і складних проблем практичного акушерства одне з перших місць посідає невиношування вагітності. Частота цієї патології становить 10-25% від загальної кількості вагітностей і не має тенденції до зниження [1, 2]. Головними причинами невиношування вагітності залишаються інфекція пологових шляхів і хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих органів, безпосередньо плідного яйця, його оболонки або плаценти. Практично у всіх пацієнток зі звичним невиношуванням спостерігається персистенція ентеровірусів, у 75-85% – персистують цитомегаловірус та вірус простого герпесу, у 25-30% – вірус краснухи, токсоплазми тощо. Частота морфологічно верифікованого безсимптомного запального процесу в ендометрії становить 64% незалежно від клінічної картини переривання вагітності. Частота безсимптомного персистування умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії у пацієнток із викиднями запального генезу в анамнезі сягає 67,7%, а із завмерлою вагітністю – 26,7% [1].

Значну роль у захисті пологових шляхів жінки від будь-якої інфекції відіграє мікрофлора піхви, що складається з аеробних і факультативно-аеробних, факультативних та облигатних анаеробних мікроорганізмів. У нормі у вагінальних виділеннях осіб репродуктивного віку знаходиться від 10^8 до 10^{10} мікроорганізмів в 1 мл, при цьому співвідношення анаеробів до аеробів складає від 2:1 до 10:1. Перекиспродукуючі лактобацили посідають провідне місце у вагінальному мікробіоценозі здорових жінок репродуктивного віку і становлять 90-95% від усіх мікроорганізмів. Умовно-патогенні мікроорганізми, концентрація яких у нормі коливається від 10^3 до 10^5 КОЕ/мл, становлять нормальну флору генітального тракту, але за окремих умов можуть реалізувати свої патогенні властивості та стати причиною запальних захворювань жіночих статевих органів, у тому числі і під час вагітності [3, 4].

Зменшення кількості лактобацил і збільшення умовно-патогенної мікрофлори розцінюються як дисбіоз, який у невагітних жінок може не мати тяжких наслідків, а у вагітних тривалий стан дисбіозу може обумовлювати не тільки загрозу переривання вагітності, але й призвести до таких ускладнень, як передчасний розрив плідних оболонок, внутрішньоутробне

інфікування плода аж до його загибелі, передчасні пологи, післяпологові гнійно-запальні захворювання [3, 4]. Отже, виявлення та своєчасне й адекватне лікування дисбіозу піхви у вагітних слід розглядати як профілактику невиношування і недоношування вагітності, а також акушерських і перинатальних ускладнень.

Сьогодні з метою лікування дисбіозу під час вагітності використовують різні групи препаратів: антибіотики (системної та місцевої дії), пробіотики [1-5], аутолактобацили [6]. Проте відомо, що тривале призначення системного антибіотика для лікування хронічної інфекції у вагітних, по-перше, погіршує стан мікробіоценозу піхви у бік розвитку або обтяження вже існуючого дисбіозу; по-друге, може несприятливо впливати на плід; по-третє, може викликати формування резистентності мікрофлори до цього антибіотика. Використання пробіотиків вважається доцільним з точки зору створення нормоценозу, що сприятиме активації лактобацил у їхній боротьбі з умовно-патогенною флорою. Однак для того щоб переокиспродукуючі лактобацили виробили достатню кількість H_2O_2 , їх концентрація повинна підвищитися до 10^6 КОЕ/мл [3, 4], а досягти такої концентрації під час вагітності дуже важко.

На наш погляд, у випадках хронічного дисбіозу з переважанням умовно-патогенної флори, в тому числі й внутрішньоклітинної, найбільш доцільним слід вважати застосування антибіотиків місцевої дії, активних у відношенні до представників цієї флори і безпечних у відношенні до внутрішньоутробного розвитку плода.

Мета нашого дослідження полягала в оцінці ефективності і безпечності використання вагінальної форми кліндаміцину фосфату (Мілагіну) в лікуванні дисбіозу у вагітних зі звичним невиношуванням.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження були включені 48 жінок зі звичним невиношуванням вагітності інфекційного генезу з наявністю дисбіозу піхви, які знаходилися на лікуванні у відділенні патології вагітності Донецького регіонального центру охорони материнства та дитинства.



Таблиця. Мікрофлора піхви обстежених жінок до та після лікування

Вид мікрофлори	Група дослідження (n = 48)			
	до лікування		після лікування	
	n	%	n	%
<i>Lactobacillus</i> > 10 ⁶ КУО/мл	–	–	5	10,4*
<i>Lactobacillus</i> 10 ³ -10 ⁶ КУО/мл	2	4,2	39	81,3
<i>Lactobacillus</i> < 10 ³ КУО/мл	46	95,8	4	8,3*
<i>Bacteroides</i>	26	54,1	4	8,3*
<i>Peptococcus</i>	15	31,3	6	12,5*
<i>Peptostreptococcus</i>	32	66,7	5	10,4 *
<i>Gardnerella vaginalis</i>	28	58,3	4	8,3*
<i>Mycoplasma genitalis</i>	16	33,3	–	– *
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	30	62,5	3	6,3*
<i>Mobiluncus spp.</i>	12	25	10	20,8
<i>Escherichia coli</i>	15	31,3	13	27,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	29,2	–	– *
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	13	27,1	2	4,2*
<i>Candida albicans</i>	26	54,1	15	31,3

* Різниця з показниками до лікування достовірна при $p < 0,05$.

Вивчення мікробіоценозу піхви проводили бактеріоскопічним і бактеріологічним методами за відомими методиками; оцінювали якісний і кількісний склад мікроорганізмів, їх співвідношення. Дослідження проводили до лікування та через місяць після терапії.

Особливість вагінальних супозиторіїв Мілагін полягає в тому, що основною діючою речовиною в них є кліндаміцин – антибіотик групи лінкозамідів, який пригнічує синтез білків у мікробній клітині шляхом зв'язування їх з рибосомами. Кліндаміцин при місцевому застосуванні чинить бактерицидну дію проти більшості грампозитивних аеробів, грампозитивних і грамнегативних аеробів і анаеробів, а також проти мікроорганізмів, які найчастіше викликають дисбіоз піхви: гарднерел, мікоплазм, бактероїдів, пептострептококів, кластридій тощо. Жінки отримували Мілагін вагінально по 1 супозиторію 1 раз на добу на ніч протягом 6 днів (враховуючи наявність хронічної інфекції).

Результати та їх обговорення

Середній вік пацієнок – $27,6 \pm 3,8$ року. Звичне невиношування вагітності було зареєстровано у всіх жінок, що входили в дослідження, причому два попередні викидні були в анамнезі у 14 (29,2 %) вагітних, 3 викидні – у 16 (33,3%), 4 викидні – у 10 (20,8%), 5 і більше – у 8 (16,7%).

Пологи в анамнезі відмічені у 10 (20,8%) пацієнок, причому ускладнені й патологічні – у 9 з них (90%).

Усі жінки, які входили в дослідження (II і/або III триместр вагітності), отримували комплексне лікування загрози пізнього самоабортів або передчасних пологів.

При вивченні мікробіоценозу вагітних зі звичним невиношуванням виявлено (таблиця), що нормоценозу (*Lactobacillus* > 10⁶ КУО/мл) не було зафіксовано у жодної жінки. Помірний дисбіоз (*Lactobacillus* 10³-10⁶ КУО/мл) спостерігався у 4,2% вагітних; тяжкий дисбіоз (*Lactobacillus* < 10³ КУО/мл) – у 95,8% пацієнок. У всіх обстежених жінок мікрофлора була змішаною з переважаючим анаеробною інфекцією: *Peptostreptococcus* зустрічався у 66,7% пацієнок, *Bacteroides* – у 54,1%, *Peptococcus* – у 31,3%, *G. vaginalis* – у 58,3%, *Mobiluncus spp.* – у 25%, *U. urealyticum* – у 62,5%, а *M. genitalis* – у 33,3% жінок.

У більшості обстежених осіб у вагінальному секреті виявлені представники умовно-патогенної флори: *E. coli* – у 31,3%, *S. epidermidis* – у 29,2%, *S. haemolyticus* – у 27,1%, гриби роду *C. albicans* – у 54,1% пацієнок.

Таким чином, вивчення мікробіоценозу піхви вагітних зі звичним невиношуванням дало можливість довести, що в більшості з них спостерігається тяжкий дисбіоз із переважаючим анаеробних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, а також досить велика кількість грампозитивних аеробних умовно-патогенних збудників і грибів роду *C. albicans*. Саме тому для лікування дисбіотичних розладів у піхві при виборі препарату та його форми ми враховували, по-перше,



ті мікроорганізми, які зустрічалися найчастіше; по-друге, їхню чутливість до протимікробних препаратів; по-третє, токсичність кожного препарату у відношенні до внутрішньоутробного плода; по-четверте, найбільш зручну та ефективну лікарську форму в даному випадку.

Виходячи з викладеного вище, для лікування дисбіозу у вагітних зі звичним невиношуванням нами було обрано препарат у вигляді супозиторіїв для вагінального застосування – Мілагін (кліндаміцин). Курс лікування, враховуючи тривалий, хронічний стан дисбіозу, становив 6 днів – по 1 супозиторію 1 раз на ніч.

Отримані нами результати представлені в таблиці. Як свідчать наведені дані, під впливом призначеної терапії у більшості жінок вдалося досягти позитивного ефекту, і перш за все це стосується впливу на анаеробні збудники. Так, у групі дослідження після застосування Мілагіну частота виявлення *Bacteroides* понизилася в 6,5 разу, *Peptostreptococcus* – у 6,4, *Peptococcus* – у 2,5, *G. vaginalis* – у 7 разів. Щодо внутрішньоклітинних мікроорганізмів, то частота виявлення *U. urealyticum* у пацієнок після лікування становила всього 6,3% (до лікування – 62,5%), тобто знизилася в 10 разів; *M. genitalis*, яка до лікування мала місце у 33,3% жінок, після лікування не виявлена у жодної з них. Отже, кліндаміцин є ефективним щодо *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *G. vaginalis*, *U. urealyticum*.

По відношенню до *Mobiluncus spp.* і *E. coli* отримані результати не мали достовірної різниці між показниками до та після лікування. Що ж до представників умовно-патогенної флори, то в групі дослідження кліндаміцин призвів до ерадикації *S. epidermidis* у всіх 29,2% жінок, які мали його до лікування; частота виявлення *S. haemolyticus* після проведеної терапії відмічена в 6,5 разу рідше, ніж до лікування.

Гриби роду *C. albicans* у жінок висівалися з частотою 54,1% до лікування та 31,3% після лікування, що можна пояснити нечутливістю цього збудника до кліндаміцину. Зазначену тенденцію до зниження частоти виявлення *C. albicans* у вагітних під впливом вищевказаного препарату можна пояснити, на наш погляд, пригніченням умовно-патогенної аеробної та анаеробної мікрофлори і відновленням на цьому фоні власної лактобацилярної мікрофлори, яка відновилася повністю у 10,4% жінок, а у більшості пацієнок (81,3%) перейшла зі стану важкого дисбіозу до стану помірного. На жаль, після проведеного лікування 8,3% осіб залишилися у стані важкого дисбіозу, що можна пояснити, з одного боку, нечутливістю мікрофлори до кліндаміцину, а з іншого – це свідчить про тяжкі порушення не тільки місцевого, але й, можливо, загального імунітету пацієнок і потребує подальшого вивчення.

Висновки

Таким чином, проведені нами дослідження свідчать про наступне:

1. У більшості вагітних зі звичним невиношуванням спостерігається тяжкий дисбіоз із переважанням анаеробних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, а також досить велика кількість грампозитивних аеробних умовно-патогенних збудників і грибів роду *C. albicans*.

2. Вибір схеми і препаратів для лікування обов'язково повинен базуватися на визначенні вагінальної мікрофлори та її чутливості до антимікробних препаратів, при цьому препарат слід обирати з найбільш широким спектром дії.

3. Кліндаміцин виявився ефективним по відношенню до *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *G. vaginalis*, *U. urealyticum*, *M. genitalis*.

4. Враховуючи чутливість до кліндаміцину у *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* та інших представників умовно-патогенної мікрофлори, при дисбіозі змішаної аеробно-анаеробної етіології перевагу у призначенні антимікробних препаратів потрібно надавати кліндаміцину.

5. Вагінальні супозиторії Мілагін виявилися ефективними (91,7%) в лікуванні вагінального дисбіозу у вагітних зі звичним невиношуванням.

Література

1. Чайка В.К., Демина Т.Н. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения. – Севастополь: Вебер, 2001. – 268 с.
2. Чайка В.К., Иотенко Б.А., Демина Т.Н. Алгоритм обследования и реабилитации пациенток с невынашиванием беременности и ассоциированной инфекцией на этапе планирования беременности // Здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 143-148.
3. Антонова О.Л., Говоруха И.Т., Грищенко Л.З., Чайка К.В. Особенности микробиоценоза генитального тракта при беременности / В книге: Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под. ред. В.К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. – С. 11-28.
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб.: Нева-Люкс, 2001. – 364 с.
5. Максимова В.В. Коррекция нарушений микробиоценоза половых путей у женщин, планирующих беременность // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 1. – С. 114-115.
6. Высоцких Т.С. Коррекция дисбиоза влагалища при антибактериальном лечении острого гестационного пиелонефрита // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сентября-2 октября 2008 г. – М., 2008. – С. 46-47.

МІЛАГІН

супозиторії вагінальні
кліндаміцин 100 мг

Milagin

**3 турботою
про здоров'я
жінки**



**Препарат вибору
для лікування
бактеріального вагінозу**



РП МОЗ України № UA\5924\01\01 від 19.02.07
Виробник: СП "СПЕРКО Україна" м.Вінниця вул.600-річчя, 25 тел. (0432) 523049

Министерство здравоохранения Украины
Академия медицинских наук Украины
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации
эндокринных органов и тканей МЗ Украины

III НАЦИОНАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

12-13 ноября 2009 г.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

- Инновационный подход к лечению постменопаузального остеопороза
 - Профилактика и лечение первичного остеопороза
- Диабетическая остеопения: клинические эффекты и перспективы лечения

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

- Клинико-морфологическая характеристика и патоморфоз заболеваний щитовидной железы
 - Тиреотоксикоз: что нового в известной проблеме
 - Гипотиреоз: успехи и проблемы в лечении

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

- Фармакотерапевтические основы эффективной инсулинотерапии
- Гипергликемические пики и гипогликемические долины. Проблемы и пути решения
 - Осложнения сахарного диабета
- Как улучшить прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: новые возможности лечения и профилактики

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- Метаболический синдром: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения
- Артериальная гипертензия и метаболический синдром: целесообразно ли назначение бета-адреноблокаторов?
 - Патогенез эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом
- Современная терапия ожирения: решение эстетических проблем или путь к снижению смертности

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОРАЖЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

- Диагностика и фармакотерапия диабетической нейропатии
- Современные средства для лечения трофических язв у больных сахарным диабетом
 - Диабетическая стопа: неизбежна ли операция? Реалии и перспективы

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТИРЕОДОЛОГИИ

- Клинико-морфологическая характеристика и особенности течения дифференцированных форм рака щитовидной железы
 - Место хирургии в современном лечении больных данной патологией
 - Загадки рака щитовидной железы, споры вокруг ведения больных раком ЩЖ

Научные мероприятия форума проводятся ежедневно с 10:00 до 17:00 в аудиториях Дома кино

Научный форум рассчитан на:

- врачей-эндокринологов, хирургов-эндокринологов, эндокринологов-педиатров, гинекологов, онкологов
- врачей-терапевтов поликлиник, МСЧ, больниц, клиник; семейных врачей
- врачей других специальностей, желающих совершенствоваться в области эндокринологии
- преподавателей медицинских вузов – ассистентов, доцентов, профессоров, заведующих кафедрами
- научных сотрудников, врачей-лаборантов, соискателей, студентов, ординаторов, аспирантов, докторантов.

Место проведения: Дом кино (ул. Саксаганского, 6)

ОТКРЫТИЕ ФОРУМА состоится 12 ноября в 11:00 в Красном зале Дома кино

По организационным вопросам обращайтесь 8(044)200-17-73, 8(067)240-34-93, i.samotuga@advivo.net



Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит. Особенности безопасного и эффективного лечения

Опportunистической инфекцией слизистых, вызванной грибами рода *Candida*, довольно часто страдают условно здоровые люди и еще чаще лица с ослабленным иммунитетом. У женщин наиболее частым инфекционным поражением слизистой вульвы и влагалища является кандидозный вульвовагинит (КВ). Во время беременности распространенность этой инфекции достигает 40-46%, являясь одной из причин развития осложнений беременности. КВ часто диагностируют у женщин с различными эндокринными нарушениями. Приблизительно в 5-25% случаев первичный эпизод КВ у женщин репродуктивного возраста переходит в рецидивирующую форму.

Диагноз рецидивирующего КВ (РКВ) ставят в следующих случаях [1]:

- как минимум четыре доказанных эпизода КВ ежегодно с частичным уменьшением выраженности симптомов между обострениями;
- положительные результаты микроскопии или умеренный/выраженный рост *C. albicans* на среде, подтвержденные как минимум дважды во время эпизодов обострения КВ.

Этиопатогенез

На сегодняшний день подробно изучены природа возбудителя, его взаимоотношения с макроорганизмом, особенности защитной системы организма от кандидозной инфекции, генетические механизмы резистентности различных видов *Candida spp.* к основным антимикотикам, применяющимся в лечении кандидоза. В развитии кандидозной инфекции существуют следующие этапы: адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки, колонизация ее грибами, инвазия и преодоление эпителиального барьера слизистой, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды и гематогенная диссеминация с поражением разных органов и систем (вторичные очаги). Преобладание *C. albicans* на слизистых оболочках связывают с активным прилипанием дрожжевых клеток этого вида к эпителию, которое наиболее интенсивно выражено при температуре 37 °С и рН 7,3. Высокая степень адгезии отмечена и при слабых значениях среды (рН 6,0). При изучении степени адгезивности *Candida* к эпителиальным клеткам слизистых оболочек было доказано, что *C. albicans* среди изучавшихся видов обладает максимальной прилипающей способностью. Умеренной адгезивной активностью обладают *C. tropicalis*, слабой – *C. parapsilosis* (*C. parakrusei*), практически лишены – *C. guilliermondii*, *C. krusei* и *C. pseudotropicalis* [2, 3]. Кроме того, степень

прилипания у отдельных лиц может изменяться в 3-4 раза, а также у одной и той же пациентки при взятии эпителия влагалища в разные сроки. Учитывая тот факт, что штаммы *C. albicans*, выделенные у больных КВ и носителей, существенно не различаются по ряду биохимических характеристик, ученые подтвердили гипотезу о ведущей роли состояния макроорганизма в развитии КВ, а не свойств возбудителя (Кузьмин В.Н., 2003). Триггером развития заболевания является не изменение свойств грибов, а снижение резистентности организма хозяина.

РКВ в большей степени обусловлен определенной совокупностью факторов, нежели только большой вирулентностью штамма или повторным инфицированием, чаще *C. albicans*. Предрасполагающими факторами к рецидивированию КВ являются персистенция *Candida* в организме (обнаруживаемая с помощью ПЦР методов при отрицательном культурологическом исследовании в перерывах между рецидивами), неконтролируемый сахарный диабет (СД), иммуносупрессия, гиперэстрогемия (включая вспомогательные репродуктивные технологии, прием комбинированных оральных контрацептивов, применение местной и системной заместительной терапии эстрогенами у женщин старшей возрастной группы), нарушения нормальной микрофлоры влагалища вследствие использования антибиотиков широкого спектра действия, склонность к аллергии (в частности к аллергическому риниту) [1, 4, 5].

По мнению большинства исследователей, основной причиной хронического рецидивирующего течения заболевания является дефицит компонентов местного иммунитета на уровне слизистой оболочки влагалища (Bingham J., 1999; Fidel PL., 2005; Шабашова Н.В., Фролова Е.В., 2005).

На сегодняшний день доказано, что способность лактобактерий к кислотообразованию имеет первостепенное значение в обеспечении колонизационной резистентности вагинального биотопа (Костава М.Н., 2008). В пубертатный период развития женского организма под влиянием эстрогенов в клетках вагинального эпителия накапливается гликоген и происходит формирование метаплазированного многослойного плоского эпителия. Одновременно повышается число рецепторных участков для адгезии лактобактерий. Увеличивается толщина эпителиального слоя. Лактобактерии становятся доминирующими микроорганизмами во влагалище и в дальнейшем сохраняют это положение на протяжении всего репродуктивного периода, число их может достигать 10⁹ КОЕ/мл. Именно метаболизм лактобактерий способствует стабильному сдвигу рН вагинальной среды в кислую сторону до 3,8-4,5. Кроме того, важнейшими защитными свойствами лактобактерий



являются способность продуцировать лизоцим, перекись водорода и эндобиотики [6]. Таким образом, определяющим фактором состояния вагинального микроценоза является лактофлора, ее концентрация и совокупность свойств.

В результате многочисленных исследований было показано, что хроническое и рецидивирующее течение КВ возможно благодаря глубокому проникновению гриба в клетки многослойного эпителия и образованию фагосом, в которых морфологически не измененные кандиды могут длительное время существовать и даже размножаться, будучи защищенными от воздействия лекарственных препаратов. По мнению некоторых авторов, причиной рецидива кандиди-инфекции может быть снижение чувствительности грибов *Candida* к противогрибковым препаратам [2, 4, 7]. Несмотря на то что в кишечнике обнаруживаются те же штаммы *Candida*, что и в выделениях при КВ, в настоящее время считается, что этот источник не имеет значения в развитии реинфекции.

Клиника

Клинические проявления кандидоза разнообразны и зависят от характера предшествующих заболеваний, стадии патологического процесса, сопутствующей микробной флоры и т.д. (Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., 2008). Кандидоносительство характеризуется отсутствием симптомов заболевания. При бессимптомном течении большинство дрожжеподобных грибов находится в фазе бластоспоры. Клинические проявления заболевания связаны с переходом в гифальную фазу. Острая форма КВ характеризуется ярко выраженной клинической картиной, сопровождающейся обильными или умеренными творожистыми выделениями из влагалища, зудом и жжением в области наружных половых органов, усиливающимися во второй половине дня, во время сна, после водных процедур, полового акта, длительной ходьбы, во время менструации. Данная особенность обусловлена активной ферментативной деятельностью больших масс *Candida* при наличии избытка углеводов в клетках эпителия слизистой оболочки влагалища и моче, что приводит к избыточному образованию уксусной, муравьиной и пировиноградной кислот. Особенно сильный зуд в области вульвы возникает из-за расположения в этом месте большого количества окончаний чувствительных нервов. Также у пациенток наблюдаются эрозии и трещины слизистых оболочек вульвы, влагалища, дерматит перигенитальной области и межягодичных складок. Длительность заболевания острой формой кандидоза не превышает 2 мес. Хронический КВ характеризуется длительностью заболевания более 2 мес, а на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофичности тканей. При РКВ наблюдаются четыре или более обострения заболевания в течение 12 мес. При этом у половины пациенток с РКВ симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 мес после успешного излечения острой формы. При рецидивирующем

кандидозе гениталий наблюдают многоочаговость поражения, вовлечение в процесс уретры (30% случаев), цервикального канала (27-32%), эндометрия (8% среди эндометритов различной этиологии).

Диагностика

Среди лабораторных методов предпочтение отдают культуральной диагностике, которая позволяет определить этиологию заболевания, видовую принадлежность и количество возбудителя. При этом культуральное исследование является методом выбора при контроле эффективности лечения. Параллельно проводят микроскопию мазка, позволяющую оценить сопутствующую грибам микрофлору (облигатные анаэробы или лактобациллы). Наличие РКВ определяет необходимость тщательного сбора анамнеза с установлением возможных причин и сопутствующих заболеваний.

Учитывая то, что в последние годы стали чаще выявлять РКВ, обусловленный не-*albicans Candida spp.*, например штаммами *C. krusei*, первично устойчивыми к флуконазолу *in vitro*, а также *C. glabrata* большинство изолятов которых отличается дозозависимой чувствительностью или резистентны к флуконазолу и итраконазолу, следует проводить специфическое культуральное исследование с определением чувствительности к противогрибковым препаратам. Необходимыми при хроническом и рецидивирующем течении КВ являются расширенный анализ крови, в том числе исследование уровня глюкозы; обследование на хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, гарднереллез; исключение патологии желудочно-кишечного тракта (Горбасенко Н.В., 2006).

Лечение

Общие рекомендации касательно ведения пациенток с РКВ включают:

- применение вагинальных обезболивающих (смягчающих) средств для уменьшения выраженности вульварного дерматита;
- пересмотр контрацепции. Исключение высокодозированных эстрогеновых контрацептивов. Низкодозированные эстрогеновые препараты не предрасполагают к КВ, но при этом могут оказывать негативное влияние при повторных эпизодах этого заболевания;
- возможность использования у таких пациенток в качестве контрацепции медроксипрогестерона ацетата.

При назначении терапии следует особое внимание уделять повышению общей и местной сопротивляемости организма, улучшению барьерной функции слизистой влагалища.

Согласно последним рекомендациям Британской ассоциации сексуального здоровья и ВИЧ (BASHH, 2007) по ведению пациенток с КВ, принципы терапии РКВ включают проведение основного курса лечения системными антимикотиками до наступления клинической ремиссии. После этого сразу же назначают поддерживающую терапию [1]. Рекомендованные режимы для лечения РКВ представлены в таблице 1.



Таблица 1. Рекомендованные режимы для лечения РКВ [1]

Этап терапии	Препарат	Форма выпуска	Доза, режим приема
Основной курс	Флуконазол*	капсулы	150 мг каждые 72 ч три раза
Поддерживающая терапия	Флуконазол*	капсулы	150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес

* Нельзя использовать при беременности/подозрении на беременность и кормлении грудью.

Таблица 2. Поддерживающая терапия РКВ. Альтернативный режим [1]

Препарат	Форма выпуска	Доза, режим введения
Клотримазол	вагинальные свечи	500 мг один раз в неделю
Флуконазол*	капсулы	50 мг ежедневно
Итраконазол*	капсулы	50-100 мг ежедневно
Кетоконазол*	капсулы	100 мг ежедневно

* Нельзя использовать при беременности/подозрении на беременность и кормлении грудью.

При использовании предложенных схем лечения РКВ приблизительно у 90% женщин наступает ремиссия заболевания на срок от 6 мес и у 40% — на год.

Существуют альтернативные режимы лечения РКВ.

Основной этап. Для этого используют топические препараты группы имидазолов, а период их применения может быть увеличен вплоть до 10-14 дней, соответственно уменьшению выраженности симптоматики КВ.

Препараты для поддерживающей терапии представлены в таблице 2.

При назначении альтернативной схемы лечения рецидивирующего КВ необходимо соблюдать определенную осторожность и учитывать следующее:

- существует риск (низкий) развития лекарственно-го гепатита, в частности при использовании итраконазола и кетоконазола;
- данные режимы не лицензированы для лечения РКВ.

Поддерживающую терапию рекомендуется продолжать в течение 6 мес. При этом у 90% женщин во время лечения наступает ремиссия заболевания. На сегодня нет исследований, определяющих оптимальную длительность супрессивной терапии. Если рецидивы после поддерживающей терапии нечасты, каждый эпизод должен быть пролечен отдельно. Если рецидивы повторяются, следует вновь провести курс основной и поддерживающей терапии [1].

Согласно мнению большинства исследователей, осложненное течение КВ, при котором данное заболевание носит хронический рецидивирующий характер, протекающее нередко на фоне СД, патологии щитовидной железы, хронических заболеваний, иммунодефицитных состояний, плохо поддается терапии и требует продления курса лечения препаратами как локального, так и системного действия [2, 5, 8]. Как правило, длительность курса терапии увеличивается вдвое, в частности местная терапия препаратами полиенового ряда (пимафуцин, нистатин), имидазолового ряда (клотримазол, кетоконазол, омоконазол, бутконазол и др.) проводится в течение 14 сут и более. Преимуществом местных антимикотических препаратов является то, что они практически не всасываются и поэтому считаются более безопасными, создают высокую концентрацию препарата

на слизистой оболочке, обеспечивают быстрое уменьшение клинических симптомов. В то же время для местной терапии характерны следующие недостатки:

- неравномерное распределение препарата по поверхности слизистой оболочки, что создает условия для сохранения резервуаров инфекции и рецидивирования;
- отсутствие системного воздействия и полной элиминации кандидозной инфекции в других резервуарах (кишечнике, ротовой полости), что также обуславливает возможность хронизации и рецидивирования инфекции;
- неудобство использования, что снижает качество жизни пациенток, и как следствие — комплаенс проводимой терапии.

В противоположность препаратам для местного лечения КВ системные антимикотики обладают способностью проникать во многие органы и ткани, а следовательно, воздействовать на возбудителя в любой локализации. Важным преимуществом системных антифунгальных препаратов является также удобство применения по сравнению с местными вагинальными формами (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 2006).

Одним из наиболее частых эндокринных заболеваний, на фоне которого развивается РКВ, является СД, сопровождающийся гиперкалиемией, нарушением обмена веществ, снижением функции гранулоцитов, гликолизом различных белков, тканевой гипоксией, расстройством системы гемостаза, иммунными нарушениями и как следствие — макро- и микрососудистыми осложнениями. Кроме того что РКВ чаще встречается среди пациенток, страдающих СД, именно у них он более тяжело поддается терапии, что объясняется более широким распространением у данной категории больных других штаммов *Candida*, таких как *C. glabrata* и др. В то же время в большинстве случаев возбудителем РКВ являются дрожжеподобные грибы *C. albicans*. Учитывая особенности метаболизма *Candida spp.* и предрасполагающие к рецидивированию патологические изменения обмена веществ на фоне гипергликемии у пациенток с СД при КВ, в первую очередь должен быть оптимизирован гликемический контроль, что предполагает подбор адекватных доз и режимов введения инсулина и сахароснижающих препаратов [1].



Назначение эрадикационной антимикотической терапии у больных СД имеет некоторые особенности (Бурова С.А., 2006):

- при нарушении обменных процессов, осложнениях СД и наличии многочисленных сопутствующих заболеваний у большинства больных, особенно у лиц пожилого возраста, предпочтителен толерантный противогрибковый препарат, высокоэффективный и без токсических побочных действий;
- при длительном хроническом течении заболевания и, как правило, вялотекущем процессе требуется применять продолжительную схему лечения в адекватных разовых и курсовых дозах;
- после проведения основного курса лечения пациентка должна оставаться на диспансерном учете, при этом не исключаются профилактические курсы лечения системными и местными антимикотиками.

В многочисленных научных исследованиях и в практике доказано, что для лечения микозов у описанной категории больных оптимальным является системный противогрибковый препарат, современный триазол — флуконазол (Бурова С.А., 1988; Sobel J.D. et al., 2000).

Согласно последним рекомендациям BASHH (2007), при лечении КВ на фоне СД в случае выделения *C. albicans* следует применять флуконазол однократно в дозе 150 мг, что позволяет достичь таких же результатов, как и у женщин без СД. При выделении *C. glabrata* назначают борную кислоту в дозе 600 мг в виде вагинальных свечей один раз в сутки в течение 14 дней, что показывает такую же эффективность, как прием флуконазола в дозе 150 мг однократно.

Препарат Дифлазон (флуконазол) оказывает выраженное фунгистатическое действие, ингибируя активность ферментов грибов, зависящих от цитохрома P₄₅₀. Дифлазон блокирует превращение ланостерола клеток грибов в мембранный липид — эргостерол, увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию. Он избирательно воздействует только на клетку гриба и в отличие от других антимикотических средств (в частности итраконазола) не влияет на метаболизм гормонов.

Проведенные исследования у больных СД показали, что именно флуконазол резко уменьшает продукцию фосфолипазы грибами *C. albicans*, тем самым снижая адгезивную способность этих инфектантов (Willis A.M. et al, 2001). Дифлазон является метаболически стабильным, водорастворимым, низколипфильным бистриазолом с доказанной хорошей переносимостью и низким уровнем побочных эффектов, что особенно существенно для пациентов с сопутствующей эндокринной патологией. При этом препарат характеризуется широким спектром антифунгальной активности. Всасывание Дифлазона не зависит от pH желудка и приема пищи. Отличие флуконазола от других антимикотиков заключается в том, что препарат выводится через почки преимущественно в неизменном виде (69-90%) и только около 4% — с мочой как метаболит. Биодоступность Дифлазона достигает 94%.

После приема внутрь капсулы Дифлазона (150 мг) максимальная концентрация в плазме создается через

2 ч и равна 2,44-3,58 мг/л (Houang E., 1990 г.). Период полувыведения препарата составляет около 30 ч. В отличие от других противогрибковых препаратов группы азолов для флуконазола характерна низкая степень связывания с протеинами плазмы крови (около 11%), поэтому его основное количество находится в свободном виде. Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма, в ткани репродуктивной системы в количестве, сопоставимом с его содержанием в сыворотке крови. Его концентрация в плазме крови и репродуктивной системе даже через 50 ч после приема превышает минимальную ингибирующую концентрацию для патогенных дрожжевых грибов. Таким образом, Дифлазон достигает достаточных концентраций для лечения не только системных грибковых инфекций, но и КВ. По мнению А.Л. Тихомирова, С.И. Сарсания (2008), все вышеперечисленные свойства Дифлазона делают его препаратом выбора для лечения острого и/или хронического РКВ и профилактики развития кандидоза у пациенток высокого риска. Возможность длительного применения флуконазола была неоднократно с успехом доказана при лечении РКВ у пациенток с СД [7-11]. В настоящее время Дифлазон — один из наиболее эффективных препаратов для лечения орофарингеального, эзофагального и вагинального кандидозов, особенно у пациенток на фоне патологии эндокринной, иммунной системы, онкологических заболеваний.

Кроме того, наряду с адекватной сахароснижающей терапией, в комплексном лечении таких пациенток целесообразно использование общеукрепляющих и витаминных препаратов, средств, улучшающих трофику и микроциркуляцию в тканях, гепатопротекторов.

Литература

1. United Kingdom National Guideline on the Management of Vulvovaginal Candidiasis, 2007. Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV. <http://www.bashh.org/documents/1798>.
2. Курдина М.И. Вульвовагинальный кандидоз. — М., 2005.
3. Genital yeast infection, candidosis. Centers for Disease Control and Prevention, 2006.
4. Eschenbach D.A. Chronic Vulvovaginal Candidiasis // N Engl J. Med. 2004; 351: 911-7.
5. Spasek J., Buchta V., Jilek P. et al. Gestagens in the management of recurrent vulvovaginal candidiasis. 3rd Trends in Medical Mycology. Turin, 2007.
6. Костава М.Н. Микробиоценоз влагалища и состояние эпителия шейки матки // Consilium medicum. — 2008. — Т. 10, № 6.
7. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Патогенетическая терапия кандидозного вульвовагинита // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10, № 6.
8. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз — современные пути решения проблемы // Трудный пациент. — 2006. — № 9.
9. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: возможности терапии // Consilium Medicum. — 2007 — Т. 9, №3.
10. J. Mashburn. Etiology, Diagnosis, and Management of Vaginitis: Vulvovaginal Candidiasis // J. Midwifery Womens Health. 2006; 51(6): 423-430.
11. Бурова С.А. Системный и локализованный кандидоз у больных сахарным диабетом // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 17.

Мария Арефьева

Дифлазон

флуконазол
капсулы 50,100,150 мг



Для меня

**Препарат первого
выбора для больных с
вагинальным
кандидозом**

**Терапия выбора для
лечения всех
кандидозных
инфекций**



Передчасні пологи і передчасний розрив плодових оболонок — питання діагностики і ведення недоношеної вагітності

В.І. Пирогова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри; С.О. Шурпак

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології

ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

У сучасній перинатології проблема допологового вилиття навколоплідних вод і передчасних пологів посідає одне з провідних місць [2, 5, 10]. Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) зустрічається у 2,7-17% вагітностей, при цьому до 30-56% випадків передчасних пологів супроводжується допологовим вилиттям навколоплідних вод [3, 15]. Навколоплідні води відіграють важливу роль не тільки у біомеханіці пологів, вони мають велике фізіологічне значення для стану плода, оскільки створюють умови для його вільного розвитку і руху, а також захищають організм, що росте, від несприятливих впливів [4].

Мимовільний передчасний початок пологової діяльності і передчасне вилиття навколоплідних вод традиційно об'єднуються в поняття спонтанних передчасних пологів і характеризуються схожими чинниками ризику. Вилиття навколоплідних вод вважається передчасним, якщо відбувається на строках вагітності менше 37 тиж, не менше ніж за годину до початку перейм. Причина розриву плодових оболонок у більшості випадків залишається нез'ясованою, проте основною передумовою вважаються безсимптомні запальні процеси статевих органів [3, 8, 17, 21].

Не дивлячись на вдосконалення знань щодо чинників ризику і механізмів передчасних пологів, незважаючи на сучасні превентивні заходи, частота народження недоношених дітей неухильно зростає і є основною причиною перинатальної захворюваності та смертності в економічно розвинених країнах [10]. Так, у США їхня частка становить близько 12-13% пологів; у Європі — 5-9% [6]. Передчасні пологи у 65-75% випадків настають самовільно — внаслідок передчасного вилиття навколоплідних вод (25-30%) або передчасного початку пологової діяльності при цілих плодових оболонках (40-45%). Третина випадків (25-35%) передчасних пологів припадає на ситуації, коли медичні показання з боку матері або плода вимагають дострокового розродження на строках вагітності до 37 тиж [2, 18].

Майже 5% недоношених дітей народжуються до 28 тиж вагітності (глибока недоношеність), близько 15% — на 28-31-му тижні (тяжка недоношеність), приблизно 2% — на 32-33-му тижні (недоношеність

середнього ступеня) і 60-70% — на 34-36-му тижні вагітності (близько до строку) [5]. Підвищення частоти передчасних пологів, що останніми роками спостерігається в розвинених країнах, частково пояснюється, по-перше, тим, що все частіше виникає необхідність дострокового розродження за медичними показаннями [2, 15], а по-друге — широким упровадженням допоміжних репродуктивних технологій, пов'язаних із підвищеним ризиком невиношування вагітності, особливо багатоплідної [13].

Патогенез передчасних пологів до кінця не вивчено, проте відомо, що вони настають унаслідок патологічних процесів або ідіопатичної ранньої активації пологової діяльності. У теперішній час механізм початку пологів пояснюється різними теоріями: зниженням рівня прогестерону; окситоцинової стимуляції та децидуальної активації [7, 19, 20].

Згідно з теорією зниження рівня прогестерону, з наближенням пологів підвищується чутливість наднирників плода до адренкортикотропного гормону, наслідком чого є посилення секреції кортизолу. Кортизол плода активує плацентарну 17-гидроксилазу, що в свою чергу сприяє зниженню швидкості синтезу прогестерону і посиленій продукції естрогенів. Зміна співвідношення естрогенів і прогестерону стимулює синтез простагландинів, запускаючи каскад подій, і як наслідок, призводить до початку пологів [20].

Давно відомо, що багатоплідна вагітність пов'язана з підвищеним ризиком передчасних пологів. Так, від багатоплідних вагітностей народжується близько 2-3% всіх дітей, при цьому серед недоношених частка близнят сягає 15-20% [18]. За наявності двох плодів передчасними пологами закінчуються 60% вагітностей, а при більшій кількості — майже всі вагітності. При цьому приблизно у 40% випадків спостерігається початок пологової діяльності або вилиття навколоплідних вод на строках вагітності менше 37 тиж, а в решті випадків проводиться дострокове розродження за медичними показаннями. До спонтанних передчасних пологів при багатоплідних вагітностях призводять або перерозтягнення матки, що обумовлює підвищення її скоротливої здатності, або передчасний розрив плодових оболонок.



Ймовірно, багатоводдя або маловоддя також можуть слугувати причиною передчасного вилиття навколоплідних вод або передчасного початку пологової діяльності [2, 15].

Частота передчасних пологів, пов'язаних з ПРПО, підвищується після конізації або електроексцизії шийки матки, що проводяться з приводу передракових захворювань, а також при вадах розвитку матки [14].

Низкою досліджень останніми роками доведено, що у жінок, на перебіг вагітності яких впливала несприятлива психологічна або соціальна обстановка, частота передчасних пологів підвищується не менше ніж у два рази навіть після стандартизації за іншими соціально-демографічними, медичними і поведінковими чинниками ризику [22].

Згідно з даними чисельних мікробіологічних досліджень, 25-40% передчасних пологів обумовлено внутрішньоматковою інфекцією [5, 8, 21]. Чимало авторів вважають, що інфекція зумовлює передчасні пологи шляхом активації неспецифічного імунітету. Ендотоксини мікроорганізмів і прозапальні цитокіни стимулюють вироблення простагландинів та інших медіаторів запалення, а також ферментів, що руйнують міжклітинну речовину. Руйнування міжклітинної речовини плодових оболонок призводить до передчасного вилиття навколоплідних вод, а простагландини, у свою чергу, підвищують скоротливу здатність матки. Дані, отримані на основі гістологічного дослідження плодових оболонок свідчать, що чим менший строк вагітності, на якому відбуваються передчасні пологи, тим частіше виявляється внутрішньоматкова інфекція. Гістологічно підтверджений хоріоамніоніт можна виявити майже при всіх пологах на 21-24-му тижні вагітності і лише у 10% – на 35-36 тижні. *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma urealyticum* та інші мікроорганізми, що ідентифікуються в матці до розриву плодових оболонок, зазвичай характеризуються низькою вірулентністю, що може пояснювати хронічний, часто безсимптомний перебіг внутрішньоматкової інфекції. Внутрішньоматкова інфекція може обмежуватися децидуальною оболонкою, а може розповсюджуватися на простір між амніоном і хоріоном і сягати амніотичної порожнини та плода. У нормі амніотична рідина стерильна, проте значення виявлення мікроорганізмів у плодових оболонках залишається нез'ясованим. Дані, отримані за допомогою сучасних інформативних методик, дали можливість виявити присутність мікроорганізмів у плодових оболонках у 70% вагітних, розроджених шляхом планового кесарева розтину при доношеній вагітності. Це дозволяє припустити, що лише наявності бактерій у плодових оболонках замало, щоб викликати запалення і передчасні пологи.

Незважаючи на те що основним чинником допологового вилиття навколоплідних вод вважається інфікування, питання етіології та патогенезу передчасного

розриву плодових оболонок залишаються недостатньо вивченими [17]. Для того, щоб чіткіше визначити механізми, за допомогою яких різні чинники провокують ПРПО і передчасні пологи, необхідні додаткові дослідження.

Своєчасна достовірна діагностика допологового вилиття навколоплідних вод є особливо важливою. ПРПО істотно впливає на результат і тактику ведення вагітності [2, 3, 5, 21]. У літературі немає єдиної думки щодо тактики ведення вагітності при ПРПО у разі відсутності пологової діяльності та вагітності менше 36 тиж. Головна мета очікувальної тактики при ПРПО до 36 тиж – зниження частоти синдрому дихальних розладів, що є основною причиною загибелі недоношених дітей. Доводиться вибирати між народженням недоношеної дитини в результаті індукції передчасних пологів і ризиком розвитку інфекції внаслідок пролонгації вагітності на фоні ПРПО.

Спонтанна пологова діяльність (без спроб індукції) за умов доношеної вагітності розвивається у 70% жінок протягом перших 24 год від моменту констатації розриву плодових оболонок, а у 90% – у перші 48 год. Ймовірність самостійного розвитку пологової діяльності при ПРПО та передчасних пологах залежить від строку гестації – чим менший строк, тим довший латентний період. Так, у межах 24 год при очікуваній масі плода 500-1000 г спонтанні пологи починаються лише у 25% жінок.

Помилкова діагностика передчасного розриву плодового міхура підвищує ризик ятрогенних ускладнень [3, 17].

Натепер у практиці використовуються декілька способів визначення наявності амніотичної рідини в піхві. Шийку матки і піхву оглядають в дзеркалах (перед оглядом вагітна повинна 20-30 хв полежати на спині). Спочатку оглядають задне склепіння піхви. Якщо підтікання навколоплідних вод немає, жінці слід натужитися або покашляти. При наявному розриві плодових оболонок у момент, коли породілля кашляє або тужиться, із зовнішнього вічка витікають навколоплідні води [2, 3].

У разі сумніву щодо ПРПО та для диференційної діагностики навколоплідних вод із сечею, підвищеною секрецією вагінальних і цервікальних залоз, рекомендується застосування низки діагностичних клінічних та лабораторних методів (ультрасонографії, визначення рН піхвового вмісту, тесту «папороті», цитологічного дослідження вагінального вмісту, тесту Зейванга, нітразинового тесту тощо) [3, 17].

Метод визначення рН за допомогою тест-смужок ґрунтується на визначеній кислотності певних біологічних рідин: навколоплідні води мають лужну реакцію (рН 7-7,5), а вагінальні виділення в нормі – кислу (рН 4-4,5). Виділення з піхви беруть стерильним ватним тампоном і наносять на тест-смужку, забарвлення якої в синьо-зелений (рН 6,5) або синій (рН 7) колір



свідчить про наявність в досліджуваному матеріалі навколоплідних вод. Однак хибнопозитивні результати можливі за наявності в досліджуваному матеріалі крові, сечі, сперми або антисептиків.

Для проведення нітразинового тесту декілька краплин рідини, взятої з піхви, наносять на смужку нітразинового паперу. За наявності амніотичної рідини папір забарвлюється у темно-синій колір.

Під тестом «папороті» розуміють феномен утворення візерунка листка папороті (арборизації). Ватним тампоном забирають матеріал з ділянки зовнішнього вічка цервікального каналу, тонким шаром наносять на чисте предметне скло, препарат висушують на повітрі протягом 5-7 хв з наступним переглядом у світлооптичному мікроскопі при малому збільшенні. Виявлення кристалізації у вигляді листка папороті або деревовидної структури є підтвердженням наявності навколоплідних вод. Листок папороті, що утворюється при арборизації амніотичної рідини, має більше розгалужень, ніж при арборизації цервікального слизу. Для уникнення хибнонегативного результату вивчають під мікроскопом всю площу мазка. Виявлення феномена папороті хоча би на одній ділянці свідчить про позитивний результат. Хибнопозитивні результати виникають при дотику до препарату пальцем або попаданні на скло фізіологічного розчину.

Цитологічний тест ґрунтується на виявленні елементів навколоплідних вод (луски епідермісу плода і крапельок жиру) у мазку з піхви.

Для дослідження піхвового вмісту за методикою Л.С. Зейванг на предметне скло наносять 1-2 краплини піхвового вмісту і додають одну-дві краплини 1% водного розчину еозину з наступним переглядом у світлооптичному мікроскопі при малому збільшенні. При вилитті навколоплідних вод у досліджуваній рідині серед яскраво-рожевих епітеліальних клітин піхви та еритроцитів спостерігається скупчення незафарбованих без'ядерних клітин епідермісу плода, які не забарвлюються через те, що вкриті першородною змазкою.

Ультрасонографія при підозрі на ПРПО має включати ретельну оцінку об'єму амніотичної рідини, оскільки при достатній її кількості діагноз передчасного розриву плодових оболонок є сумнівним. У той же час відсутність попередніх даних щодо наявності багатоводдя чи маловоддя може призвести до діагностичних помилок, що вимагає спостереження у динаміці [16].

За умов збільшення тривалості безводного періоду точність діагностики вилиття вод навіть при застосуванні декількох тестів знижується. У той же час звернення пацієнток щодо обстеження часто відтерміновано від моменту вилиття або підозри на вилиття вод не годинами, а добами. Частота хибнопозитивних та хибнонегативних результатів описаних методик при діагностиці ПРПО, вимушена госпіталізація, психологічний

дискомфорт вагітних і персоналу, матеріальні затрати, необґрунтована медикаментозна терапія вимагають застосування сучасних інноваційних методів для діагностики ПРПО та загрози розвитку передчасних пологів [1].

Серед сучасних методів виявлення навколоплідних вод у вагінальних виділеннях заслуговує на особливу увагу тест Actim PROM (Medix Biochemica, Фінляндія), ексклюзивним дистриб'ютором якого є добре відоме в Україні ТОВ «Фармаско». Принцип дії тест-смужки Actim PROM базується на виявленні протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ПЗІФР-1) [11]. Концентрація ПЗІФР-1 у навколоплідних водах у 100-1000 разів вища, ніж у сироватці крові вагітної. У виділеннях із піхви в нормі цей білок відсутній і з'являється там у разі потрапляння амніотичної рідини.

Метою дослідження, проведеного в умовах Львівського клінічного обласного перинатального центру, була оцінка ефективності, специфічності і чутливості тест-системи Actim PROM у вагітних на строках гестації 25-36 тиж із підозрою на ПРПО.

У пацієнток, що ввійшли в дослідження, основною скаргою була наявність надмірної кількості виділень з піхви з терміном давності від 5 год до 3 діб (72 год), в середньому $37,9 \pm 18,8$ год. При госпіталізації пологова діяльність була відсутня у всіх жінок, клінічно при огляді родових шляхів у дзеркалах підтікання навколоплідних вод не візуалізувалось у 80% випадків. У 15% пацієнток були незначні кров'янисто-слизові виділення з піхви. У 25% жінок діагностовано кандидозний кольпіт.

Оразу після госпіталізації пацієнткам проводили УЗ-обстеження, при первинному огляді родових шляхів у дзеркалах – забір матеріалу для цитологічного тесту, тесту «папороті», нітразинового тесту, тесту Зейванг, бактеріоскопічного дослідження вагінальних виділень та визначення рН піхвових виділень за допомогою тест-смужки.

У всіх випадках проводили дослідження вагінальних виділень тест-системою Actim PROM. У вагітних, у яких візуально спостерігалось підтікання навколоплідних вод, застосування тесту Actim PROM дало стовідсотковий позитивний результат. У той же час за даними арборизації (тест «папороті») та цитологічного тесту в одному випадку був отриманий сумнівний результат.

Більший розкид даних щодо верифікації ПРПО виявлено у вагітних з підозрою на підтікання вод, скарги яких на надмірні виділення з'явилися понад добу тому. Заслуговує на увагу розбіжність результатів тестів, що рутинно використовуються у клініці, з результатами, отриманими при дослідженні тест-системою Actim PROM та наступним клінічним перебігом і наслідками вагітності (таблиця).

Варто відмітити, що на достовірність результатів тесту Actim PROM не впливала наявність помірних кров'янистих виділень із родових шляхів та кандидозного кольпіту.



Таблиця. Порівняльна таблиця чутливості та специфічності методів діагностики ПРПО

Діагностичні тести	Результат тестів			
	Наявність клінічної візуалізації вод, %		Підозра на ПРПО, %	
	ПРПО підтверджено	ПРПО не виявлено	ПРПО підтверджено	ПРПО не виявлено
Actim PROM	100	–	100	–
УЗД	100	–	87,5	12,5
Цитологічний тест	75	25	62,5	37,5
Нітразиновий тест	100	–	50	50
Тест Зейванг	100	–	87,5	12,5
pH виділень $\geq 6,5$	100	–	75	25
Тест «папороті»	75	25	37,5	62,5

Майже у третини вагітних (27,2%), яких було госпіталізовано з підозрою на ПРПО, діагноз не підтвердився. Пацієнтки, у яких тест Actim PROM виявився негативним, з прогресуючою вагітністю були виписані додому.

Проведені дослідження свідчать, що тест Actim PROM є швидким, зручним у використанні, чутливим і специфічним методом. Це дає можливість провести достовірну діагностику передчасного розриву плодових оболонок та уникнути хибнопозитивних чи хибнонегативних результатів рутинних тестів.

Достовірне встановлення або заперечення ПРПО за допомогою швидкого, високочутливого та легкого у використанні тесту дає можливість вчасно діагностувати патологію, обрати оптимальну акушерську тактику та зменшити акушерську агресію, що в свою чергу сприяє зменшенню ускладнень пологів, післяпологового та неонатального періодів.

Повертаючись до проблеми діагностики передчасних пологів, необхідно зазначити, що сьогодні в пологових стаціонарах України зосереджується значна кількість вагітних, у яких діагноз загрози передчасних пологів встановлюють на основі їх суб'єктивних скарг, наявності підвищеного тонуусу матки при відсутності структурних змін шийки матки. Медикаментозна терапія вагітних із застосуванням токолітиків, спазмолітиків, гестагенів переходить розумні межі, а частота передчасних пологів, однак, не має тенденції до зниження.

Доведено, що за тонуусом матки не можна з упевненістю робити висновок щодо ризику передчасних пологів при одноплідній вагітності, оскільки в нормі він значно різниться [2, 12]. Незадовго до передчасних пологів пацієнтки зазвичай пред'являють скарги на перейми, вилиття навколоплідних вод, кров'яністі виділення з піхви. Якщо останні можна розпізнати просто, то діагностика загрози передчасної пологової діяльності пов'язана з певними труднощами – оскільки симптоми, що нагадують передвісників передчасних пологів, часто зустрічаються при нормальному перебігу вагітності. Достовірною ознакою загрози

передчасних пологів вважається структурний стан (довжина) шийки матки, визначення якої при УЗ-дослідженні сприяє виявленню вагітних зі значним ризиком передчасних пологів [16]. За даними деяких дослідників, якщо довжина шийки матки перевищує 30 мм, вірогідність пологів протягом найближчого тижня становить близько 1%. На підставі цього автори рекомендують утримуватися від лікування, спрямованого на збереження вагітності і проводити амбулаторне спостереження [16].

Вивчення біологічних маркерів сприяє кращому розумінню патологічних механізмів, що призводять до спонтанних передчасних пологів, проте клінічне значення більшості з них невелике [9]. За концентрацією деяких речовин в біологічних рідинах можна передбачити передчасні пологи лише за 24 год до початку, що виключає можливість їхньої профілактики. Інші ж речовини слугують маркерами передчасних пологів на пізніх строках вагітності, при яких захворюваність серед новонароджених відносно низька.

У даній ситуації необхідно звернути увагу на появу тесту для діагностики загрози передчасних пологів – Actim Partus (постачальник ТОВ «Фармаско»). Тест Actim Partus ґрунтується на визначенні фосфорильованого ПЗІФР-1 в цервікальному слизі. Фосфорильований ПЗІФР-1 продукується децидуальними клітинами і вивільняється при наближенні пологів. Найнижча концентрація його виявлення за допомогою тесту Actim Partus становить 10 мкг/л. За даними літератури, при концентрації фосфорильованого ПЗІФР-1 в цервікальному слизі менше за 10 мкг/л (тест негативний) у 94% вагітних немає загрози розвитку передчасних пологів протягом двох тижнів після обстеження. Це дає змогу змінити алгоритм спостереження, уникнути госпіталізації та медикаментозної терапії [11].

Нами було проведено дослідження специфічності і чутливості тест-системи Actim Partus на обмеженому контингенті – 15 вагітних, госпіталізованих з приводу загрози передчасних пологів у пологовий стаціонар на 32-34-му тижні гестації зі скаргами на біль внизу живота, періодичним підвищеним тонуусом матки.



Тест Actim Partus був позитивним у 11 (73,3%) жінок, яким призначали терапію для пролонгації вагітності. З них у 4 (36,4%) – передчасні пологи розвинулися протягом доби, незважаючи на проведення гострого токолізу; у 3 (27,3%) – вагітність була пролонгована на 3-4 доби, що дало змогу провести профілактику респіраторного дистрес-синдрому новонароджених, у 4 (36,4%) – вагітність вдалося подовжити до 36 тиж.

Тест Actim Partus виявився негативним у 26,7% обстежених пацієнток. Тому терапії, спрямованої на збереження вагітності, їм не призначали. Вагітність у цих жінок завершилася пологамі у належний строк.

Проведене дослідження свідчить про високу чутливість та специфічність тесту Actim Partus, який дає можливість визначити ризик розвитку пологової діяльності при загрозі передчасних пологів. Це дозволяє рекомендувати його застосування при призначенні терапії, спрямованої на збереження вагітності після 22 тиж для зниження частоти випадків лікування «про всяк випадок».

Таким чином, своєчасне виявлення ознак загрози передчасних пологів та діагностики ПРПО дає змогу створити додаткові можливості для поліпшення акушерських і перинатальних наслідків. Обидва тести – Actim Partus та Actim PROM – підвищують діагностичну точність, допомагають уникнути як гіпердіагностики, так і хибнонегативних результатів обстеження. Простота виконання, швидкість, висока чутливість і специфічність дозволяють рекомендувати їх для застосування в умовах амбулаторій сімейного лікаря, жіночих консультацій, родопомічних закладів для оптимізації ведення вагітних груп ризику невиношування вагітності.

Література

1. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов: Т. 1 – М.: МедЭкспертПресс, Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – 448 с.
2. Кулаков, Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. – М.: Медицина, 2002. – 176 с.
3. Максимович О.И., Протопопова И.В., Ильин В.П. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 3 (49). – С. 207-212.
4. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2000. – 304 с.
6. Ananth C.V., Joseph K.S., Oyelese Y., Demissie K., Vintzileos A.M. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000 // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 105. – P. 1084-1091.

7. Fonseca E.B., Celik E., Parra M., Singh M., Nicolaides K.H.; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – V. 357. – P. 462-469.

8. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – V. 342. – P. 1500-1507.

9. Goldenberg R.L., Goepfert A.R., Ramsey P.S. Biochemical markers for the prediction of preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 192. – P. 36-46.

10. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Preterm Birth I. Epidemiology and causes of preterm birth // *Lancet.* – 2008. – V. 371. – P. 75-84.

11. Elizur S.E. et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: evaluation of a bedside test // *Am. J. Perinatol.* – 2005. – V. 22. – P. 305-309.

12. Iams J.D., Newman R.B., Thom E.A. et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – V. 346. – P. 250-255.

13. Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W., Croughan M.S. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – V. 103. – P. 551-563.

14. Jakobsson M., Gissler M., Sainio S., Paavonen J., Tapper A.M. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – V. 109. – P. 309-313.

15. Krupa F.G., Faltin D., Cecatti J.G., Surita F.G., Souza J.P. Predictors of preterm birth // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2006. – V. 94. – P. 5-11.

16. Leitich H., Brumbauer M., Kaider A. et al. Cervical length and dilation of the internal os as detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – V. 181. – P. 1465-1472.

17. Mercer B.M., Goldenberg R.L., Meis P.J. et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – V. 183. – P. 738-745.

18. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J. et al. The preterm parturition syndrome // *B.J.O.G.* – 2006. – V. 113. – P. 17-42.

19. Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M., Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 10. – P. 273-279.

20. Sfakianaki A.K., Norwitz E.R. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2006. – V. 19. – P. 763-772.

21. Slattery M.M., Morrison J.J. Preterm delivery // *Lancet.* – 2002. – V. 360. – P. 1489-1497.

22. Smith L.K., Draper E.S., Manktelow B.N., Dorling J.S., Field D.J. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2007. – V. 92. – P. 11-14.

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

actim™ PROM & PARTUS



actim™ PROM

ШВИДКИЙ ТЕСТ
для виявлення навколоплідних вод
у вагінальних виділеннях.*

actim™ PARTUS

ШВИДКИЙ ТЕСТ
для визначення готовності шийки
матки до пологів.**

Якість моніторингу вагітності

- ✓ Прогнозування ризику передчасних пологів
- ✓ Виявлення мікророзривів плодових оболонок
- ✓ Визначення тактики ведення вагітної жінки
- ✓ Покращання показників народжуваності
- ✓ Збереження здоров'я майбутнього покоління



* визначення протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ПЗІФР-1).

** визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ФПЗІФР-1).

www.pharmasco.com

тести
гінекологічної
групи

тести
для визначення
інфекційних
захворювань

тести
для визначення
наркотичних
речовин

тести
для
визначення
кардіомаркерів

тести
для
визначення
онкомаркерів

тести
для
визначення
ЗПСШ

біохімія
сечі

аналітична система
Turbox plus
для визначення
білків



Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 8850/2009 від 11.08.09

ТОВ "ФАРМАСКО"
тел.: (+38 044) 537 08 04
e-mail: contact@pharmasco.com
www.pharmasco.com

Консультируют S. Shambhu, M. Pappas, отделение акушерства и гинекологии королевской больницы г. Халла (Великобритания)



Какие исследования необходимы при миграции внутриматочного контрацептива?

“ Левоноргестрелвысвобождающая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) Мирена лицензирована к применению в Великобритании с 1995 г. В настоящее время с целью контрацепции ее используют около 1% женщин в возрасте 16-49 лет. Мирена также показана при идиопатических меноррагиях и назначается женщинам, не требующим контрацепции. Редким, но возможным серьезным осложнением использования внутриматочных спиралей или систем (ВМС) является перфорация матки. Пациенток следует информировать о том, что частота перфорации матки составляет менее одного случая на 1000 женщин, использующих либо медьсодержащую внутриматочную спираль (МС-ВМС), либо ЛНГ-ВМС. Согласно результатам крупного обсервационного когортного исследования, частота перфорации матки у пациенток, применяющих ЛНГ-ВМС Мирена, составила около 0,9 случая на 1000 установленных контрацептивов.

В представленном клиническом случае ЛНГ-ВМС была обнаружена интраперитонеально через четыре года после установления и перфорации матки, несмотря на проведенную вагинальную гистерэктомию и неоднократные госпитализации.

Клинический случай

Женщина 33 лет, с нижним парапарезом, длительное время страдающая меноррагиями, дисменореей, с жалобами на слабость, в 2002 г. была госпитализирована. До этого времени она проходила лечение по поводу анемии и хронической усталости. Кроме того, страдала дисменореей, проявления которой усилились после стерилизации, проведенной в 1996 г. Развилась анемия. Была диагностирована язва двенадцатиперстной кишки. Показатели цитологического исследования шейки матки находились в норме. В 1997 г. пациентка проходила лапароскопическое исследование по поводу тазовой боли для исключения эндометриоза, перенесла аппендэктомию. В 2002 г. с целью лечения меноррагии ей была проведена микроволновая эндометриальная абляция. Впоследствии с помощью УЗИ выявили неравномерный эндометрий. В 2003 г. пациентке была назначена гистероскопия под общей анестезией, которую из-за затруднения продвижения гистероскопа через эндо-

цервикальный канал не удалось выполнить. Во время проведенной гистероскопии год спустя были выявлены внутриматочные синехии, и под общей анестезией женщине установили ЛНГ-ВМС Мирена. Через месяц она была госпитализирована по поводу боли в верхнем квадранте живота и кровотечения неясной этиологии. Проведенное УЗИ показало, что размеры матки находились в пределах нормы, но при этом в ее полости отсутствовала ЛНГ-ВМС. Было предположено, что произошла экспульсия контрацептива. В сентябре 2005 г. пациентке выполнили вагинальную гистерэктомию.

В январе 2007 г. больная снова поступила в стационар с болью в правом верхнем квадранте живота. При проведении рентгенографии грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и анализов крови патологических изменений не обнаружили. По результатам гистероскопии была диагностирована язва кардиального отдела желудка.

Через год женщина снова была госпитализирована с болью в области таза. При проведении рентгенологического исследования органов брюшной полости обнаружили «выпавшую» ЛНГ-ВМС (рис. 1), местоположение которой было уточнено при выполнении компьютерной томографии. ЛНГ-ВМС находилась прямо позади прямых мышц живота, рядом с куполом мочевого пузыря. Контрацептив обнаружили в сальнике, спяном с брюшиной передней брюшной стенки (рис. 2). Именно этим специалисты объяснили беспокоящую пациентку боль и плохое самочувствие в течение нескольких лет. ЛНГ-ВМС извлекли лапароскопом без особых затруднений. Кроме того, было обнаружено сращение правой маточной трубы и яичника с брюшиной правой стенки таза и проведено их рассоединение. Процедура прошла без осложнений, пациентка была выписана в тот же день, и с тех пор вышеуказанные симптомы не повторялись.

Обсуждение

Пациентку следует проинформировать, что перфорация матки, связанная с использованием ЛНГ-ВМС, встречается менее чем в 1 случае из 1000. При этом особого внимания акушеров-гинекологов требуют следующие ситуации: отсутствие нитей ВМС при прове-

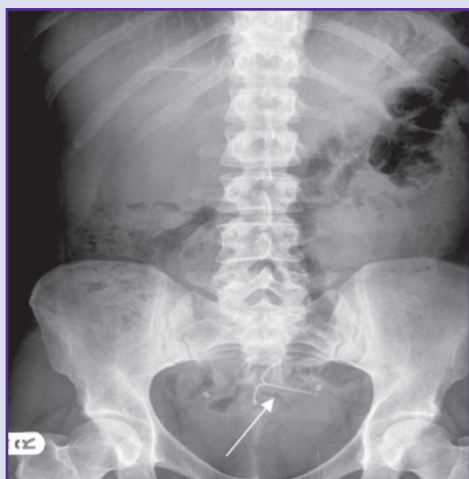


Рис. 1. Локализация ЛНГ-ВМС

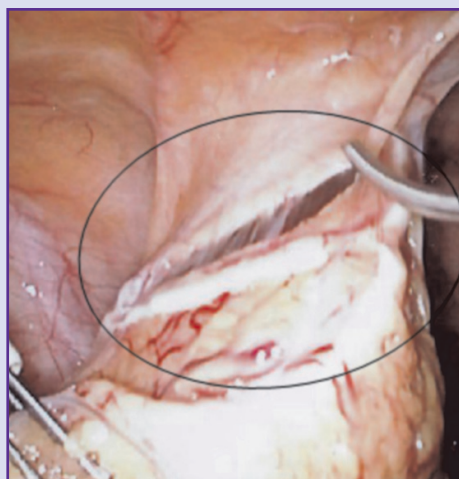


Рис. 2. ЛНГ-ВМС в спящем с брюшиной передней брюшной стенке сальнике

дении регулярного самоконтроля, патологические кровотечения, беременность, актиномикоз гениталий, инфекционные заболевания органов таза и удаление ВМС в постменопаузе. В рекомендациях Королевского колледжа акушеров и гинекологов Великобритании (2007) указывается, что пациенток с жалобами на повторяющиеся меноррагии при использовании ЛНГ-ВМС желательно повторно обследовать (выполнить биопсию или УЗИ) для исключения патологии матки. В случае непрекращающейся меноррагии, несмотря на лечение, ее необходимо также повторно обследовать. По показаниям следует провести гистероскопию и биопсию под общей анестезией. В целом рекомендации по ведению женщин с ЛНГ-ВМС Мирена, разработанные ведущими гинекологическими сообществами и организациями, практически не отличаются от таковых при использовании МС-ВМС.

В данном клиническом случае ЛНГ-ВМС Мирена была обнаружена в области брюшины четыре года спустя после ее установления и перфорации матки. На протяжении этого времени пациентка несколько раз была госпитализирована в гинекологическое и гастроэнтерологическое отделения с жалобами на боль в области живота, ей даже была проведена вагинальная гистерэктомия. Возможно, что при выполнении абдоминальной гистерэктомии ЛНГ-ВМС Мирена была бы обнаружена раньше.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует, что отсутствие в полости матки ВМС по результатам УЗИ и наличие у пациентки определенной симптоматики являются показаниями для проведения рентгенологического исследования органов брюшной полости, после чего можно предполагать экспульсию ВМС. В одной из похожих ситуаций было обнаружено, что при наличии ЛНГ-ВМС Мирена интраперитонеально уро-

вень левоноргестрела (ЛНГ) был в 10 раз выше по сравнению с уровнем ЛНГ при внутриматочном расположении Мирены. Учитывая потенциальную способность ЛНГ к активации адгезивных процессов, для наступления беременности следует удалить контрацептив, независимо от его местонахождения (в матке или за ее пределами).

Авторы пришли к выводу, что оправданное проведение рентгенологического исследования брюшной полости поможет рано обнаружить мигрировавшую ВМС и ускорит ее своевременное извлечение.

В медицинских критериях приемлемости использования контрацептивов Великобритании (УКМЕС) указано, что если у женщины имеются любые деформации полости матки (врожденные или приобретенные, несовместимые с введением ВМС) МС-ВМС или ЛНГ-ВМС не должны применяться.

Существующие обзорные данные по ведению пациенток после гистероскопических хирургических вмешательств свидетельствуют о приемлемости использования ЛНГ-ВМС в качестве метода контрацепции после эндометриальной абляции.

Успешно проведенная эндометриальная абляция обычно существенно сужает полость матки, что делает невозможным введение ВМС, в результате чего ее использование в такой ситуации становится неприемлемым. Если все же было принято решение о применении этого метода контрацепции, то значительные кровотечения могут обусловить неудачу при установлении ВМС. Поэтому такая процедура должна выполняться опытным гинекологом под гистероскопическим контролем.

*British Journal of Medical Practitioners,
Mar. 2009; Vol. 2, № 1
Вопросы направлять по адресу
mazz@health-ua.com*



Задача № 1



Пациент П. поступил в торакальное отделение с жалобами на одышку, сухой кашель. Объективно: расширенная сеть поверхностных вен передней грудной стенки, отек и цианоз шеи и лица, массивное увеличение лимфатических узлов шеи справа. Какое исследование необходимо применить в первую очередь с целью наиболее раннего начала лечения?

1. Бронхоскопию.
2. Плевральную пункцию.
3. Рентгенографию органов грудной клетки.
4. Биопсию лимфоузлов.
5. Компьютерную томографию.



Задача № 2



У пациента с сахарным диабетом неожиданно появилась интенсивная боль в пояснице, нетерпимые позывы к мочеиспусканию. Температура тела 39 °С, озноб, АД 80/50 мм рт. ст., диурез снизился до 100 мл, в анализе мочи эритроциты покрывают все поле зрения, элементы почечной ткани. Предположительный диагноз?

1. Поликистоз почек.
2. Острый папиллярный некроз.
3. Почечнокаменная болезнь.
4. Амилоидоз почек.
5. Гломерулонефрит.



Задача № 3



У больной К., 18 лет, кожные покровы бледные; АД 90/60 мм рт. ст.; пульс 96 уд/мин, ритмичный; живот умеренно вздут, резко болезненный при пальпации в нижних отделах. Выражены симптомы раздражения брюшины. При влагалищном исследовании: пальпация матки и придатков затруднена из-за резкой болезненности. При пункции заднего свода влагалища получено 10 мл темной несворачивающейся крови. Последняя менструация была 2 нед назад, в срок. Ваш диагноз?

1. Апоплексия яичника.
2. Внематочная беременность.
3. Разрыв кисты яичника.
4. Разрыв селезенки.
5. Острый аппендицит.

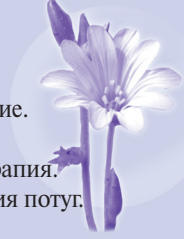


Задача № 4



В акушерский стационар госпитализирована первобеременная С. В женской консультации не наблюдалась. Жалуется на ноющую боль внизу живота, отмечает ухудшение зрения. Результаты обследования таковы: беременность 31 нед, начало первого периода родов, тяжелый декомпенсированный сахарный диабет, нейроангиопатия. На глазном дне отмечены множественные свежие кровоизлияния. Какова тактика ведения больной?

1. Вакуум-экстракция плода.
2. Исключение потуг наложением акушерских щипцов.
3. Экстренное родоразрешение путем операции кесарево сечение.
4. Коррекция сахарного диабета, сохраняющая беременность терапия.
5. Родоразрешение без исключения потуг.

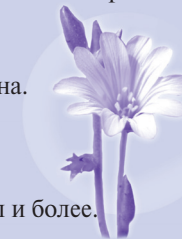


Задача № 5



У пациентки Р. после криминального аборта развилась олигурия (50 мл/сут), снизилось АД, пульс 120 уд/мин, плотность мочи 1010 кг/м², протеинурия 0,35 г/л, эритроциты 15-20 в поле зрения, креатинин 0,56 ммоль/л, калий плазмы 7,1 ммоль/л. Что является абсолютным показанием к экстренному гемодиализу?

1. Анурия.
2. Повышение уровня креатинина.
3. Снижение АД.
4. Миокардит.
5. Повышение уровня калия в плазме крови до 7,1 ммоль/л и более.



Задача № 6



За медицинской помощью обратился больной Ж. с приступом подагры. Какие лекарственные средства из перечисленных необходимо назначить в первую очередь для устранения острой боли в суставах?

1. Нестероидные противовоспалительные препараты.
2. Глюкокортикостероиды.
3. Аминохинолоновые производные.
4. Иммуносупрессоры.
5. Наркотические средства.



Ответы см. на стр. 74



Деонтологические аспекты деятельности врача женской консультации

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

Труд врача как специфическое общественное явление имеет свои особенности, поскольку предполагает процесс взаимодействия людей. Как и в работе педагога, так и в работе врача, предмет труда – человек, орудие труда – человек, продукт труда – также человек. Лечебно-диагностические методы неразрывно сплетаются с личностными отношениями, в связи с чем особую важность приобретают нравственные и психологические аспекты.

Общение с больным – это и целая наука, и настоящее искусство. Ослабленное физическое и моральное состояние человека в период болезни, глубина переживаний, психическое напряжение, вера в выздоровление создают особую атмосферу отношений между врачом и больным. Пациент приходит к врачу с «эмоцией ожидания» ответов на многие тревожащие его вопросы. Подобная эмоциональная окраска приводит к повышенной восприимчивости всего комплекса поведения врача в момент обследования и особенно его высказываний. Долг врача состоит в стремлении либо полностью снять, либо значительно уменьшить отрицательные эмоции больного, проявить такт при выяснении подробностей болезни, постановке диагноза, проведении диагностических и лечебных мероприятий.

Особенно велико значение этих аспектов в акушерстве и гинекологии с учетом определенных, так сказать, интимно-специфических особенностей нашей специальности.

Miserabile dictu (достойно сожаления – лат.), что повседневная практическая деятельность некоторых коллег, в частности врачей женских консультаций, демонстрирует достаточно большое количество погрешностей в соблюдении правил медицинской этики.

Весьма важен стиль общения с пациенткой – он должен быть доброжелательным, приветливым, тактичным, однако без панибратства. При сборе анамнеза следует всячески щадить естественную стыдливость женщины, по возможности не задавая вопросов, которые могут ее смутить или более того оскорбить, а формулировки их стараться строить в доступной и понятной форме, с учетом интеллекта опрашиваемой, избегая сложных медицинских терминов. Иногда даже целесообразны пояснения,

с какой целью задается пациентке тот или иной вопрос. По ходу первоначального общения и в дальнейшем совершенно неуместны поспешные и категоричные выводы, а также отрицательные комментарии по поводу проводившихся ранее методов обследования и лечения, действий предыдущих врачей и т.д.

Безусловно, при беседе (и при последующем осмотре) в кабинете врача не должны находиться посторонние лица. Даже присутствие медицинской сестры (акушерки) нередко может в определенной мере сковывать женщину в изложении своих жалоб и стеснять при осмотре. В некоторых случаях на амбулаторный прием пациентка (чаще юного или подросткового возраста) приходит вместе с подругой или родственницей (мать, старшая сестра и др.) «для храбрости». Тогда сбор анамнеза и осмотр может происходить в присутствии сопровождающих, но исключительно по согласию пациентки.

Значительное внимание следует уделять деонтологическим аспектам гинекологического осмотра. Гинекологическое кресло должно быть отгорожено ширмой, идеальный вариант – наличие специальной смотровой, соседствующей с кабинетом врача. В любом случае раздеваться и одеваться больной перед взорами врача абсолютно неприемлемо, даже если гинеколог – женщина.

Отдельно стоит коснуться деонтологических особенностей проведения профилактических осмотров. Абсолютно недопустим «конвейерный метод», нередко наблюдаемый на практике (чаще всего это профосмотры учащихся школ, училищ, техникумов и студентов), вызывающий массу нареканий и даже конфликтов. Сбор анамнеза, гинекологическое исследование, процессы раздевания-одевания должны происходить исключительно индивидуально, без присутствия посторонних «глаз и ушей».

Коллеги иногда забывают, что весьма важным условием информативности и результативности каждого гинекологического исследования является предварительная психологическая подготовка пациентки. Многие больные боятся исследования гениталий из-за стеснительности, ожидания неприятных либо болезненных ощущений. Это чувство значительно усиливается, если подобное



исследование никогда ранее не производилось (страх неизвестности), осуществлялось недостаточно осторожно и оказалось болезненным, а также если на момент данного осмотра у пациентки имеет место болевой синдром.

Именно поэтому необходимо предварительно успокоить пациентку и рассказать о методике исследования, убедить в безболезненности, всемерно постаравшись произвести его максимально бережно, предупреждая обо всех своих мануальных действиях. Положительное деонтологическое воздействие оказывает применение одноразового инструментария.

Перед введением гинекологического зеркала (размером, соответствующим индивидуальным анатомическим особенностям пациентки) его желательно слегка нагреть и смочить водой. Применение холодного металлического инструмента вызывает рефлекторную негативную реакцию, нередко затрудняющую дальнейшие действия врача. Прежде чем прикоснуться к вульве, следует тыльной стороной кисти дотронуться до внутренней поверхности бедра больной. Это легкое движение психологически подготавливает пациентку к следующему этапу исследования.

Полезно напомнить, что гинекологическое зеркало необходимо вводить медленно, осторожно, направляя сначала вниз, по задней стенке влагалища, затем – несколько вверх (правило «рыболовного крючка»). Извлечение створчатого гинекологического зеркала. Кусок следует производить также медленно и в слегка раскрытом состоянии, ибо при полном закрытии в его боковую щель нередко попадают волосы наружных гениталий, что вызывает болевые ощущения, особенно при быстром выведении инструмента.

Несколько слов о собственно гинекологическом (вагинальном) исследовании. Стоит напомнить о желательности смазывания перчатки на исследующей руке стерильным вазелиновым маслом или глицерином, что дополнительно способствует безболезненности манипуляции. Пальпацию надо начинать в отдалении от места болезненности, постепенно приближаясь к «проблемному» участку. При напряжении передней брюшной стенки, затрудняющем пальпацию, может оказаться полезной рекомендация больной, наряду с глубоким дыханием, тянуть в стороны сцепленные вместе кисти рук, что отвлекает ее внимание, способствуя расслаблению мышц (так называемый прием Ендрассика).

Следующим этапом является подведение итогов проведенного исследования и врачебные комментарии. Для достижения положительного комплаенса, означающего общий уровень взаимопонимания между врачом и пациенткой, беседа с ней должна строиться по принципу максимальной доступности и понятности. Следует сконцентрироваться на нескольких наиболее существенных моментах, повторяя их и подчеркивая, что очень важно для здоровья.

При общении с пациенткой, наряду с обычным диалогом, на наш взгляд, весьма полезен и своеобразный врачебный монолог – краткий рассказ о патологии, выявленной в результате осмотра, обоснование показаний к дополнительному обследованию, комментарии полученных результатов анализов и дополнительных исследований, аргументация лечебных назначений и т.д.

Разумеется, это «повествование» (в виде мини-лекции) не должно быть слишком длинным, но, безусловно, вполне доступным пониманию больной. Следовательно, врачу надлежит изъясняться *verbis indisciplinatus* (словами неучеными – лат.), т.е. простым и понятным языком.

У многих коллег за годы практической деятельности выработался определенный набор своеобразных клише-монологов на те или иные темы, чтобы не забыть сказать больному все необходимое и не упустить важные детали. Ибо некоторые «мелочи», вовремя не доведенные до сведения пациентки, могут отрицательно повлиять на результаты наших терапевтических усилий.

Автор этих строк обычно обращается к пациентке со словами: «Послушайте меня внимательно, по возможности не перебивая. Я постараюсь доступно и подробно рассказать о вашем заболевании и его лечении, после чего отвечу на все возникшие вопросы».

Стиль беседы врача должен быть спокойным, уважительным, убедительным, но желательно без критических замечаний. При необходимости назначения дополнительных анализов и исследований целесообразно доступно и популярно обосновать их надобность: «Чем больше будет информации, тем легче принять правильное решение». Обычно целесообразны некие дидактические параллели и аналогии с профессией женщины: «Если вы, например, бухгалтер, то не имея всех необходимых данных, не сможете правильно составить квартальный отчет...»

Немаловажное значение имеет настоятельная необходимость соблюдения врачебной тайны. Без разрешения пациентки категорически недопустима любая «утечка» информации о диагнозе, результатах исследований и анализов, даже по просьбе ее родственников. В этом аспекте крайне необходима истинная «словесная асептика» и в общении с коллегами, и в телефонных разговорах. Вышесказанное в полной мере также относится к средним и младшим медицинским работникам.

Пациентками врачей женских консультаций нередко становятся девушки-подростки. Общение с ними диктует особую необходимость подчеркнута точного соблюдения всех принципов медицинской этики. Нужно иметь в виду как анатомо-физиологические особенности их организма, так и возрастные психологические особенности. Сложность подчас заключается не только в общении с пациенткой, но и с ее родителями (как правило с матерью). Следовательно, врач непременно должен учитывать индивидуальные особенности матери, ее образование, уровень культуры,





заинтересованность в здоровье дочери и т.д. Посещение гинеколога даже для некоторых взрослых женщин представляет собой своеобразную стрессовую ситуацию, и тем более для девушек-подростков. Особенно ответственно обращение акушера-гинеколога с впервые обратившейся к врачу юной пациенткой. Перед визитом к гинекологу многие девушки испытывают чувство стыдливости, страх неизвестности и боязнь боли при обследовании. Значит, врач должен принимать во внимание и учитывать всю гамму их переживаний.

В повседневной практической деятельности нередко встречаются ситуации, определяемые как возможность онкологической патологии. В таких случаях вполне уместным будет примерно следующий монолог врача: «Я вынужден сообщить вам, что по результатам обследования (цитологического исследования, гистологического исследования после диагностического выскабливания и др.) имеется подозрение на наличие онкологической патологии. Это еще не является окончательным диагнозом, и для выяснения истины я направлю вас в медицинское учреждение более высокого уровня. Безотлагательно обратитесь по моему направлению в специализированное лечебное учреждение, где вам будут дополнительные исследования, еще раз «пересмотрят» гистологические препараты и определят дальнейшую тактику. Постарайтесь не волноваться: современная медицина находится на достаточно высоком уровне, чтобы в любом случае оказать вам необходимую помощь. Категорически не советую пользоваться услугами различных целителей, «травников», колдунов, экстрасенсов и т.д. Вы только упустите время, не получив действенного излечения».

К сожалению, в повседневной практической деятельности изредка встречаются конфликтные ситуации. Врачебное искусство состоит не только в том, чтобы не допустить подобных случаев (подчас это невозможно), но достойно и спокойно разрешить возникший конфликт.

На претензии пациентки типа: «Мне не помогает ваше лечение» — мы рекомендуем следующий алгоритм ответа: «К сожалению, далеко не всегда назначенное врачом лечение дает немедленный и полный эффект, как бы этого не хотелось нам взаимно. Причин этому очень много. Среди них — постепенное всасывание и накопление лекарств в организме и в месте болезни, сложность самого заболевания, нарушающего различные функции, разная чувствительность микробов и многое другое. Не отчаивайтесь, после повторного осмотра я постараюсь скорректировать лечение, сделав его более эффективным. Если возникнет необходимость, направлю вас на консультацию к специалисту более высокого уровня (зав. отделением, доценту, профессору, в специализированный диспансер, центр, НИИ)».

Иногда приходится отменять или изменять диагноз и лечение, назначенное коллегой. Это требует особого разъяснения, доступного и понятного пациентке, например такого: «К лечению и диагностике

одного и того же заболевания в медицине часто существуют различные подходы. Я не вполне согласен с мнением предыдущего коллеги и считаю своим долгом вам об этом сообщить. На мой взгляд, в данном случае имеется... (следует подробное и понятное для пациентки изложение) и необходимы следующие мероприятия (исследования, анализы, иной вид лечения и др.)... (также необходимо подробное и детальное их изложение). Вы вправе не согласиться с моим мнением и сделанными мной (отменными) назначениями и обратиться к специалисту более высокого уровня».

Безусловно, в неотложных ситуациях всю ответственность за отмену предыдущего лечения, новые тактические подходы и медикаментозные назначения приходится принимать на себя лечащему врачу, не дожидаясь помощи более опытных коллег. Уж таковы нелегкие и специфические особенности нашей профессиональной деятельности...

В отдельных случаях в кабинетах поликлиник звучит примерно следующий диалог. Врач — пациенту:

— Кто вас раньше лечил?

— Да... я об этом докторе, мягко говоря... не лучшего мнения. Он... не... просто... никак... (следуют уничижительные эпитеты и метафоры).

— А что вы принимали? Зачем?! Как можно?! Ни в коем случае! Прошлый раз хорошо помогло?

— Очень странно... Просто случайное совпадение.

— Давно успешно и эффективно лечит всю вашу семью?

— Ну, как знаете!.. А вообще-то, если вам нужен действительно хороший доктор, я рекомендую лечиться только у меня. В нашем отделении (поликлинике, больнице, роддоме) лучшего специалиста не сыскать. Все прочие весьма слабоваты...

Судя по всему, некоторые врачи, похоже, и понятия не имеют об этике вообще и о медицинской этике в частности. Подобным примерам несть числа, что является весьма прискорбным фактом.

Естественно, конкуренция в виде пресловутой «борьбы за пациента» в медицине существует давно и вполне объяснима, особенно в реалиях сегодняшнего дня. Но она должна быть, вне всякого сомнения, добросовестной и вполне этичной. Критикуя перед лицом больного своих коллег, ты, по сути, ругаешь самого себя. Ведь *hominem ex operibus ejus cognosces* (человека узнают по его делам — лат.).

Сложна и многообразна повседневная врачебная деятельность. Постоянный «калейдоскоп» пациентов, множество стрессовых ситуаций, частая необходимость принимать ответственные, подчас судьбоносные решения, нередко в условиях жесткого цейтнота...

Но тем не менее наше отношение к пациенту должно полностью отвечать общеизвестному требованию знаменитого лондонского врача Томаса Сиденхэма (1624-1689) — лечить больного так, как нам хотелось бы быть лечеными самим. Как известно, *durum patientia grango* (трудности преодолеваются терпением — лат.).



Применение прогестерона при двойне не снижает частоты преждевременных родов и внутриутробной гибели плода

Известно, что из числа всех многоплодных беременностей более 98% приходится на двойни. Мертворождение и неонатальную смертность при многоплодной беременности регистрируют в три раза чаще, чем при одноплодной, что составляет соответственно 14,9 и 19,8 случаев на 1000 детей, родившихся живыми. Основной причиной неонатальной смертности при многоплодной беременности является недоношенность.

Эффективного способа профилактики преждевременных родов (ПР) при беременности двойней не существует. Однако в трех крупных рандомизированных исследованиях продемонстрирована эффективность прогестерона как средства профилактики ПР для пациенток с одноплодной беременностью, относящихся к группе высокого риска. У женщин, относящихся к группе высокого риска (наличие ПР в анамнезе или укорочение шейки матки), применение прогестерона в дородовом периоде привело к снижению частоты ПР. Тем не менее снижение частоты ПР при использовании прогестерона не сопровождается существенным улучшением неонатальных исходов и уменьшением количества перинатальной смертности. Однако установлено, что дородовое использование прогестерона при одноплодной беременности сопровождается снижением риска развития неонатального сепсиса.

Британскими специалистами проведено исследование STOPPIT (STudy Of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth In Twins) по оценке значения прогестерона в профилактике ПР при беременности двойней. Задачей исследования было проверить предположение, что антенатальное применение прогестерона до полных 34 нед при беременности двойней способствует снижению частоты внутриутробной гибели плода либо ПР.

Методы и ход исследования

Включение пациенток в исследование осуществлялось в период с 1 декабря 2004 г. по 30 апреля 2008 г. Отбирались беременные двойней с точно установленным по данным УЗИ гестационным возрастом и идентифицированным моно- либо бихориальным вариантом многоплодной беременности. В исследование не были включены пациентки со структурными или хромосомными аномалиями плода, с наличием противопоказаний к использованию прогестерона, при планируемом наложении шва на шейку матки или досрочном родоразрешении до достижения полных 34 нед беременности, кроме того исключались случаи вероятного вмешательства по поводу фето-фетального трансфузионного синдрома до 22-й недели беременности, а также беременные тремя плодами и более. Включение в исследование и

распределение женщин на две группы методом случайного выбора осуществлялись на сроке гестации 22 нед.

В первую группу вошли беременные, ежедневно применяющие 90 мг прогестерона в виде геля, во вторую — идентичного вида плацебо. Препараты вводили интравагинально самостоятельно женщины, начиная с 24-й недели беременности. Каждый аппликатор содержал 1,45 г геля, и при интравагинальном введении в организм поступало как минимум 1,125 г лекарственной формы.

В течение всего периода исследования ни персонал, ни пациентки не располагали информацией относительно распределения беременных в одну из двух групп. Основной оцениваемый результат — родоразрешение либо внутриутробная гибель плода до достижения гестационного возраста 34 нед. В случае гибели одного из плодов до 34-й недели гестации и рождения впоследствии второго живого плода исход беременности расценивали как внутриутробную гибель плода до достижения гестационного возраста 34 нед. Точный гестационный возраст определяли с помощью УЗИ, выполненного до 20 нед беременности. В качестве второстепенных материнских исходов учитывали гестационный возраст на момент родоразрешения, а также способ родоразрешения, продолжительность периода родов, длительность госпитализации как маркер безопасности оказываемой помощи. В качестве вторичных неонатальных исходов оценивали перевод новорожденного в отделение интенсивной терапии и длительность данного лечения. С помощью специальной анкеты определяли оценку удовлетворенности пациенток проводимым лечением.

Для метаанализа был выполнен поиск публикаций в электронных базах и отобраны исследования, в которых пациенткам во II либо III триместре беременности для профилактики ПР проводили лечение препаратами прогестерона (прогестерон, 17-гидроксипрогестерона капроат) либо плацебо при условии распределения по группам методом случайного отбора. В качестве основного результата при проведении метаанализа учитывали родоразрешение или внутриутробную гибель плода до достижения гестационного возраста 34 нед.

Результаты

Всего в анализ включены сведения о 494 пациентках и 988 новорожденных. Количество ПР либо внутриутробной гибели плода до достижения полных 34 нед гестации составило 61/247 (24,7%) среди пациенток, применявших прогестерон, и 48/247 (19,4%) в группе беременных, получавших плацебо ($p = 0,16$). Таким образом, предположение, что прогестерон способствует снижению частоты ПР либо внутриутробной гибели плода до достижения полных 34 нед гестационного возраста, не было подтверждено.



Анализ, выполненный в подгруппах, свидетельствует, что при использовании прогестерона частота данных осложнений была выше при бихориальном варианте двойни – 51/201 (25,4%); при монохориальной двойне – 10/46 (21,7%). Однако полученные различия статистически незначимы ($p = 0,056$), а следовательно, ответная реакция организма на проводимое лечение существенно не зависит от варианта многоплодной беременности.

При оценке второстепенных исходов обнаружено несколько статистически значимых различий. В частности, применение прогестерона сопровождалось снижением частоты кесарева сечения ($p = 0,006$), оперативных влагалищных родов ($p = 0,013$) и тошноты ($p = 0,035$). Частота побочных реакций между обеими группами достоверно не различалась.

В результате выполненного поиска публикаций в электронных базах данных было выявлено 198 работ, из которых только две полностью соответствовали критериям включения.

С учетом оригинальных результатов этих двух работ, при проведении метаанализа установлено, что применение прогестерона при беременности двойней не сопровождается снижением частоты ПР или внутриутробной гибели плода до достижения полных 34 нед гестации.

Выводы

Применение прогестерона при беременности двойней не способствует снижению частоты ПР или внутриутробной гибели плода до достижения гестационного возраста полных 34 нед. Ограничением исследования являлась доза прогестерона – она была ниже, чем в других исследованиях в случае многоплодной беременности, и сопоставима с таковой при одноплодной.

Определенный интерес представляет обнаруженное снижение частоты кесарева сечения и оперативных влагалищных родов, однако, эти результаты необходимо интерпретировать крайне осторожно, поскольку в проведенных ранее аналогичных исследованиях (как при многоплодной, так и при одноплодной беременности) не получено достоверных различий в отношении указанных исходов.

Norman J.E., Mackenzie F., Owen P. et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. Lancet 2009; 373: 2034-40

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



Уважаемые коллеги!

Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины и Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины проводят научно-практическую конференцию с международным участием «**Проблемные вопросы эндокринологии в возрастном аспекте**», которая состоится в 29-30 октября 2009 г. в г. Харькове.

Приоритетные программные вопросы:

- Влияние возрастного фактора на формирование и характер течения эндокринной патологии
- Современные подходы к диагностике и лечению эндокринопатий у больных различных возрастных периодов

- Организационные вопросы медицинского мониторинга больных с эндокринной патологией с учетом возрастных особенностей ее течения

Форма проведения конференции – доклады по актуальным направлениям эндокринологии ведущих ученых Украины, СНГ, представителей практического здравоохранения; выставки современных лекарственных препаратов и оборудования различных фармацевтических фирм.

Оргкомитет: 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10
 ГУ «ИПЭП им. В.Я. Данилевского АМН Украины»
 тел.: (057) 700-45-39, 700-45-42;
 тел./факс: (057) 700-45-38
 e-mail: org@ipep.com.ua

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. Светлицкого, 35, 2-й этаж, г. Киев, 04123 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?

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Кардиология | <input type="checkbox"/> Стандарты лечения | <input type="checkbox"/> Сексология |
| <input type="checkbox"/> Терапия | <input type="checkbox"/> Неонатология | <input type="checkbox"/> Дерматовенерология |
| <input type="checkbox"/> Эндокринология | <input type="checkbox"/> Гинекология | <input type="checkbox"/> Маммология |
| <input type="checkbox"/> Междисциплинарные проблемы | <input type="checkbox"/> Репродуктология | <input type="checkbox"/> Психиатрия |
| <input type="checkbox"/> Антибиотикотерапия | <input type="checkbox"/> Акушерство | <input type="checkbox"/> Юридическая консультация |

4. Оцените по 5-балльной шкале:

- Необходимость в вашей повседневной клинической практике
- Форму подачи
- Информативность
- Оригинальность дизайна

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. 68)



Задача № 1 – 4
Задача № 2 – 2
Задача № 3 – 1

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