

Содержание



Эндокринология

- Ожирение и риск сердечно-сосудистой патологии у женщин**
 О.Н. Ковалева 5
- Первичная недостаточность яичников**
 Marcy Lash, Lawrence M. Nelson 11
- Патофизиологическое и клиническое значение оксида азота в возникновении климактерических расстройств**
 Ю.А. Дубоссарская 60

Гинекология

- Диагностика и лечение заболеваний пубертатного периода**
 И.Б. Вовк 20
- Новые подходы к энзимотерапии хронического сальпингоофорита в стадии обострения**
 О.В. Грищенко, А.В. Сторчак, Т.А. Яковлева 42
- Быстрое и эффективное лечение острого вульвовагинального кандидоза** 51

Акушерство

- Особенности перебігу та лікування ревматоїдного артриту при вагітності**
 Л.Н. Приступа 30
- Пробиотическая терапия для коррекции микробиоценоза репродуктивного тракта перед родами**
 И.Н. Кононова, Е.Г. Смирнова 37

Маммология

- Диагностика и лечение фиброаденом молочной железы**
 А.И. Бабики, А.П. Мартыненко 54

Дерматология

- Себорейный дерматит**
 Luigi Naldi, Alfredo Rebora 69

Конференции

- Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии**
 В.В. Каминский, Б.М. Венцковский, Н.А. Щербина и др. 16
- Здоровое развитие – ради будущих поколений**
 М.Ю. Сергиенко, С.И. Жук, Л.Б. Маркин и др. 24

Дайджест

- Возможность внутриматочной профилактики детского церебрального паралича** 57
- Конизация шейки матки и исходы последующей беременности** 76

Спрашивали — отвечаем

- Доктор Хаус советует** 66

Практикум

- Ситуационные задачи** 77

Записная книжка

- Анонс** 23

Медицинські журнали для лікаря-практика

Рациональная фармакотерапия
96488
<http://rpht.com.ua>



Нейро News: психоневрологія і нейропсихіатрія
96489
<http://neuro.health-ua.com>

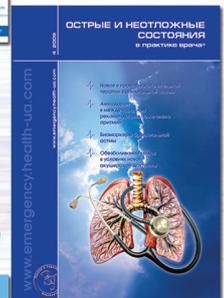


Практична ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна імунологія, Алергологія, Інфектологія
94977
<http://kia.com.ua>

Острые и неотложные состояния в практике врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

Медицинские аспекты здоровья женщины
95404
<http://mazg.com.ua>



Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м.Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40; 585-61-21

Учредитель

Игорь Иванченко

Издатель«Медицинские аспекты
здоровья женщины»**Генеральный директор**

Татьяна Артюнина

Медицинский директор

Валерий Кидонь

**Директор по маркетингу
и рекламе**Анастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com**Шеф-редактор**Мария Арефьева
m_arefyeva@inbox.ru
Arefyeva@id-zu.com**Ответственный секретарь**

Алла Яворская

Медицинский редактор

Леся Коломиец

Литературные редакторыАлла Яворская
Виктория Лаворик**Дизайн/верстка**

Елена Ткач

**Начальник производственного
отдела**

Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.comРегистрационное
свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05Подписано в печать 24.11.09
Заказ № 24/11
Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.За достоверность фактов, цитат, имен,
географических названий и иных сведений
отвечают авторы. Статьи с пометкой ***
публикуются на правах рекламы. Ответствен-
ность за содержание рекламных материалов
несет рекламодатель. Перепечатка матери-
алов допускается только с разрешения редак-
ции.Рукописи не возвращаются и не рецен-
зируются.Адрес редакции:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж
тел./факс: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.



Редакционная коллегия

Бигер Давидпрофессор, 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 Фёдорович**

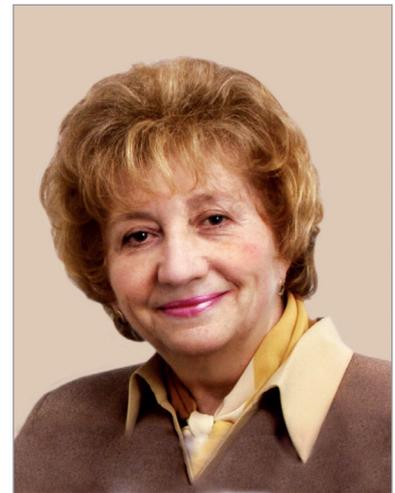
к.м.н., заведующий отделением оперативной гинекологии клиники «Медиком»

Жабченко Ирина Анатольевнад.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 Людия 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**Поворозник Владислав Владимирович**д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии
опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины,
директор Украинского научно-медицинского центра остеопороза**Смоланка Иван Иванович**д.м.н., профессор, руководитель отдела опухоли молочной железы
Института онкологии АМН Украины**Татарчук Татьяна Феофановна**д.м.н., профессор, заведующая отделом эндокринной патологии Института
педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины**Фернандес Эрвэ**профессор медицинского факультета (Universite Paris-Sud), руководитель отделения
гинекологии и гинекологической амбулаторной хирургии, госпиталь Антуан Беклер,
президент Общества гинекологической и тазовой хирургии, Франция**Шунько Елизавета Евгеньевна**д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика



Ожирение и риск сердечно-сосудистой патологии у женщин

О.Н. Ковалева, д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины № 1
Харьковского национального медицинского университета



Сердечно-сосудистая патология долгое время рассматривалась как приоритетная причина инвалидности и смертности мужчин. Тем не менее сравнительно недавно было сделано заключение, что это утверждение правомочно также для женщин, однако при анализе возрастных интервалов вовлечения сердца и сосудов в патологический процесс существуют гендерные отличия. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) являются ведущими причинными факторами смертности мужчин по достижении ими 40-летнего возраста. У женщин аккумуляция этих заболеваний происходит после 50 лет и с наступлением менопаузы, причем смертность от сердечно-сосудистой патологии в этот период в 5-6 раз выше, чем от гормонозависимого рака молочной железы и эндометрия. Это положение нашло отражение в системе систематической оценки коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation, SCORE), представленной в 2003 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов. В соответствии с данными Фремингемского исследования, 40% из всех коронарных событий у женщин заканчиваются фатально, причем в 67% случаев внезапной смерти отсутствует коронарный анамнез.

Закономерно возникает вопрос: чем обусловлены гендерные отличия в частоте поражаемости мужчин и женщин цереброваскулярной патологией, а самое главное – выделения агрессивных факторов атерогенеза? Многочисленные когортные исследования показали, что существенным предиктором как общей, так и сердечно-сосудистой смерти (ССС) у женщин выступает ожирение [1].

Стандартом для определения ожирения считается такой показатель, как индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$. На основании этого показателя рабочей группой экспертов ВОЗ в 1997 г. в Женеве была разработана классификация избыточной массы тела и ожирения у взрослых.

Используя такой критерий, как ИМТ, были сделаны выводы о распространенности ожирения и его неблагоприятных последствиях. Однако в ходе

эпидемиологических наблюдений были получены данные о том, что не только наличие ожирения, но и тип распределения жира в организме, влияют на осложнения, обусловленные избыточной массой тела.

В результате дисбаланса между энергией, поступающей с пищей, и энергией, которая расходуется, избыточная энергия аккумулируется в жировых клетках, приводя к увеличению их размера и количества, морфологически проявляясь гиперплазией и гипертрофией.

Еще в 1947 г. французский врач L. Vague выделил два типа ожирения: гиноидный и андроидный [2]. Гиноидный (от греческого *gynaikos* – женщина) тип ожирения характеризуется относительно равномерным распределением жира в подкожной клетчатке с преобладанием в области ягодиц и бедер. Другие его названия: периферическое, ягодично-бедренное, нижнее, грушевидное ожирение; этому типу свойственна гиперплазия жировых клеток.

Андроидный (от греческого *andros* – мужчина) тип ожирения характеризуется неравномерным распределением жира с преимущественным накоплением в области верхней половины туловища, на животе, увеличением висцерального жира (в сальнике, брыжейке и ретроперитонеальной области), практически полным отсутствием на конечностях и ягодицах. Другие названия этого типа: абдоминальное, висцеральное, верхнее, мужское, «яблочное» ожирение; для него характерна гипертрофия жировых клеток.

Для оценки типа ожирения были предложены такие показатели, как соотношение размеров талия/бедра и окружность талии. Определенные количественные величины этих показателей служат диагностическими критериями абдоминального ожирения, которое является составной частью метаболического синдрома в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ (1998); экспертов Национальной холестеринной программы по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых – Adult Treatment Panel III (АТР III, 2001); Международной федерации диабета (2005). Сравнительно недавно как альтернатива критерию соотношения талия/бедра был



предложен новый показатель ожирения – соотношение талия/рост, поскольку при этом варианте обеспечивается коррекция на размеры тела, такие как рост, определение которого более удобно, чем измерение окружности бедер. Благодаря использованию этих показателей можно сделать заключение о наличии абдоминального ожирения, в то время как ИМТ, превышающий нормативные критерии, свидетельствует об ожирении, не отражая тип распределения жировой ткани.

Проспективные исследования позволяют судить о прогностической значимости избыточной массы тела в отношении развития будущих осложнений. Распространенность ожирения в разных странах и на континентах различна. Эти сведения зависят как от истинной частоты ожирения, так и от критериев, которые методологически используются для выявления этого состояния. Однако ведущие исследовательские центры пользуются едиными стандартами, поэтому правомочно проводить сопоставление.

Получены удручающие статистические показатели среди взрослых, которые дали основание рассматривать ожирение как эпидемию. Так, в США отмечается ожирение у 19,8%, а избыточная масса тела у 35,1% населения [3]. На основании данных исследования National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2001–2002 гг. у американцев обнаружена различная вариация частоты ожирения в зависимости от этнической принадлежности [4]. Такая тенденция была характерна для женщин, но отсутствовала у мужчин. Наиболее высокая частота избыточной массы тела выявлена у женщин африканского происхождения (68,6%), несколько реже у белых женщин (56%) и лиц мексиканского происхождения (54,5%). Этнические различия были более демонстративны при сопоставлении частоты ожирения: 41,5; 19,3 и 26,2% соответственно.

В странах Европы наблюдается более благоприятная ситуация по распространенности ожирения, чем в США, тем не менее показатели также удручающие [5]. Так, в Великобритании 37% мужчин и 24% женщин имеют избыточную массу тела, а ожирением страдают 17 и 19,5% соответственно. В странах Европейского Союза самая низкая частота ожирения зарегистрирована у жителей Финляндии – 19% среди мужчин и 18% среди женщин. Эти показатели значительно выше (27 и 26% соответственно) у лиц с низким уровнем образования. Таким образом, подтверждается положение о том, что образованные люди уделяют больше внимания здоровому образу жизни – занятиям спортом, диетотерапии и т.п.

В Японии около 16% жителей имеют ИМТ > 25 кг/м². Настораживает тот факт, что стремительно повышается частота ожирения среди женщин. Причиной такой тенденции следует считать высокую технизацию жизни, приводящую к снижению физических нагрузок, а также изменение традиционных привычек питания, преобладание в пищевом рационе высококалорийных продуктов.

В целом низкая частота ожирения на основании общепринятых критериев ИМТ выявлена в Африке. Вместе с тем среди женщин с низким уровнем жизни в этих регионах обнаруживается высокая частота ожирения, что отражает общую закономерность связи ожирения с нерациональным питанием [6].

Данные о частоте распространения ожирения в постсоветском пространстве ограничены.

В Украине ожирение II–III степени наблюдается у 20,4% женщин и 11% мужчин, причем в старшей возрастной категории эти показатели значительно увеличиваются. Следовательно, ожирение представляет собой одну из важнейших проблем общественного здоровья [7].

Эпидемиологический феномен ожирения имеет важное клиническое преломление, поскольку сильно влияет на повышение частоты заболеваемости и смертности [8]. При ожирении развиваются многообразные осложнения, которые связаны с поражением практически всех систем и органов: сердечно-сосудистой (АГ, ИБС, сердечная недостаточность, преждевременная смерть, эмболия легочной артерии), дыхательной (синдром ночного апноэ, синдром гиповентиляции [синдром Пиквика], бронхиальная астма), костно-мышечной (гиперурикемия и подагра, остеоартрит, остеохондроз), нервной (инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия), эндокринной (сахарный диабет [СД] 2-го типа, синдром поликистозных яичников, аменорея, бесплодие), пищеварительной (гастроэзофагальный рефлюкс, жировой гепатоз, желчекаменная болезнь, грыжи), мочеполовой (недержание мочи, гипогонадизм у мужчин, рак эндометрия, рак молочной железы в постменопаузе, осложнение беременности, нефропатии), кожи (стрии, гиперпигментация, лимфостаз, акантоз, карбункулы).

Данные исследования Nurses' Health Study (NHS) показали, что у американок с ИМТ в пределах 27–29 кг/м² относительный риск развития ИБС повышается в 1,8 раза, а > 29 кг/м² – в 3,3 раза в сравнении с женщинами с ИМТ < 21 кг/м². Увеличение массы тела также повышает риск ИБС независимо от предшествующего ИМТ. Это особенно выражено в верхней квантили, при которой масса тела увеличивается более чем на 20 кг [1]. В исследовании NHS установлено, что риск смерти прогрессирует у женщин с ИМТ > 29 кг/м². Наиболее низкая смертность наблюдалась у пациенток, чей вес в среднем был на 15% ниже веса их сверстниц, а также среди тех, чей вес был стабильным с молодых лет [1]. Ассоциация между ожирением и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была подтверждена долгосрочным исследованием 8373 женщин Финляндии в возрасте от 30 до 59 лет [9]. Было установлено, что каждое прибавление массы тела на 1 кг повышает риск коронарной смерти на 1–1,5%. Частично такие данные объясняются связью между массой тела и уровнем АД. Это эпидемиологическое исследование к 2005 г. уже включало 47 212 лиц среднего возраста



обоого пола [10]. Результаты наблюдений свидетельствуют, что общая смертность и ССС возрастают по мере повышения частоты избыточной массы тела и ожирения, которые предсказывают риск ССС как у мужчин, так и у женщин.

Исследование Asia-Pacific Cohort Collaboration Study включало более 300 000 взрослых участников и продолжалось почти семь лет. Было установлено, что изменение на одну единицу ИМТ дает разницу в 9% в частоте ИБС и 8% в смертности, обусловленной АГ и ишемическими инсультами [11]. Хотя в этом исследовании установлена четкая связь между ожирением и смертностью от АГ, тем не менее выявлено более выраженное влияние ИМТ на частоту ишемического инсульта в сравнении с геморрагическим. Эти результаты нашли подтверждение в большом проспективном когортном исследовании. ИМТ являлся выраженным фактором риска в отношении ишемического инсульта, но не геморрагического. На эту взаимосвязь оказывали влияние АГ, СД и повышенный уровень холестерина [12]. В Honolulu Heart Program и во Фремингемском исследовании выявлено, что количество пациентов, госпитализированных с ишемическим инсультом, увеличивается на 10-30% при повышении ИМТ на 3 кг/м² [13].

Наличие ожирения уменьшает продолжительность жизни человека. Еще в 1760 г. Malcolm Fleming сделал прозорливое наблюдение: «Тучность, особенно чрезвычайно выраженная, может вызвать болезнь, так как препятствует нормальному осуществлению жизненных функций и таким образом сокращает жизнь, устлая путь опасными осложнениями». Был проведен ряд исследований, как правило, эпидемиологических, в которых на основе статистических приемов была рассчитана будущая потеря лет жизни человека с учетом избыточной массы тела. Используя данные Фремингемского исследования, А. Peeters и соавт. определили, что некурящие женщины с ИМТ > 25 кг/м² после 40 лет теряют 3,3 года жизни, а некурящие мужчины – 3,1 в сравнении с лицами, имеющими нормальную массу тела [14]. При ИМТ > 30 кг/м² некурящие женщины теряют 7,1 года, а некурящие мужчины – 5,8. Полученные количественные критерии сокращения продолжительности жизни в связи с ожирением значительно отличаются от таких показателей, как пол и этническая принадлежность.

К.Р. Fontaine и соавт. на основании результатов исследования Third Health and Nutrition Examination Survey рассчитали, что оптимальный ИМТ для белых долгожителей – 23-25 кг/м², для черных – 23-30 кг/м². При ИМТ более 45 кг/м² для людей белой расы потеря жизни составляет 13 лет у мужчин и 8 лет – у женщин. Уменьшение длительности жизни для черных женщин было менее значительно. Предполагается важность этнических различий в манифестирующем влиянии ожирения на здоровье [15].

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, что показатели абдоминального ожирения

положительно и более достоверно коррелируют с риском хронических заболеваний, таких как ИБС, СД 2-го типа и даже некоторых форм рака, чем ожирение в целом [16].

При анализе данных, представленных в научной литературе, выявлена определенная закономерность. Общие показатели ожирения, определяемые в соответствии с количественными критериями ИМТ по классификации ВОЗ, имеют достаточно четкую ассоциацию с развитием кардиальной патологии. Ожирение провоцирует ускорение развития факторов, которые суммируют сердечно-сосудистый риск в целом. Однако в недавно опубликованном систематическом обзоре такое утверждение подвергается сомнению [17]. На основании метаанализа когортных исследований авторы делают заключение, что у людей с избыточной массой тела и умеренным ожирением более низкие общая смертность и ССС в сравнении с лицами с нормальной массой тела. В данном исследовании также не было выявлено связи ИМТ с риском повторного инфаркта или реваскуляризации. Объяснить такие противоречия данных можно тем, что многие методологические проблемы и различия, которые возникают в процессе исследования, обусловлены использованием ИМТ как маркера риска. С помощью ИМТ оценивают ожирение преимущественно периферического типа. Метаболически более активной является висцеральная жировая ткань, и именно висцеральное ожирение чаще сочетается с такими состояниями, как АГ, СД 2-го типа, дислипидемия, тромбогеморрагическая готовность. Именно такая комбинация является фатальной для ранней ССС. Ключевой момент формирования этого синдрома заключается в висцеральном или абдоминальном типе ожирения, который наряду с гипертензией, гипертриглицеридемией, толерантностью к глюкозе, по образному выражению N.M. Kaplan, известен как «смертельный квартет» [18].

В классическом Фремингемском исследовании сделаны важные в прогностическом плане наблюдения, которые достаточно часто цитируют в научных публикациях. Весьма примечательно, что на основании длительных проспективных исследований сформирован вывод о взаимоотношении типа распределения жира с метаболическими факторами риска.

По данным эпидемиологических и клинических наблюдений установлено, что висцеральное (абдоминальное) ожирение по сравнению с периферическим обладает более мощным повреждающим эффектом. Доминирующая роль абдоминального ожирения объясняется его более выраженной «патогенностью», при этом ожирение выступает не только как самостоятельный агрессивный фактор, а часто сопряжено с другими компонентами метаболического синдрома – инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, микроальбуминурией, атерогенной дислипидемией, что приводит к накоплению нарушений, являющихся основой формирования патологических состояний.



Большинство исследователей выявили более высокую распространенность АГ у больных с висцеральным типом ожирения, чем ожидалось на основании повышения ИМТ [19, 20]. В эпидемиологическом исследовании более 14 000 американцев белой и африканской расы в возрасте от 45 до 65 лет выявлено, что распространенность гипертензии коррелировала с увеличением ИМТ и уровнем глюкозы натощак [21]. Тем не менее более высокие корреляции с кардиальными факторами выявлены для абдоминального типа ожирения, чем превышение нормальных показателей ИМТ [22-24]. Более того, нормотензивные родственники больных гипертензией имели высокую частоту висцерального ожирения, что может предшествовать инсулинорезистентности [25, 26]. В исследовании Iowa Women's Healthy Study как окружность талии, так и соотношение талия/бедр у женщин достоверно ассоциировались со смертностью от ИБС [27].

Аналогичные данные получены в исследовании датской и шведской когорт лиц обоего пола среднего и пожилого возраста. Обнаружена выраженная и положительная корреляция абдоминального ожирения с отображающими его параметрами и общей смертностью после внесения поправки на ИМТ [28, 29]. Было установлено, что такой показатель ожирения, как талия/бедр, отличающийся своей простотой, весьма полезен для прогнозирования ИБС у женщин [30]. Более того, на популяции китайцев с СД 2-го типа было показано, что соотношение талия/рост – независимый показатель, который лучше ассоциируется с экскрецией альбумина, чем окружность талии или соотношение талия/бедр, причем такая зависимость не установлена для мужчин [31]. Последующее наблюдение было весьма непродолжительно. Была установлена корреляция относительно окружности талии в датской когорте, в то время как в шведской – наблюдения касались только соотношения талия/бедр. Согласно данным, опубликованным в 2006 г., у пожилых женщин старше 75 лет (Великобритания) соотношение талия/бедр (но не окружность талии) положительно коррелировало со смертностью, главным образом сердечно-сосудистой этиологии. Эта тенденция наблюдалась у некурящих женщин [32]. В противоположность этим данным в относительно маленькой когорте датчанок пожилого возраста ни окружность талии, ни соотношение талия/бедр не коррелировали с общей смертностью [33]. С учетом таких, порой противоречивых, результатов, представляют интерес данные, опубликованные в 2008 г. В них целенаправленно анализировалось влияние абдоминального ожирения на частоту смертности от всех причин, ССЗ и рака в проспективной когорте 44 636 женщин на протяжении 16 лет наблюдения [34]. Исследование NHS началось в 1976 г. и включало 121 700 медицинских сестер в возрасте от 35 до 55 лет из 11 штатов США, которые заполнили почтовые вопросники о состоянии здоровья и образе жизни. Каждые два года обновлялась информация

о потенциальных факторах риска (АГ, уровень холестерина, физическая активность, алкоголь, наличие менопаузы, заместительная гормональная терапия [ЗГТ]) и вновь диагностируемых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, СД и раковых заболеваниях. У наблюдаемых женщин был рассчитан ИМТ в соответствии с предоставленными ими данными. В 1986 г. женщины вновь представили параметры окружности талии и бедер. В качестве конечной точки регистрировали летальный исход. Эта информация была получена от родственников участниц исследования или государственной службы (National Death Index). Каждый случай смерти сопровождался сертификатом и медицинской документацией (с разрешения родственников). На протяжении 16 лет наблюдения было идентифицировано 2507 смертей, включая 751 смерть от ССЗ и 1748 – от рака.

Более значительные размеры окружности талии и соотношения талия/бедр ассоциировались с более низким уровнем физической активности и более низкой частотой ЗГТ в менопаузе, но с большой частотой АГ и гиперхолестеринемии. При проведении стратификационного анализа эти корреляции окружности талии, соотношения талия/бедр не столь существенно отличались между группами курящих и некурящих женщин, между более молодыми (моложе 55 лет) и более пожилыми (старше 55 лет), между женщинами пременопаузального и постменопаузального возраста. Даже среди пациенток с избыточной массой тела или без ожирения (по критериям ИМТ) окружность талии, соотношения талия/бедр и талия/рост достоверно коррелировали со смертностью.

Литературные данные свидетельствуют, что абдоминальное ожирение достоверно и в значительной степени коррелирует с риском ССС и у женщин с нормальной массой тела. Метаболические эффекты абдоминального ожирения достаточно хорошо изучены и проявляются неблагоприятным профилем, таким как инсулинорезистентность, дислипидемия, системное воспаление, которые играют роль в патогенезе ССЗ, СД и некоторых форм рака [35, 36].

Существует определенная полемика по поводу того, какой из показателей абдоминального ожирения более информативен как прогностический маркер в эпидемиологических исследованиях. Измерение окружности талии дает представление о количестве подкожного и висцерального жира. Тем не менее окружность талии коррелирует с размерами тела, следовательно, более часто применяется такой показатель, как соотношение талия/бедр. Поскольку при этом требуется измерение окружности и талии, и бедер, в клинической практике более приемлемо измерение только окружности талии. Представляется интригующим обнаружение обратной корреляции между окружностью бедер и смертностью, главным образом ССС, после исключения такого показателя, как окружность талии. Предполагают, что при определенных параметрах окружности талии более выраженная



окружность бедер может ассоциироваться с более низкой ССС, что объясняется более высоким содержанием периферической жировой ткани [16].

Недавно проведенные исследования подтвердили, что глютеофеморальное жировое депо играет протективную роль, действуя как хранилище циркулирующих свободных жирных кислот [16]. Именно эта область более эффективно захватывает свободные жирные кислоты из циркуляции и более медленно их высвобождает [37]. Действительно, в исследованиях с использованием двойной рентгенологической абсорбциометрии или компьютерной томографии для определения жира и мышц в конечностях обнаружено, что подкожный жир этой локализации ассоциировался с более благоприятным сердечно-сосудистым профилем. Более того, низкое содержание подкожного жира в конечностях представляется неблагоприятным фактором риска для уровней глюкозы и липидов, независимо от высокого содержания абдоминального жира [38]. Следовательно, периферическое ожирение, как это ни парадоксально, обладает антиатерогенным действием [39, 40]. Получены достаточно убедительные доказательства, подтверждающие это положение. Используя кальцификацию аорты как маркер атеросклероза, ученые провели длительное (7,7 года) наблюдение 316 женщин 50-76 лет. Проспективный анализ позволил установить различную интенсивность поражения аорты при сопоставлении лиц с ожирением и с нормальной массой тела. В подгруппе исследуемых с различным типом ожирения выявлена определенная закономерность. Так, интенсивность поражения аорты была в 2,4 раза выше у женщин с абдоминальным ожирением в сравнении с контрольной группой; при общем ожирении этот процесс был в два раза меньше. Примечательно, что у пациенток с периферическим ожирением поражение аорты было менее выраженным, чем у женщин с нормальной массой тела. Аналогичная тенденция отмечается при сравнительном анализе липидного профиля у исследуемых с различным типом распределения жировой ткани. Как правило, выраженность атерогенных факторов коррелирует с нарушениями углеводного обмена. Установлена прямо пропорциональная зависимость между концентрацией триглицеридов в крови и массой висцеральной жировой ткани и обратно пропорциональная зависимость — с массой подкожного жира. Уровень триглицеридов в крови обследуемых характеризовался максимальным значением у женщин с абдоминальным ожирением, минимальным — у лиц с периферическим ожирением. Количественные показатели триглицеридов заняли промежуточное место между двумя предыдущими группами у женщин с нормальной массой тела. При центральном ожирении выявлена гипергликемия, при периферическом — уровень глюкозы крови был нормальным [41].

Интерпретация полученных данных возможна исходя из предположения, что подкожные адипоциты вырабатывают факторы, обладающие антисклеротическими

свойствами. В качестве такого фактора выступает адипонектин, который не только тормозит развитие атеросклероза, но и обладает антидиабетическим и противовоспалительным действиями. Продукция адипонектина уменьшается при ожирении параллельно со снижением чувствительности к инсулину в период прогрессирования СД, что было доказано в эксперименте на обезьянах [42]. Адипонектин вырабатывается периферическими адипоцитами. Возможно, при увеличении массы подкожного жира усиленно продуцируется этот гормон, что оказывает защитный эффект, направленный на торможение атеросклероза. Эта гипотеза нашла подтверждение как в экспериментальных, так и в клинических наблюдениях.

Таким образом, ожирение у женщин ассоциируется со смертностью от всех причин и ряда специфических причин, таких как сердечно-сосудистая патология, СД 2-го типа и другие. Такие показатели, как окружность талии и соотношение талия/бедра в большей степени коррелируют с кардиальной патологией даже у женщин с нормальной массой тела. Именно поэтому необходимо не только поддерживать нормальную массу тела, но и проводить профилактику абдоминального ожирения [43], что является краеугольным камнем предупреждения хронических заболеваний и преждевременной смерти.

Литература

1. Manson J.E., Willet W.C., Stampfer M.J. et al. Body weight and mortality among women // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 677-685.
2. Vague L. La differentiation sexually factor determinates formes de l'obesite // *La Press Mediceele.* — 1947. — Vol. 55. — P. 339-340.
3. Mokdad A.H., Bowman B.A., Ford E.S. et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286. — P. 1195-1200.
4. Hedley A.A., Ogden C.L., Jonson C.L. et al. Overweight and obesity among US children, adolescents and adults. 1999-2000 // *JAMA.* — 2002. — Vol. 291. — P. 2847-2850.
5. Seidell C. Obesity in Europe // *Obes. Res.* — 1995. — Vol. 3 (Suppl. 2). — P. 89-93.
6. Popkin B.M., Gordon-Larsen P. The nutrition transition worldwide obesity dynamics and their determinants // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 28 (Suppl. 3). — P. 2-9.
7. Коваленко В.М. Харчування і хвороби системи кровообігу: соціальні і медичні проблеми // *Нова медицина.* — 2004. — № 3 (14). — С. 12-16.
8. Friedrich M.J. Epidemic of obesity expands its spread to developing countries // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P. 1382-1386.
9. Jousilahti P., Tuomilehto J., Vertanen E. et al. Body weight, cardiovascular risk factors and coronary mortality, 15 year follow up of middle-aged men and women in eastern Finland // *Circulation.* — 1996. — Vol. 93. — P. 1372-1379.
10. Hu G., Tuomilehto J., Silventoinen K. et al. The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47212 middle-aged Finnish men and women // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2005. — № 29. — P. 894-902.



11. Ezzati M., Lopes A.D., Rodgers A. et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease // *Lancet*. – 2002. – 360. – P. 1347-1360.
12. Kurth T. et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in Apparently Healthy women // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 1992-1998.
13. Rodriguez B.L., D'Agostino R., Abbott R.D. et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 230-236.
14. Peeters A., Barendregt J.J., Willenkens F. et al. Obesity in adult-hood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138. – P. 24-32.
15. Fontaine K.R., Redden D.T., Wang C. et al. Years of life last due to obesity // *JAMA*. – 2003. – Vol. 288. – P. 187-193.
16. Snijder M.B., Van Dam R.M., Visser M. et al. What aspects of body fat are particular hazardous and how do we measure them // *Int. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 35. – P. 83-92.
17. Romero-Corral A., Montori V.M., Samers V.K. et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 666-678.
18. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glycosyl intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – № 149. – P. 1514-1520.
19. Cuagnano M.T., Pace-Paliti V., Muri R. et al. The prevalence of hypertension in gynecoid and android obese women // *J. Hum. Hypertens.* – 1996. – № 10. – P. 619-624.
20. Kanai H., Matsuzawa V., Kotani K. et al. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women // *Hypertension*. – 1990. – № 16. – P. 484-490.
21. Schmidt M.I., Watson R.L., Duncan B.B. et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population // *Metabolism*. – 1996. – № 4. – P. 699-706.
22. Alexander J.K. Obesity and coronary heart disease. In: Alpert M.A., Alexander J.K. et al. *The Heart and Lung in Obesity*. Armonk N.J.: Futura. – 1998. – P. 213-238.
23. Rabkin S.W., Mathewson F.A., Hsu P.H. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North Americans after a 26 Year observation period: The Manitoba Study // *Am. J. Cardiol.* – 1977. – № 39. – P. 452-458.
24. Donahue R.P., Abbot R.D., Bloom E. et al. Central obesity and coronary heart disease in men // *Lancet*. – 1987. – № 1. – P. 821-824.
25. De Visser D.C., van Hooff I.M.S., van Doornen J.P. et al. Anthropometric measures, fitness and habitual physical activity in offspring of hypertensive parents // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – № 7. – P. 242-248.
26. Allemann Y., Horber F.F., Colombo M. et al. Insulin sensitivity and body fat in normotensive offspring of hypertensive parents // *Lancet*. – 1993. – № 341. – P. 327-331.
27. Folsom A.R., Kushi L.H., Anderson K.E. et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Healthy Study // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 2117-2128.
28. Bogaard J., Fredriksen T.I. Waist circumference and body composition in relation to all-cause mortality in mid-decaded men and women // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2005. – Vol. 29. – P. 718-784.
29. Lahmann P.H., Lissner L., Gullberg B. et al. A prospective study of adiposity and all-cause mortality: the Malmo Diet and Cancer Study // *Obes. Res.* – 2002. – Vol. 10. – P. 316-369.
30. Hsieh S.D., Voshinaga H. Waist/height ratio as a simple and useful predictor of coronary heart disease risk factor in women // *Intern. Med.* – 1995. – Vol. 34. – P. 1147-1152.
31. Tsend C.H. Waist-to-height ratio is independently and better associated with urinary albumin excretion rate than waist circumference or waist-to-hip ratio in Chinese adult type 2 diabetes women but not men // *Diabetes care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 2249-2251.
32. Price G.M., Uany R., Breeze E. et al. Weight, shape and mortality risk in older person: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 84. – P. 449-490.
33. Visscher T.L., Seidell J.C., Molarins A. et al. A comparison of body mass index, waist-hip, ration and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam Study // *Int. J. Obes. Retal. Metab. Desord.* – 2001. – Vol. 25. – P. 1730-1735.
34. Zhand C., Rexrode K.M., Van Dam R.M. et al. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality: sixteen years of follow-up in the US women // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 1658-1667.
35. Berg A.H., Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96. – P. 939-949.
36. Calle E.E., Kaak S.R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms // *Nat. Rev. Cancer*. – 2004. – Vol. 4. – P. 579-591.
37. Frain K.N. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45. – P. 1201-1210.
38. Snijder M.B., Visser M., Dekker J.M. et al. For the Health ABC Study. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavorable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat: the Health ABC Study // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 301-308.
39. Tanko L.B., Bagger V.Z., Alexandersen K.M.P. et al. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant anti-atherogenic effect in elderly women // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1626-1631.
40. Van Polt R.E., Evans E.M., Schechman K.D. et al. Contribution of total and regional fat mass to risk of cardiovascular disease in older women // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 282. – P. E1023-E1028.
41. Siedell J.C., Perusse L., Despres J.P. et al. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 74. – P. 315-321.
42. Hotta K., Funahashi T., Bodkin N.L. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – P. 1126-1133.
43. Hu F.B. Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167. – P. 875-876.



Первичная недостаточность яичников*

Marcy Lash, доктор медицины

Lawrence M. Nelson, доктор медицины

Национальный институт детского здоровья и развития человека

Национальный институт здравоохранения, г. Бетесда, штат Мэриленд, США

В статье рассматривается этиология, диагностика и тактика ведения первичной недостаточности яичников (ПНЯ), также известной как преждевременная менопауза, преждевременное истощение яичников, яичниковая дисгенезия, гипергонадотропный гипогонадизм.

История вопроса

Впервые это заболевание описал американский эндокринолог Fuller Albright в 1942 г., назвав его «первичная недостаточность яичников», у молодой пациентки с синдромом аменореи, дефицитом эстрогенов и менопаузальным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [3]. Он использовал этот термин, чтобы более понятно показать, что функция яичников является изначально неправильной, о чем свидетельствует высокий уровень ФСГ – даже выше, чем при недостаточной секреции гонадотропинов. Аменорея связана с неадекватным высвобождением гонадотропинов, а низкий уровень ФСГ может расцениваться как вторичная недостаточность яичников – неадекватная функция яичников является вторичной причиной гипопитарных или гипоталамических нарушений. Ученый описал случай с синдромом Тернера (т.е. с ПНЯ) у женщины, у которой не имелось физических проявлений стигм.

Позже исследователи начали использовать термин «преждевременная менопауза» или «преждевременное истощение яичников» для описания сходных с менопаузой процессов – полного истощения потенциально функциональных примордиальных фолликулов, окончательного прекращения менструации и необратимого завершения фертильности [4-6]. Однако термин, предложенный F. Albright, является более точным [1, 2].

Более чем у половины женщин с ПНЯ наблюдается интермиттирующее функционирование яичников, и примерно 5-10% из них со временем могут забеременеть без медицинских манипуляций, часто спустя много лет после установления диагноза [7]. Более того, большинство пациенток с ПНЯ находят этот термин менее постыдным, чем «преждевременное истощение яичников» или «преждевременная менопауза».

В США частота ПНЯ среди 20-летних пациенток составляет примерно один случай на 10 000, среди 30-летних – на 1000 и среди 40-летних – на 100 женщин [8]. Большинство случаев ПНЯ спорадические. Однако приблизительно 10-15% пациенток с ПНЯ имеют отягощенный семейный анамнез [9].

Этиология

Как известно, при рождении в яичниках девочки имеется определенное количество примордиальных фолликулов, которые со временем расходуются. Зачаток примордиальных клеток пролиферирует у плода женского пола до 4-го месяца гестации. Установлено, что максимальный запас примордиальных фолликулов – 7 млн. При достижении этого уровня их число снижается до 1-2 млн на момент рождения и до 0,5 млн к периоду половой зрелости. С истощением потенциально функциональных примордиальных фолликулов наступает менопауза.

В этиологии ПНЯ можно выделить два основных механизма: уменьшение числа (истощение пула) фолликулов и их дисфункцию. Типичными причинами истощения фолликулярного пула являются синдром Тернера, химио- и лучевая терапия, а причинами дисфункции фолликулов могут быть мутация рецепторов к ФСГ и аутоиммунный оофорит [10, 11].

Синдром Тернера

Причина синдрома Тернера – моносомия по X-хромосоме (кариотип – 45 X). Проявлениями синдрома являются: крыловидные складки кожи в области шеи, бочкообразная грудная клетка, высокое «готическое» небо, пороки сердца (в т.ч. коарктация аорты), нарушение слуха, аутоиммунные заболевания, ПНЯ и др. Женщины с этим синдромом часто имеют мозаичный кариотип, т.е. некоторые клетки содержат две X-хромосомы, тогда как другие имеют только одну, как правило, материнскую. Делеция короткого плечика X-хромосомы обуславливает соматические нарушения, тогда как делеция длинного плечика ассоциируется только с яичниковой недостаточностью.

ПНЯ при синдроме Тернера обусловлена усиленной потерей фолликулов из-за их атрезии. Установлено, что яичник у таких пациенток не изменен и изначально содержит нормальное количество эмбриональных клеток, однако пул фолликулов обычно истощается еще до начала менархе [12]. Термины «дисгенезия

* Menopausal Medicine. – May, 2009 – Vol. 17, № 2.



яичников» и «дисгенезия гонад», т.е. нарушения эмбрионального развития, применять в этом случае нельзя, так как при синдроме Тернера яичники соответствуют норме.

Синдром ломкой X-хромосомы

Ген FMR1 расположен в локусе Xq27 X-хромосомы [3]. Нормальный генотип имеет менее 40 триплетов аминокислот цитозин-гуанин-гуанин (ЦГГ) в гене FMR1. Генотип, имеющий 50-200 триплетов ЦГГ, рассматривается как премутация гена FMR1 и связан с низким или нормальным уровнем FMR1-белка [13]. Более 200 триплетов ЦГГ в этом локусе свидетельствует о полной мутации гена и является причиной метилирования ДНК, инактивации гена, недостаточности FMR1-белка и синдрома ломкой X-хромосомы.

Наследование синдрома ломкой X-хромосомы отличается в зависимости от того, чей был FMR1 ген, – материнский или отцовский. Материнская премутация гена FMR1 у потомков может переходить в полную мутацию. Отцовская премутация, как правило, стабильная.

Синдром ломкой X-хромосомы является наиболее частой причиной наследственной задержки умственного развития. Также к проявлениям этого синдрома относятся удлиненное лицо, макроцефалия, большие уши, страбизм, высокое небо и др. Примечательно, что у женщин с полной мутацией FMR1 гена ПНЯ не развивается. ПНЯ выявляется приблизительно у 21% женщин с премутацией этого гена. Премутация FMR1 гена обнаруживается у 2% пациенток со спорадической ПНЯ и у около 14% – с семейным анамнезом ПНЯ [14]. Риск развития ПНЯ у таких женщин связан с числом триплетов ЦГГ. Примечательно, что у лиц со средним количеством триплетов (около 80) наиболее повышен риск возникновения ПНЯ [15].

Кроме того, с синдромом ломкой X-хромосомы может ассоциироваться тремор-атактический синдром (X-associated tremor-ataxia syndrom, FXTAS), проявляющийся соответствующей неврологической симптоматикой – тремором, атактической походкой, паркинсонизмом. При этом чем больше количество триплетов ЦГГ имеется в гене FMR1, тем сильнее выражены неврологические проявления FXTAS [16]. Однако все еще остается неясным, как премутация гена FMR1 вызывает ПНЯ и FXTAS. Исследования показывают, что возможным механизмом их развития может служить изменение функции РНК [17].

Аутоиммунный оофорит

Еще одной причиной возникновения ПНЯ является аутоиммунный оофорит, при котором клетки воспаления поражают тека-клетки преантральных и антральных фолликулов, нарушая их функцию. Однако примордиальные фолликулы при этом не затрагиваются [11]. Поэтому в такой ситуации ПНЯ преимущественно обусловлен дисфункцией фолликулов. Аутоиммунный оофорит может протекать самостоятельно или может быть связан с другими аутоиммунными эндокринными нарушениями.

Около 4% случаев ПНЯ при кариотипе 46 XX связаны с надпочечниковой недостаточностью или их иммунным поражением [18]. Приблизительно 60% женщин с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа (моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся аутоиммунным поражением нескольких эндокринных желез) и 10% пациенток с этим синдромом 2-го типа страдают ПНЯ [1].

Клинические проявления

У больных синдромом Тернера ПНЯ проявляется в виде первичной аменореи. Если ПНЯ развилась после лучевой или химиотерапии, заболевание имеет острое начало. У женщин с премутацией гена FMR1, аутоиммунным оофоритом или идиопатической ПНЯ анамнез менструального цикла (МЦ) не имеет каких-либо особенностей. Однако у многих пациенток заболеванию может предшествовать олигоменорея или дисфункциональные маточные кровотечения. В большинстве своем идиопатические случаи ПНЯ развиваются после менархе и установления регулярных менструаций. У некоторых пациенток может наступить менархе, но в дальнейшем, когда уже диагностирована ПНЯ, ретроспективно выявляется, что имела место поли- или олигоменорея. Часто в таких случаях девочкам безосновательно назначают оральные контрацептивы (ОК) для «регуляции цикла» (не определив предварительно механизм, лежащий в основе неправильного МЦ). У некоторых женщин с ПНЯ менструации не возобновляются после родов или после прекращения приема ОК. В целом примерно у 10% больных ПНЯ обнаруживают первичную аменорею [19, 20].

У многих (но не у всех) женщин с ПНЯ развиваются симптомы эстрогенной недостаточности (приливы, вагинальная сухость, нарушения сна). Отсутствие проявлений эстрогенной недостаточности может свидетельствовать о продолжающемся интермиттирующем функционировании яичников, которое, как известно, может наблюдаться у многих женщин с ПНЯ. Ряд лиц испытывает приливы даже при наличии регулярных менструаций.

Следует отметить, что пациентки с ПНЯ менее удовлетворены своей половой жизнью в отличие от здоровых женщин, хотя у большинства из них показатели сексуальной функции в пределах нормы [21, 22]. Контролируемое перекрестное исследование, выполненное S.N. Kalantaridou et al. (2008), в котором сравнивали сексуальную функцию пациенток с ПНЯ, получающих гормональную терапию (ГТ), с контрольной группой здоровых лиц, свидетельствует, что первые имеют более низкую сексуальную самооценку. У женщин с ПНЯ наблюдалась еженедельная корреляция их сексуальной активности с уровнем тестостерона в крови, тогда как в контрольной группе такой корреляции выявлено не было [21].

**Диагностика**

Диагностические критерии ПНЯ таковы:

- возраст < 40 лет;
- неправильный МЦ длительностью 4 мес и больше (олиго-, полименорея, менометроррагия, дисфункциональные маточные кровотечения);
- уровень ФСГ соответствует менопаузальным показателям по результатам двух тестов, проведенных с интервалом в 1 мес и более.

После установления диагноза необходимо выявить причины заболевания с помощью проведения таких тестов:

- определение кариотипа;
- выявление премутации FMR1 гена;
- выявление аутоантител к ткани надпочечников;
- выявление антител к тиреоидной пероксидазе;
- определение уровня тиреостимулирующего гормона;
- УЗИ органов малого таза;
- определение минеральной плотности кости (МПК).

Кариотип пациентки определяют в обязательном порядке. Так, половина случаев первичной аменореи, связанной с ПНЯ, обусловлена изменениями кариотипа [19]. Также женщине следует предложить генетическое тестирование на выявление синдрома ломкой X-хромосомы [23- 25].

У лиц с ПНЯ повышен риск развития гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности. Поэтому им показано определение уровня тиреостимулирующего гормона, антител к тиреоидной пероксидазе и к ткани надпочечников. Определение уровня яичниковых антител не рекомендуется в силу низкой специфичности этого теста. Женщинам, у которых выявлены надпочечниковые антитела, следует ежегодно проводить тесты на наличие надпочечниковой недостаточности. При выявлении тиреоидных антител необходимо ежегодно исследовать функцию щитовидной железы.

Гипогонадизм является общепризнанным фактором риска остеопороза. Поэтому в ходе диагностики ПНЯ женщинам следует выполнить основные исследования на определение МПК. Также показано проведение УЗИ для выявления возможных причин, которые могут привести к увеличению яичников и/или повышают риск их перекрута. Такой причиной является дефицит 17,20-десмолазы или аутоиммунный оофорит [2].

Лечение

Лечение больных ПНЯ должно быть направлено на коррекцию эндокринного, генетического, эмоционального и репродуктивного статусов (таблица).

ПНЯ связана с рядом эндокринных нарушений, которые можно скорректировать с помощью ГТ. Так, при применении трансдермального эстрадиола восстанавливается нормальный уровень этого гормона в организме женщины, уменьшаются вазомоторные симптомы, сохраняется эпителий влагалища и поддерживается приемлемый уровень МПК. Сегодня не существует основанных на доказательной базе руководств, регламентирующих режимы ГТ для женщин с ПНЯ. Мы рекомендуем назначать гормональный пластырь, содержащий 100 мкг эстрадиола (применять постоянно), и перорально 10 мг медроксипрогестерона ацетата в сутки в течение 12 сут ежемесячно. Трансдермальное применение эстрадиола позволяет избежать прямого попадания гормона в печень, а доза в 100 мкг поддерживает концентрацию сывороточного эстрадиола на уровне, который характерен для женщин с нормальным МЦ, – 100 пг/мл [26, 27]. Медроксипрогестерона ацетат применяется в качестве препарата первой линии терапии. Этот прогестин обладает доказанной эффективностью в предупреждении гиперплазии эндометрия у женщин, получающих полную заместительную терапию эстрогеном, которая показана молодым пациенткам с ПНЯ. Другие прогестины не обладают данным эффектом, но в сочетании с низкими дозами эстрогена рекомендованы для лечения лиц менопаузального возраста. Такой режим лечения стабилизирует у них МЦ.

Применение ОК в качестве ГТ при ПНЯ не рекомендуется, поскольку приводит к избыточному поступлению в организм стероидных гормонов, т.е. больше, чем того требуется для заместительной терапии. Кроме того, оральные эстрогены повышают риск тромбоза [28-30]. Использование режимов непрерывной комбинированной ГТ с целью вызвать аменорею у пациенток с ПНЯ не рекомендуется, поскольку результатом этого может быть unplanned беременность. Важно помнить, что ГТ у больных ПНЯ не обладает контрацептивным эффектом. Существует ряд предположений, что даже высокие дозы гормонов, содержащиеся в стероидных контрацептивах, могут недостаточно эффективно предупреждать беременность у пациенток с ПНЯ. Риск наступления спонтанной

Таблица. Основные направления в лечении женщин с ПНЯ

Терапия эндокринных нарушений	Генетическая помощь (при необходимости)	Эмоциональное здоровье	Планирование семьи
<ul style="list-style-type: none"> • Полная заместительная ГТ • Прием кальция • Прием витамина D • Физические упражнения, направленные на снижение избыточного веса 	<ul style="list-style-type: none"> • Генетическое обследование • Медицинское генетическое консультирование 	<ul style="list-style-type: none"> • Тактичное, внимательное отношение к пациентке • Направление в службу поддержки • Альтернативная помощь (психотерапевт, церковные служащие, ведение дневника, медитация) 	<ul style="list-style-type: none"> • Усыновление ребенка • Опекунство, волонтерство • Вспомогательные репродуктивные технологии (донация яйцеклеток, эмбрионов)



беременности у таких женщин составляет 5-10%, и им следует вести календарь менструальных кровотечений и проходить тест на беременность при пропуске одной менструации. При положительном результате теста на беременность рекомендуется прекратить проведение ГТ. Женщинам с ПНЯ, которые не планируют беременность, необходимо рассмотреть возможность применения негормональной контрацепции, например барьерных методов или внутриматочных средств.

Из-за повышенного риска развития остеопороза у больных ПНЯ очень важно оптимизировать факторы, поддерживающие МПК, такие как адекватный прием кальция с пищей и витамина D, а также выполнение упражнений, направленных на уменьшение избыточного веса. Примерно у половины пациенток с ПНЯ имеет место недостаточный суточный прием кальция (< 1200 мг элементарного кальция в день) и уровень витамина D в крови < 30 нг/мл. Поэтому таким женщинам показано дополнительное потребление кальция и витамина D. Обычно рекомендуется назначать 1500 мг/сут кальция карбоната (соответствует 600 мг элементарного кальция, что составляет половину суточной потребности организма) и 1000 МЕ/сут холекальциферола [31]. Женщинам, которые не получают оставшиеся 600 мг элементарного кальция из продуктов суточного рациона питания, следует назначить полную заместительную терапию микроэлемента в дозе 1200 мг элементарного кальция в день.

При возможной беременности больным ПНЯ не показаны бисфосфонаты по причине их длительного периода полувыведения из костной ткани и неизученного влияния на плод.

В дополнение к эндокринной терапии больные ПНЯ с патологическим кариотипом и с премутацией FMR1 гена нуждаются в медико-генетическом консультировании, поскольку указанные нарушения влияют не только на здоровье конкретной пациентки, но и могут иметь последствия для родственников больной и ее потенциальных потомков. Например, у женщины с премутацией гена FMR1 повышен риск рождения детей с синдромом ломкой X-хромосомы — наиболее частой формы наследственной задержки умственного развития. Ее родственники также могут быть носителями премутации этого гена и поэтому принадлежат к группе риска по рождению детей с ПНЯ и FXTAS.

Влияние ПНЯ на эмоциональную сферу

Установление диагноза «первичная недостаточность яичников» существенно влияет на эмоциональную сферу женщины. Осознание того, что она бесплодна, может влиять на самооценку, сексуальность, восприятие своего тела, взаимоотношение с окружающими [32, 33]. В большинстве случаев проблема бесплодия становится очевидной после большого числа неудачных попыток забеременеть, и такая пара, как правило, приходит к выводу о своем бесплодии самостоятельно. Кроме того, бесплодие по причине ПНЯ в большинстве случаев диагностируется неожиданно и внезапно, в ходе рассмотрения других симптомов, например нерегулярного МЦ.

По результатам исследования А.А. Groff, S.N. Covington, L.R. Halverson et al. (2005), 84% женщин с диагнозом ПНЯ предъявляли умеренные и выраженные жалобы на эмоциональный и психологический дискомфорт, возникший после установления диагноза. Так, 81% пациенток отметили, что после постановки этого диагноза они стали более раздражительными, 76% — начали испытывать депрессию, у 74% — произошло общее ухудшение самочувствия, 68% — стали ощущать себя постаревшими и у 63% женщин изменилось самовосприятие и самооценка [34]. Кроме того, 70% пациенток были раздосадованы тем, каким образом им пришлось узнать о своем диагнозе. Уровень недовольства больных коррелировал со степенью их эмоционального дистресса. Большинство женщин предпочло, чтобы их лечащий врач уделял больше внимания их состоянию и предоставил больше информации относительно заболевания.

В этом же исследовании [34] было выявлено, что для большинства больных основным источником социальной поддержки были их матери и мужья, треть пациенток попытались найти помощь у психотерапевтов.

Исходя из вышеуказанного влияния установления диагноза ПНЯ на эмоциональную сферу женщины, мы рекомендуем врачам более внимательно относиться к таким пациенткам, уделять им больше времени, предоставлять всю необходимую информацию относительно заболевания. При необходимости лечащий врач может рекомендовать другие способы психологической поддержки, например направить на консультацию к психотерапевту. Доказано, что раннее проведение мероприятий по психологической поддержке пациенток с ПНЯ чрезвычайно им необходимо [35, 36].

После проведения эндокринной терапии, генетического консультирования и оказания психологической помощи следует перейти к этапу планирования семьи в более комплексном и всестороннем варианте. Несмотря на то что многие женщины с ПНЯ хотят забеременеть, важно помнить, что не всем из них это удастся. Пациенткам, решившим родить, мы рекомендуем подождать три года, чтобы у них был хотя и небольшой, но реальный шанс забеременеть самостоятельно. Кроме того, это дает женщине и ее партнеру время психологически адаптироваться к диагнозу, успокоиться эмоционально и принять взвешенное решение относительно всех альтернативных способов планирования семьи. В некоторых случаях такая тактика дает возможность полностью подготовить супружескую пару к будущим событиям.

С того времени, как функционирование яичников у пациенток с ПНЯ становится непредсказуемым, тем из них, кто планирует родить, мы рекомендуем два-три раза в неделю делать попытки забеременеть с таким расчетом, чтобы в период овуляции в полости матки находилась сперма. У пациенток, следующих данным рекомендациям, беременность наступает в

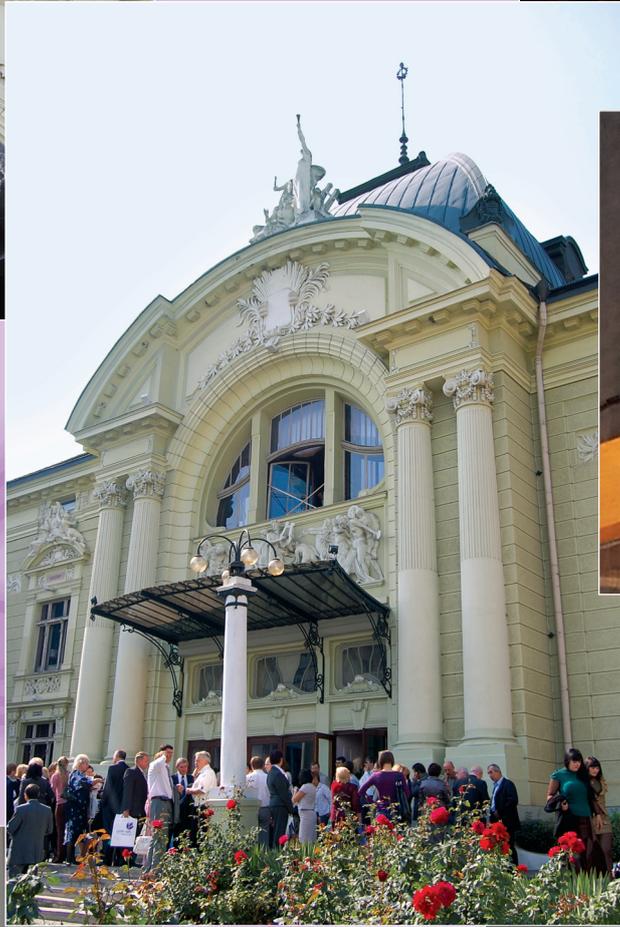
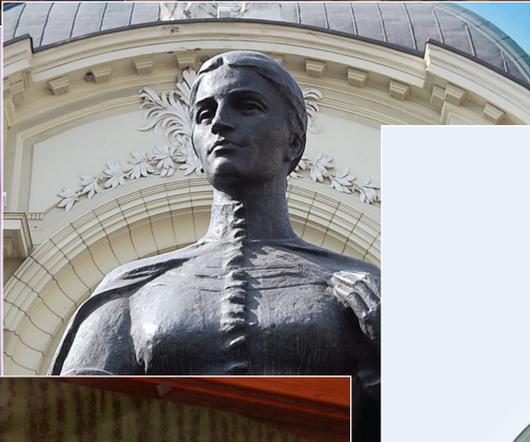


5-10% случаев. Вспомогательные репродуктивные технологии (донация яйцеклеток, эмбрионов) являются альтернативой лишь для немногих женщин. В ряде случаев альтернативой может стать опеку́нство или усыновление ребенка.

К сожалению, на сегодняшний день не разработана терапия, улучшающая функцию яичников и восстанавливающая фертильность, эффективность которой была бы подтверждена контролируемыми исследованиями, и она была бы безопасной и эффективной.

Литература

1. Welt C.K. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2008; 68: 499-509.
2. Nelson L.M. Primary ovarian insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 606-614.
3. Albright F., Smith P.H., Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am. J. Med. Sci.* 1942; 204: 625-648.
4. Baramki T.A., Jones H.W. Jr. Early premature menopause. A report of 6 cases with cytogenetic findings. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1966; 96: 990-993.
5. De Moraes-Ruehsen M., Jones G.S. Premature ovarian failure. *Fertil. Steril.* 1967; 18: 440-461.
6. Goldenberg R.L., Grodin R.L., Rodbard D. et al. Gonadotropins in women with amenorrhea. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973; 116: 1003-1009.
7. van Kasteren Y.M., Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum. Reprod. Update.* 1999; 5: 483-492.
8. Coulam C.B., Adamson S.C., Annegers J.F. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 604-606.
9. van Kasteren Y.M., Hundscheid R.D., Smits A.P. et al. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum. Reprod.* 1999; 14: 2455-2459.
10. Aittomaki K., Lucena J.L.D., Pakarinen P. et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell.* 1995; 82: 959-968.
11. Bakalov V.K., Anasti J.N., Calis K.A. et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46 XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil. Steril.* 2005; 84: 958-965.
12. Stedman's Medical Dictionary. 27 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
13. Hagerman R.J., Hagerman P.J. The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2002; 12: 278-283.
14. Sherman S.L. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 97: 189-194.
15. Wittenberger M.D., Hagerman R.J., Sherman S.L. et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil. Steril.* 2007; 87: 456-465.
16. Leehey M.A., Berry-Kravis E., Goetz C.G. et al. FMR1 CGG repeat length predicts motor dysfunction in premutation carriers. *Neurology.* 2008; 70: 1397-1402.
17. Hagerman P.J., Hagerman R.J. The fragile-X premutation: a maturing perspective. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74: 805-816.
18. Bakalov V.K., Vanderhoof V.H., Bondy C.A. et al. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2096-2100.
19. Rebar R.W., Erickson G.F., Yen S.S.C. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil. Steril.* 1982; 37: 35-41.
20. Rebar R.W., Connolly H.V. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil. Steril.* 1990; 53: 804-810.
21. Kalantaridou S.N., Vanderhoof V.H., Calis K.A. et al. Sexual function in young women with spontaneous 46 XX primary ovarian insufficiency. *Fertil. Steril.* 2008; 90: 1805-1811.
22. Van der Stege J.G., Groen H., van Zadelhoff S.J. et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2008; 15: 23-31.
23. McConkie-Rosell A., Finucane B., Cronister A. et al. Genetic counseling for fragile X syndrome: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J. Genet. Couns.* 2005; 14:2 49-270.
24. Sherman S., Pletcher B.A., Driscoll D.A. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med.* 2005; 7: 584-587.
25. ACOG Committee Opinion No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107: 1483-1485.
26. Mishell D.R. Jr., Nakamura R.M., Crosignani P.G. et al. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971; 111: 60-65.
27. Chetkowski R.J., Meldrum D.R., Steingold K.A. et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1615-1620.
28. Scarabin P.Y., Alhenc-Gelas M., Plu-Bureau G. et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3071-3078.
29. Scarabin P.Y., Oger E., Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003; 362: 428-432.
30. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation.* 2007; 115: 840-845.
31. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266-281.
32. Menning B.E. The emotional needs of infertile couples. *Fertil. Steril.* 1980; 34: 313-319.
33. Mahlstet P.P. The psychological component of infertility. *Fertil. Steril.* 1985; 43: 335-346.
34. Groff A.A., Covington S.N., Halverson L.R. et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil. Steril.* 2005; 83: 1734-1741.
35. Klug C., Toobert D.J., Fogerty M. Healthy Changes for living with diabetes: an evidence-based community diabetes self-management program. *Diabetes Educ.* 2008; 34: 1053-1061.
36. Eysenbach G., Powell J., Englesakis M. et al. Health related virtual communities and electronic support groups: systematic review of the effects of online peer to peer interactions. *Brit. Med. J.* 2004; 328: 1166.





Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии

Неотложные состояния в акушерстве, гинекологии и детской гинекологии являются одной из наиболее актуальных медицинских проблем, угрожающих жизни и здоровью как женщины, так и ребенка, и, следовательно, требующих проведения срочных лечебных мероприятий. Эти проблемы стали предметом обсуждения на научно-практической конференции и пленуме, организованных Ассоциацией акушеров-гинекологов Украины, которые проходили 23-25 сентября 2009 г. в Черновцах с участием ведущих клиницистов страны.

Пленарное заседание, посвященное неотложным состояниям в акушерстве, вызвало особый интерес у слушателей, а доклады выступающих стали объектом активных дискуссий.

Главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии МЗ Украины, профессор, д.м.н. **В.В. Каминский** существенное внимание уделил комплексному подходу к лечению массивных акушерских кровотечений (МАК). Эта тема остается актуальной на сегодня и требует дальнейшего изучения и поиска путей решения ввиду высокой материнской заболеваемости и смертности. Так, показатель акушерских кровотечений среди причин материнской смертности составляет 20–25%. Согласно ВОЗ, МАК являются причиной смерти 125–150 тыс. женщин ежегодно.

Результаты проведенного исследования, цель которого состояла в определении клинической эффективности комплексного подхода к лечению МАК (применения различных методов хирургического гемостаза, адекватной инфузионно-трансфузионной терапии, местного гемостаза), показали:

- хирургический гемостаз, выполненный по органосохраняющей методике, не приводит к полному прекращению кровотока в матке за счет выраженных сосудистых анастомозов между системой внешней и внутренней подвздошных артерий и брюшной аорты;
- перевязывание маточных, яичниковых артерий и крестцово-маточных связок современным шовным материалом является эффективным, простым и быстрым методом гемостаза;
- с помощью ультразвуковой доплерометрии выявлено снижение в 2–2,5 раза скорости диастолического кровотока и пульсаторного индекса после двусторонней перевязки магистральных сосудов;
- доказана высокая клиническая эффективность органосохраняющих методов хирургического гемостаза и их преимущества в сравнении с традиционной гистерэктомией: уменьшается интраоперационная кровопотеря, сокращается

длительность операции, снижается вероятность повреждения смежных органов и сохраняется репродуктивный потенциал;

- необходимость комплексного алгоритма действий в случае МАК.

Профилактика кровотечений заключается в рациональном ведении родов, использовании утеротоников по показаниям, соблюдении правил выполнения акушерских операций, активной тактике ведения третьего периода родов.

Член-корреспондент АМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, профессор, д.м.н. **Б.М. Венцовский** выступил с докладом «Организация неотложной помощи и интенсивная терапия критических состояний в акушерстве и гинекологии».

В реанимации нуждаются до 2–3% беременных и гинекологических больных, а в интенсивной терапии (ИТ) – 40% всех беременных и до 30% гинекологических больных. В гинекологии ИТ проводят при острых гнойных заболеваниях гениталий, дисфункциональных маточных кровотечениях, а также послеоперационным больным и др., а в акушерстве – беременным с экстрагенитальной патологией, острыми вирусными и бактериальными инфекциями, преэклампсией, аллергическими реакциями, акушерскими кровотечениями, острой хирургической патологией, синдромом аорто-кавальной компрессии.

ИТ включает такие этапы:

- интенсивное наблюдение, мониторинг;
- собственно ИТ (фармакотерапию синдрома гиперметаболизма);
- интенсивный уход (выхаживание) и адекватную нутриционную поддержку (искусственное энтеральное и парентеральное питание).

При проведении ИТ необходимо различать общие неспецифические компоненты, характерные для любого критического состояния (искусственная вентиляция легких, инфузионная терапия, плазмаферез, гемосорбция, гипербарическая оксигенация и др.) и специфические – устранение синдромов, вызванных особенностями акушерской клиники (перитонит после кесарева сечения, гипотоническое кровотечение). Также значительную роль играет выбор уровней коррекции, до которых необходимо снижать или повышать те или иные параметры гомеостаза.

Докладчиком был сделан акцент на необходимости своевременной адекватной неотложной помощи при шоковых состояниях в акушерской и гинекологической практике. Это те состояния (в частности



геморрагический шок), при которых именно акушер-гинеколог должен первым оказать неотложную помощь. ИТ массивной кровопотери заключается в эффективной остановке кровотечения и грамотном восстановлении объема циркулирующей крови. Необходимы катеризация магистрального сосуда, введение катетера Фолея в мочевой пузырь для контроля за почасовым диурезом, достоверная оценка величины кровопотери и количества выделяемой мочи, уровня артериального давления (АД) и т.д., а главное – своевременное оперативное лечение в адекватном объеме.

Также не следует забывать, что при всех видах критических состояний в акушерской практике вследствие снижения активности механизмов адаптации возникает риск манифестации гнойно-воспалительных осложнений. В таких случаях целесообразно использовать антибиотики широкого спектра действия в комбинации с орнидазолом (мератином). Для снижения болевых ощущений, возникающих в результате манипуляций и осмотров, можно применять денебол, который не ингибирует агрегацию тромбоцитов и снижает потребность в опиоидах. Завершать ИТ следует на стадии полиорганной дисфункции (начальных функциональных расстройств, требующих некоторой коррекции) и не допустить развития синдрома полиорганной недостаточности.

Тему интенсивного лечения и неотложных мероприятий по остановке акушерских кровотечений продолжил **Н.А. Щербина** (Харьковский национальный медицинский университет). Физиология гемостаза состоит из трех этапов – утеротонического, сосудистотромбоцитарного, а также ферментативной коагуляции. Традиционно остаются два стратегических направления оказания помощи при акушерских кровотечениях – непосредственно остановка кровотечения и борьба с кровопотерей. При этом методы, используемые с целью гемостаза, никогда не должны повторяться. Алгоритм оказания помощи при акушерских кровотечениях заключается в следующем.

1. Опорожнение мочевого пузыря, наружный массаж матки, локальная гипотермия, прижатие брюшного отдела аорты кулаком, введение утеротоников (окситоцина, метилэргометрина, мизопростола).

2. Ручная или инструментальная ревизия полости матки под внутривенным наркозом.

3. Наложение зажимов на параметрий по Бакшееву или трансвагинальное наложение швов. Использование внутриматочных баллонов (по типу катетера Фолея, зонда Блэкмора).

Что касается экстирпации матки, то при резком снижении гемодинамики хирургическое лечение должно проводиться следующим образом: лигирование маточных сосудов, затем приостановка операции, восстановление гемодинамики и продолжение операции. В критических ситуациях при выраженной коагулопатии завершающим этапом хирургического гемостаза может быть тампонада малого таза (модификация тампонов Микулича).

Р.А. Ткаченко, доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского института им. А.А. Богомольца вниманию слушателей представил сравнительный обзор современных протоколов лечения тяжелой преэклампсии и эклампсии (Приказ МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» и руководство Королевского колледжа акушеров и гинекологов Великобритании по ведению преэклампсии [PRECOG, Pre-eclampsia Community Guideline, 2009]). Так, руководство содержит ряд отличий от отечественной тактики ведения таких беременных, о которых речь пойдет ниже. Согласно PRECOG, антигипертензивное лечение следует начинать, если уровень систолического АД >160 мм рт. ст. или диастолического АД >110 мм рт. ст. Для женщин с другими показателями тяжелого состояния решение о лечении может быть принято и при более низком АД (уровень доказательности [УД] С). Для интенсивного лечения тяжелой гипертензии назначают лабеталол перорально или внутривенно, нифедипин перорально (принимать внутрь, а не под язык) или внутривенно гидралазин (УД А). Следует избегать применения атенолола, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и диуретиков (УД В). Лабеталол нельзя назначать больным астмой. В снижении уровня АД лабеталол имеет преимущество, поскольку при выраженной артериальной гипертензии его можно сначала принимать перорально, а в дальнейшем при необходимости вводить внутривенно. Предполагается, что гидралазин может быть менее эффективным, хотя не имеется достаточных оснований для того, чтобы воздерживаться от его применения. Существует единое мнение, что нет необходимости в немедленной антигипертензивной терапии, если уровень АД < 160/100 мм рт. ст. Исключение могут составлять случаи, когда существуют признаки потенциального развития более тяжелого заболевания, такие как значительная протеинурия или HELLP-синдром, а также если на это указывают результаты гематологических тестов (УД Ia). Вследствие лечения возможно продление беременности в среднем на 15 дней, если отсутствуют причины для проведения родоразрешения.

Предпочтительным методом профилактики преэклампсии является назначение сульфата магния. Ударную дозу препарата вводят с помощью инфузионного насоса в количестве 4 г за 5-10 мин, а в дальнейшем – по 1 г/ч в течение 24 ч после последнего приступа (УД Ia). Рецидивирующие приступы рекомендуется лечить либо болюсным введением 2 г сульфата магния, либо путем повышения темпа инфузии до 1,5 или 2 г/ч (УД А). После стабилизации состояния следует без особой спешки спланировать родоразрешение. При этом приемлема отсрочка в несколько часов, чтобы убедиться в правильности лечения (при условии отсутствия причин для беспокойства, например обусловленных брадикардией плода).



Рекомендуется ограничить потребление женщиной жидкости в интра- и постнатальный периоды с целью снижения риска перегрузки жидкостью. В обычных условиях общий прием жидкости сокращается до 80 мл/ч или 1 мл/кг/ч. Режим ограничения жидкости следует поддерживать, пока существует постнатальный диурез, так как при острой преэклампсии обычно развивается олигурия. Не существует факторов, указывающих на то, что поддержание определенного количества выделяемой мочи необходимо для предотвращения почечной недостаточности. Препаратом для устранения дефицита объема циркулирующей крови служит 6 или 10% раствор гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК). Предпочтение отдают третьему поколению ГЭК (венофундину), поскольку у них меньше побочных эффектов и ниже требуемая доза.

Решение о родоразрешении необходимо принимать, когда состояние женщины стабильно (УД С). Если срок гестации < 34 нед, роды можно отсрочить. При этом необходимо назначить кортикостероиды, а через 24 ч заново оценить пользу консервативного лечения (УД А). После родов рекомендуется продолжить антигипертензивную терапию в соответствии с уровнем АД. Такое лечение может продлиться до 3 мес (УД С). В течение 6 нед после родов пациенткам необходимо проводить мониторинг уровня АД и протеинурии у терапевта. При этом врачам следует помнить, что преэклампсия в 44% случаев развивается после родов, особенно если роды происходили в срок. Поэтому женщины с признаками, сопоставимыми с преэклампсией, подлежат тщательному обследованию.

Снижение доз и отмена антигипертензивной терапии должны проводиться постепенно. В настоящее время нет достаточных оснований, чтобы рекомендовать какой-либо определенный антигипертензивный препарат. В постнатальный период обычно избегают применения α -метилдопы из-за неблагоприятного эффекта этого препарата, в частности депрессии. Кормящим матерям назначают лабеталол, атенолол, нифедипин и эналаприл как по отдельности, так и в комбинации.

Вопросы, касающиеся эмболии околоплодными водами, осветил член-корреспондент АМН Украины, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, профессор, д.м.н. **Л.Б. Маркин**. Алгоритм лечения эмболии околоплодными водами должен быть таким:

- катетеризация 2-3 вен (плюс подключичной вены);
- искусственная вентиляция легких (фентанил 0,5 мг/кг, дроперидол 4-6 мл, 2% оксibuтират натрия 20 мл);
- анафилактические средства (преднизолон 300-400 мг, гидрокортизон 1 г);
- антигистаминные препараты (димедрол 20 мг, супрастин 20 мг, тавеги 2 мл);

- бронхолитики (эуфиллин 240 мг, 2% папаверин 2 мл, 2% но-шпа 4 мл, тербуталин 0,5 мл, атропин 1 мг);
- мембраностабилизаторы (троксевазин 5 мл, этамзилат натрия 500 мг, цитомак 35 мг, эссенциале 10 мл).

При центральном венозном давлении < 8 см водн. ст. необходимо проводить коррекцию гиповолемии инфузией коллоидов (декстран, стабизол) и кристаллоидов (физиологический раствор, лактатный раствор Рингера) в соотношении 2:1 со скоростью 10-20 мл/мин. При центральном венозном давлении > 8 см водн. ст. следует повышать сосудистый тонус путем использования допамина, добутамина (10 мкг/кг массы тела). Для лечения ДВС-синдрома применяют гепарин по 50 Ед/кг, свежемороженую плазму 600-1200 мл, рекофол/стабизол 500 мл, эротрицитарную массу, контрикал (100 тыс. Ед), трасилол (400 тыс. Ед), апротинин (300 тыс. Ед), транексамовую кислоту (100 мг/кг).

Заведующий кафедрой перинатальной медицины, детской и подростковой гинекологии Одесского государственного медицинского университета, профессор, д.м.н. **А.А. Зелинский** в своем выступлении затронул весьма важную тему – перитонит после кесарева сечения. К сожалению, сегодня все еще остается множество неразрешенных организационных, диагностических и хирургических проблем в этом направлении. Прежде всего это недооценка наиболее значимых факторов риска развития как послеродовых, так и послеоперационных гнойно-септических осложнений; недооценка состава микрофлоры, выявляемой во время наблюдения за течением беременности; отсутствие определения спектра бактериальных инфекций и антибиотикочувствительности в период подготовки к проведению кесарева сечения; недооценка клинической симптоматики в развитии перитонита; запоздалость хирургического вмешательства; недостаточный объем операции; неправильный выбор тактики завершения операции и др.

Подводя итог вышесказанному, можно отметить, что по мнению большинства клиницистов сегодня эффективность терапии неотложных состояний в акушерстве и гинекологии зависит не только от квалификации врача, его умения правильно определиться с тактикой ведения пациенток и наличия необходимых условий в стационаре (диагностической и лечебной аппаратуры, медикаментов и пр.), но и от уровня коллегиальности, четкого распределения обязанностей и слаженности работы медицинского персонала (акушеров, гинекологов, анестезиологов, среднего медицинского звена, лабораторной службы и др.). Как подчеркнул Б.М. Венцовский «...только высокопрофессиональный в медицинском и организационном плане коллектив и взаимоуважаемая коллегиальность позволяют спасти жизнь и сохранить здоровье пациентам».

Подготовила Леся Коломиец



Диагностика и лечение заболеваний пубертатного периода

И.Б. Вовк, д.м.н., профессор, заведующая отделением планирования семьи и полового созревания детей и подростков Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины



В последние годы в гинекологии все больше внимания уделяется вопросам формирования репродуктивного здоровья девочек-подростков, поскольку своевременное выявление и адекватная терапия нарушений гинекологической сферы в период полового созревания являются залогом сохранения репродуктивного здоровья будущей женщины и матери.

Накопленный нами опыт в области детской гинекологии показал, что в связи с возрастными анатомо-физиологическими особенностями гениталий заболевания у девочек-подростков отличаются от таковых у взрослых женщин как по распространенности, так и по течению. Установлено, что уже в детском возрасте

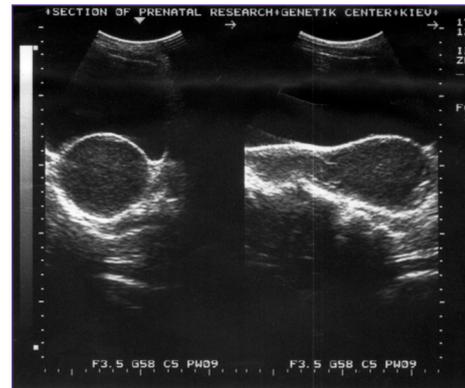


Рис. 3. Гематометра и гематокольпос при аплазии средней трети влагалища

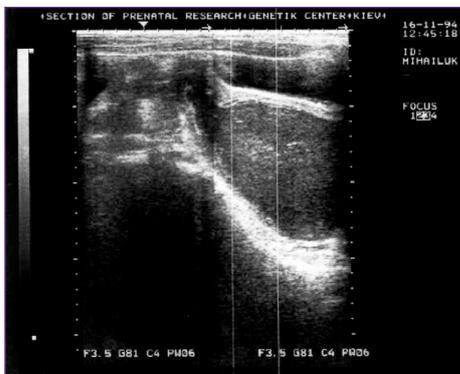


Рис. 1. Гематокольпос и гематометра при атрезии девственной плевы

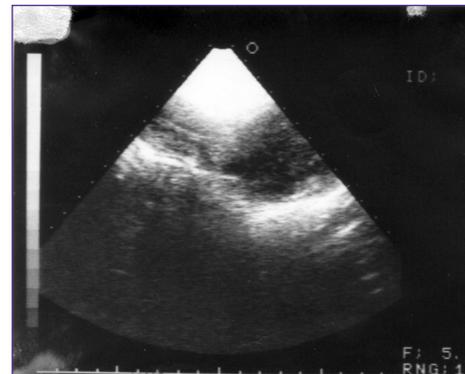


Рис. 4. Гематоцервикс при атрезии наружного зева цервикального канала



Рис. 2. Гематокольпос и гематометра при аплазии нижней трети влагалища



Рис. 5. Функционирующий рудиментарный рог тела матки



встречается различная гинекологическая патология и аномалии развития, которые в дальнейшем могут стать причиной нарушений специфических функций женского организма (рис. 1-5).

Известно, что возникающие в процессе полового созревания девочки нарушения в дальнейшем приводят к развитию ряда патологических отклонений и серьезных заболеваний. Следовательно, при оценке правильности полового созревания необходимо помнить, что это самый лабильный период в жизни женщины, когда неустановившаяся репродуктивная система организма наиболее чувствительна к воздействию неблагоприятных внешних и внутренних факторов.

Период полового созревания начинается с 7-8-летнего возраста и состоит из трех стадий.

Первая стадия – препубертатный период (от 7 до 9 лет), характеризующийся началом созревания гипоталамических структур мозга и выделением гонадотропина в ациклическом режиме каждые 5-7 дней.

Вторая стадия – первая фаза пубертатного периода (10-13 лет, до появления менархе). В это время происходит формирование ритма выделения гонадотропинов и увеличение выработки эстрогенов в яичниках.

Третья стадия представляет собой вторую фазу пубертатного периода (14-17 лет, после менархе) и заключается в количественном увеличении выброса гонадотропинов, установлении циклического ритма их выделения. В этот период также формируется и закрепляется репродуктивный тип функционирования гипоталамо-гипофизарной системы с полноценным двухфазным овуляторным менструальным циклом (МЦ).

Для оценки правильности полового созревания девочек необходимо учитывать время, степень развития половых органов и признаков, последовательность их появления.

Нарушения менструального цикла

Более 60% всех обращающихся к детскому гинекологу пациенток страдают различными нарушениями менструальной функции, что обусловлено возрастной нестойкостью системы ее регуляции в период полового созревания и высокой чувствительностью к различным экзо- и эндогенным факторам, в т.ч. к психоэмоциональным и физическим перегрузкам. Следует отметить, что у дошкольниц встречаются в основном воспалительные заболевания наружных половых органов, а у девочек пубертатного периода на первом месте находятся нарушения МЦ, которые включают ювенильные маточные кровотечения, альго- и аменорею.

Дефицит прогестерона, возникающий вследствие недостаточности желтого тела при ановуляторных МЦ, способствует возникновению гиперпластических процессов в эндометрии и затрудняет его полноценное отторжение, что приводит к длительным менструациям,

переходящим в пубертатные маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности.

Наиболее частые причины менструальных нарушений у девочек-подростков:

- неустановившийся цирхоральный ритм секреции гонадолиберина;
- неправильный ритм выделения гонадотропинов;
- отсутствие овуляции и желтого тела в яичниках;
- дефицит прогестерона;
- отсутствие или недостаточность секреторной фазы развития эндометрия, неполноценное его отторжение.

Эти факторы обуславливают развитие гиперплазии эндометрия, что в свою очередь приводит к дисфункциональным маточным кровотечениям.

Согласно рекомендациям IX Всемирного конгресса гинекологов-эндокринологов (Флоренция, 2000), у пациенток с нерегулярным МЦ в период его становления рекомендуется проводить терапию гестагенными препаратами в течение первых двух-трех лет после наступления менархе. Наиболее целесообразно корректировать нарушения МЦ прогестинами, т.е. препаратами, оказывающими действие, подобное эффекту гормона желтого тела – прогестерона.

Показания к гормональной терапии (ГТ) у девочек пубертатного возраста следующие:

- длительное и обильное кровотечение с явлениями вторичной анемии;
- отсутствие эффекта от симптоматической терапии при умеренном и длительном кровотечениях;
- длительные кровотечения и наличие гиперплазии эндометрия (при М-эхо > 10 мм).

Препаратом выбора при проведении такой ГТ является Дуфастон (дидрогестерон). Будучи изомером эндогенного прогестерона, дидрогестерон не угнетает овуляцию и обладает рядом следующих положительных свойств:

- способствует формированию ритмичности секреции гонадолиберина;
- не подавляет секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ);
- вызывает полноценную циклическую секреторную трансформацию эндометрия;
- обеспечивает полное отторжение эндометрия во время менструации;
- не нарушает чувствительность гипофиза к стимулирующему действию гонадотропного релизинг-гормона.

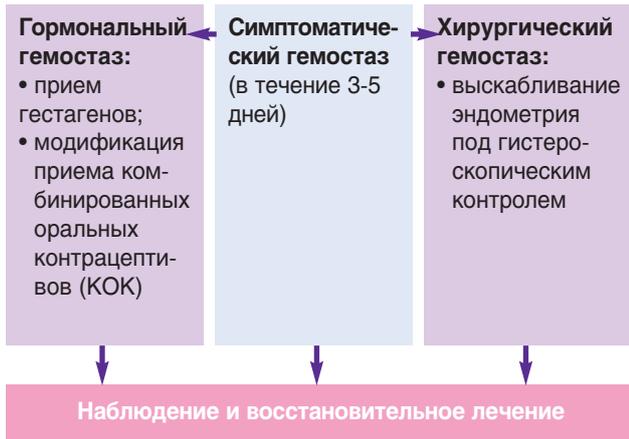
Современные технологии остановки маточных кровотечений у девочек представлены на схеме.

Дисменорея

Одним из самых распространенных гинекологических заболеваний среди подростков является дисменорея. Ее частота колеблется от 43 до 90%, причем более чем у половины девушек заболевание



Схема. Современные технологии остановки маточных кровотечений у подростков



характеризуется тяжелым течением с потерей трудоспособности и социальной адаптации. У подростков встречается преимущественно первичная дисменорея, под которой понимают болезненные менструации при отсутствии патологических изменений со стороны половых органов. Пик встречаемости заболевания приходится на 17-18 лет, т.е. на момент окончательного становления менструальной функции и формирования овуляторного МЦ. Эта закономерность, в частности, указывает на существенную роль овуляции в развитии первичной дисменореи.

В патогенезе дисменореи важную роль играет вазопрессин. Повышенный уровень этого гормона приводит к увеличению концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ крови. Это, в свою очередь, усиливает сократительную активность матки, приводит к снижению маточного кровотока, в результате чего развивается дисменорея.

Сочетание гормональных, нейровегетативных, обменных, психических и эмоциональных расстройств при менструации требует поиска комплексного и более дифференцированного подхода к лечению дисменореи. При этом, рассматривая проблему диагностики и лечения первичной дисменореи у подростков, обязательно следует помнить о том, что одним из неблагоприятных исходов заболевания является развитие кист яичников. Следовательно, врачебная тактика должна быть направлена на предупреждение данного нежелательного последствия.

Принципы лечения дисменореи:

- витаминотерапия;
- применение препаратов с антипростагландиновой активностью;
- ГТ;
- назначение седативных и общеукрепляющих средств.

Фармакотерапия первичной дисменореи направлена прежде всего на нормализацию МЦ и снижение продукции простагландинов. При этом лечение должно быть строго индивидуально, в зависимости от

выявленных особенностей подросткового организма (характер боли, наличие экстрагенитальных заболеваний и т.п.). Немаловажное значение в лечении этой патологии имеет витаминотерапия. В частности, эффективно применение витамина B_6 , который способствует нормализации корково-подкорковых взаимоотношений, и витамина Е. В качестве ГТ применяют гестагены (прогестерон, производные прогестерона и тестостерона) и микродозированные КОК. КОК путем подавления продукции эстрогенов уменьшают выработку простагландинов, окситоцина и вазопрессина, что в комплексе приводит к снижению тонуса матки и внутриматочного давления.

Гестагены опосредованно снижают продукцию простагландинов и соответственно сократительную активность матки, а также влияют на ее мышечную стенку, снижая порог возбудимости. Оптимальным гестагеном для нормализации менструальной функции у подростков является Дуфастон (дидрогестерон) – метаболически нейтральный гестаген, не подавляющий овуляцию.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

На протяжении последнего десятилетия объектом наиболее пристального внимания гинекологов является СПКЯ. Данный синдром представляет собой самое распространенное гиперандрогенное состояние и одно из наиболее часто встречающихся заболеваний эндокринной сферы у девушек и женщин детородного возраста. Под СПКЯ подразумевают клинический симптомокомплекс, характеризующийся олиго- или аменореей, сочетающейся с эндокринными сдвигами в виде повышения уровня ЛГ, андростендиона и тестостерона на фоне нормального или сниженного содержания фолликулостимулирующего гормона в плазме периферической крови. Признаками заболевания являются гирсутизм, ожирение и увеличение яичников. СПКЯ может быть первичным (синдром Штейна-Левенталя) и вторичным (как нейроэндокринная форма гипоталамического синдрома, при гиперпролактинемии, на фоне первичного гипотиреоза).

Факторы риска развития СПКЯ у подростков (Warren-Ulanch J. et al., 2006; Mastokaros G. et al., 2006) таковы:

- преждевременное пубархе (признак инсулинорезистентности);
- избыточная масса тела, ожирение;
- масса при рождении ≤ 2700 г;
- наличие в семейном анамнезе СПКЯ, сахарного диабета 2-го типа, раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Особенности течения СПКЯ в подростковом возрасте (Warren-Ulanch J. et al., 2006; Mastokaros G. et al., 2006) следующие:

- высокая частота нарушений МЦ в течение периода становления менструальной функции (шесть и менее циклов в год на протяжении двух лет после наступления менархе);



- транзиторная гиперкортизолемиа;
- более низкая частота гирсутизма (преимущественно другие кожные проявления гиперандрогении).

Согласно современным критериям диагностики (Rotterdam Polycystic Ovary Syndrome Consensus, 2003), диагноз СПКЯ является диагнозом исключения и ставится при наличии двух из трех нижеперечисленных критериев (при условии исключения других гиперандрогенных заболеваний):

- клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении;
- хроническая ановуляция;
- поликистозные изменения яичников, диагностированные с помощью УЗИ.

Терапевтические подходы к лечению СПКЯ подростков включают здоровый образ жизни, сбалансированное питание, дозированную физическую нагрузку и ГТ. Последняя заключается в приеме антиандрогенных КОК и обеспечивает:

- нормализацию гормонального гомеостаза;
- предупреждение прогрессирования симптоматики СПКЯ;

- коррекцию нарушения МЦ;
- протективное воздействие на эндометрий;
- лечение кожных проявлений гиперандрогении.

При гирсутизме применяют антиандрогены в различных комбинациях с КОК.

Препараты КОК, назначаемые при СПКЯ, должны:

- включать прогестины, лишённые андрогенного действия и не влияющие на систему цитохрома P₄₅₀ печени (неацетилированные и неэтилированные прогестины, такие как прогестерон, диеногест, дроспиренон);
- иметь предпочтительно антиандрогенное действие;
- обладать антиальдостероновой активностью (особенно при наличии метаболических расстройств);
- отличаться нейтральностью в отношении метаболизма углеводов.

Таким образом, раннее выявление и адекватное лечение заболеваний репродуктивных органов у девочек-подростков позволяет решить одну из актуальных задач гинекологии – сохранение репродуктивного здоровья женщины.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



Шановні колеги!

Міністерство охорони здоров'я України, Академія медичних наук України, Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Асоціація фізіатрів і пульмонологів України, Асоціація хіміотерапевтів України запрошують вас до участі в роботі **II Міжнародного конгресу з антиінфекційної хіміотерапії**, що проходитьиме **15-16 грудня 2009 р.** у конференц-залі НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

У роботі заходу візьмуть участь провідні фахівці країни в галузі хіміотерапії.

Основні напрямки роботи конгресу: пульмонологія, педіатрія, акушерство та гінекологія, нефрологія та урологія, хірургія, інфекційні хвороби, вірусологія, анестезіологія та реаніматологія, гастроентерологія.

Конгрес внесений до реєстру з'їздів, симпозіумів, конференцій МОЗ України 2009 р.

Запрошення від оргкомітету конференції згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 332 від 20.11.1991 р. є підставою для відрядження. Учасникам конгресу видаватимуть сертифікат.

Контактні телефони:

(044) 275-04-02 – директор Національного інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, академік АМН України, професор Фещенко Юрій Іванович;

(044) 270-35-61 – професор Дзюблик Олександр Ярославович.

Оргкомітет





Здоровое развитие — ради будущих поколений

8 октября с.г. в Киеве под эгидой Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика и представительства компании «Рихтер Гедеон» в Украине состоялась IV Международная научно-практическая конференция «Здоровое развитие – ради будущих поколений. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». Мероприятие совпало с 55-летним юбилеем присутствия на украинском фармацевтическом рынке компании «Рихтер Гедеон», крупнейшего производителя современных лекарственных средств, используемых в акушерско-гинекологической практике. Среди отечественных практикующих клиницистов «Рихтер Гедеон» давно заслужил репутацию надежного партнера в лечении гинекологических больных.

В мероприятии приняли участие свыше 1000 акушеров-гинекологов из различных регионов страны, перед которыми с многопрофильными докладами выступили ведущие украинские и российские специалисты. И несмотря на то что конференция проходила всего лишь один день, она была информационно насыщенной, представляла большой практический интерес для врачей, а также (что весьма немаловажно) была безупречно организованной.

С приветственным словом к гостям и участникам конференции обратился главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии МЗ Украины, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, профессор, д.м.н. **В.В. Каминский**, отметив важность и необходимость проведения этого мероприятия.

М.Ю. Сергиенко, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького осветила **дискуссионные вопросы дисгормональных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ)**.



С учетом патогенеза развития мастопатии патогенетически обоснованной является терапия этого заболевания гормональными препаратами. Рассматривая вопросы «за» и «против» применения комбинированных

оральных контрацептивов (КОК) при мастопатии, лектор отметила, что их назначение может быть методом выбора у женщин, у которых нет противопоказаний к использованию данных препаратов. Согласно критериям преемственности ВОЗ, применение КОК при ДЗМЖ с целью контрацепции является безопасным. Прием монофазных КОК в течение года снижает риск развития ДЗМЖ на 50-75%, причем профилактический эффект повышается с увеличением длительности их приема. Механизмы положительного влияния монофазных КОК при ДЗМЖ заключаются в блокировании гонадотропных гормонов, подавлении овуляции и устранении колебаний половых гормонов в организме женщины. Применение низкодозированных КОК снижает риск развития рака молочной железы в два раза (Савельева И.С., 1999). Синтетические прогестагены селективного типа могут влиять на пролиферацию молочной железы подобно воздействию на эндометрий — оказывать антиэстрогенный эффект за счет влияния на эстрадиолконвертирующие энзимы (Татарчук Т.Ф., 2003).

Показаниями для назначения КОК при мастопатии являются:

- отсутствие эффекта от негормональной терапии и терапии гестагенами;
- отсутствие результата от негормональной коррекции гиперандрогении;
- сочетание мастопатии с проблемами кожи;
- наличие сопутствующей гинекологической патологии, в лечении которой могут быть использованы неконтрацептивные эффекты КОК;
- операции на органах малого таза в анамнезе;
- наличие фиброаденомы молочной железы до 1 см в диаметре или с целью профилактики рецидива после ее удаления.

К КОК, назначаемым на фоне ДЗМЖ, предъявляют следующие требования. Они должны обладать низкой дозой эстрогенов, высокой селективностью гестагенного компонента, дополнительными профилактическими эффектами. Именно таким требованиям отвечает комбинированный монофазный оральные контрацептив линдинет, содержащий 20 (30) мкг этинилэстрадиола и 75 мкг высокоселективного гестагена третьего поколения — гестодена.

Мастодиния, возникающая на фоне приема КОК, носит временный характер, подтверждает наличие гормональной перестройки и редко наблюдается у пациенток, ранее принимавших эти препараты.



Доклад профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шуплика С.И. Жук о современных подходах к диагностике и лечению невоспалительных заболеваний женских половых органов вызвал огромный интерес у присутствующих.



Член-корреспондент АМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, д.м.н., профессор Л.Б. Маркин остановился на роли оперативных методов родоразрешения в современном акушерстве.



Как известно, боль – основной симптом, характерный для большинства гинекологических заболеваний. В основе формирования хронической тазовой боли при невоспалительных заболеваниях органов малого таза лежат нарушения функции периферических и центральных отделов нервной и эндокринной систем. Основные принципы лечения хронической тазовой боли с точки зрения гинеколога основываются на патогенетической терапии и включают: нормализацию биохимических процессов в тканях, окружающих болевой рецептор; ликвидацию эндотелиальной дисфункции; устранение дисгормональных нарушений; предотвращение поступления патологической пульсации в ЦНС и нормализацию процессов в ЦНС.

Проблема хронической тазовой боли является очень актуальной для практических врачей, так как обращаемость пациенток за медицинской помощью по поводу болевого синдрома высока. Дифференциальная диагностика и самое главное – дифференциальный подход в лечении невоспалительной болезни органов малого таза позволяет избежать полипрагмазии и необоснованного назначения антибиотиков. Для достижения вышеуказанных целей может быть использована заместительная гормональная терапия, КОК (линдинет 30), антиоксидантная терапия, витаминно-, энзимотерапия, нестероидные противовоспалительные средства, антиконвульсанты и антидепрессанты (индивидуально подбираемые неврологами). Линдинет 30 не только необходимо рассматривать как препарат с контрацептивным эффектом, но и также следует учитывать его лечебные и профилактические эффекты. Линдинет 30 устраняет дисгормональные нарушения и локальную гиперэстрогению, а как известно, в регуляции болевой чувствительности органов малого таза принимают участие половые гормоны. Установлено, что существует прямая зависимость между состоянием нервных окончаний и уровнем локальной гормонемии (Подзолкова Н.М., 2003). При этом патогенетическое лечение должно быть индивидуальным, а диагностику хронической тазовой боли необходимо выполнять с обязательным участием смежных специалистов (урологов, неврологов, психиатров, терапевтов).

Выступающий акцентировал внимание на причинах роста количества операций кесарева сечения, их неблагоприятных последствиях, а также на путях снижения частоты применения этого метода родоразрешения.

Гость конференции, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Российского университета дружбы народов М.Б. Хамошина привлекла внимание слушателей представила два доклада. Первый был посвящен диагностике и лечению миомы матки, второй – эстетическим возможностям применения КОК.



В ходе первого выступления были рассмотрены вопросы патогенеза миомы матки, ее формы, гистологическая классификация, методы обследования, клинические проявления. Особое внимание было уделено современной тактике лечения этого заболевания. Так, сегодня применяется активная тактика ведения пациенток с миомой матки, растет число органосохраняющих операций, более активно используются медикаментозные методы, внедряются малоинвазивные технологии, нанотехнологии. Современные методы лечения включают гистерэктомию, миомэктомию (гистероскопическую, лапароскопическую, абдоминальную), миолиз (термическую, криогенную, лазерную, ультразвуковую, электрическую деваскуляризацию и денервацию миоматозного узла), ультразвуковую фокусированную абляцию миоматозных узлов, эмболизацию маточных артерий, медикаментозную терапию (подразумевается органосохраняющий подход). Несмотря на обратимый эффект, последняя позволяет тормозить рост опухоли, уменьшить размеры матки, добиться регресса клинических симптомов, сохранить репродуктивную функцию, избежать операции в перименопаузе. Механизм действия фармпрепаратов, применяемых для лечения миомы матки, преимущественно заключается во временном и обратимом угнетении функции



яичников. К таким препаратам относятся аналоги рилизинг-гормонов, антипрогестагены, антигонадотропины, прогестагены (используются при сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия), КОК и негормональные препараты для симптоматической терапии. Механизм действия КОК при миоме обусловлен гестагенным компонентом. Наиболее «сильным» гестагеном для медикаментозной терапии миомы (который может блокировать рецепторы к гестагену, но не вызывать пролиферацию) является дезогестрел (новинет, регулон). В зависимости от размера миоматозных узлов алгоритм медикаментозного лечения может быть следующий: при узле до 2 см возможна монотерапия новинетом; при узле размером 2-3 см на первом этапе применяются агонисты рилизинг-гормонов/антигонадотропины, а на втором – новинет; при миоме более 3 см показано оперативное лечение (миомэктомия) с последующей поддерживающей терапией новинетом или регулоном.

Во втором докладе был сделан акцент на лечебных целях применения КОК, в частности на терапии угревой болезни. Принципы подбора КОК при угревой болезни включают необходимость надежной контрацепции, отсутствие противопоказаний для приема КОК, необходимость консультации дерматолога-косметолога, гинеколога-эндокринолога, а также тщательного выбора гестагена, входящего в состав контрацептива. Механизмы действия КОК при угревой болезни заключаются: в снижении синтеза тестостерона в яичниках и надпочечниках; повышении продукции в печени глобулина, связывающего половые стероиды; снижении уровня свободного тестостерона, активности 5- α -редуктазы, продукции дигидротестостерона. По данным В.Н. Прилепской (1999), высокоэффективными и приемлемыми КОК, обладающими низкой частотой побочных эффектов, которые могут применяться с лечебной и контрацептивной целью у женщин с андрогензависимыми заболеваниями кожи, являются препараты, содержащие прогестин 3-го поколения – дезогестрел (новинет, регулон). Также необходимо учесть и лечебно-профилактические возможности новинета и регулона при наличии у пациентки риска нежелательной беременности, нерегулярных или болезненных менструаций, риска опухолей яичника, гиперпластических процессов эндометрия. При этом препараты новинет и регулон находят свою нишу в терапии угревой болезни различной степени тяжести – они более эффективны при наличии элементов с преобладанием воспалительного компонента (папулы, пустулы, узелки), чем при комедонах; могут использоваться в комплексе с местным лечением, а также в качестве системной антиандрогенной терапии.

Г.Ф. Рощина, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии НМАПО им. П.Л. Шупика представила данные доказательной медицины относительно положительных воздействий и побочных эффектов КОК.



Лечебные и профилактические эффекты этих препаратов известны всем (снижение риска развития рака эндометрия и яичников, нормализация менструального цикла и т.д.). Причиной появления побочных эффектов раньше считали высокое содержание эстрогенов (более 35 мкг), прогестины 1-го и 2-го поколения, которые обладают меньшей селективностью по сравнению с прогестинами 3-го поколения (дезогестрелом и гестоденом). Современные контрацептивы содержат 30 и 20 мкг этинилэстрадиола и прогестины последнего поколения, что повышает профиль их безопасности и обеспечивает хорошую переносимость при длительном приеме. Согласно результатам последнего Кокрановского обзора (2006), режим применения КОК влияет только на частоту некоторых нежелательных эффектов, и оба режима – циклический и пролонгированный – хорошо переносятся женщинами. Пока нет единых исследовательских критериев, нельзя сделать заключение о преимуществе одного режима над другим. Учитывая те факты, что все КОК содержат минимальное количество этинилэстрадиола, а режимы применения играют второстепенную роль в возникновении побочных эффектов, можно сделать вывод, что главная причина – это не состав и форма выпуска препаратов (режимы, в которых они назначаются, – 24 + 4, 63 + 7), а период адаптации. Период адаптации – временной промежуток, когда женский организм перестраивается на более низкие уровни гормонов.

Сегодня установлено, что низкодозированные КОК не повышают риск инсультов у некурящих женщин, не страдающих мигренями. Также в настоящее время отсутствуют данные доказательной медицины, свидетельствующие в пользу связи между приемом КОК и увеличением массы тела, а также риском депрессии у молодых женщин. На фоне применения КОК снижается риск развития миомы матки, рака эндометрия, госпитализаций по поводу дисгормональных заболеваний молочных желез, эктопической беременности, а также частота клинических проявлений дисменореи и эндометриоза. Имеются данные, что у женщин, принимающих КОК, повышен относительный риск развития рака шейки матки. Однако в настоящее время доказано, что такой риск является статистически значимым только при приеме КОК на протяжении 8 лет и более и снижается после прекращения их применения. В этих исследованиях также не учитывалось инфицирование вирусом папилломы человека,



который является основной причиной развития дисплазий и рака шейки матки. Поэтому на данный момент этот вопрос требует дальнейшего изучения. В настоящее время профиль безопасности КОК достаточно высок, и нет однозначного заключения, подтверждающего связь их применения с развитием рака шейки матки. На сегодня нет отдаленных результатов (5 лет и более) о влиянии на эпителий шейки матки гормонов с целью контрацепции, которые поступают в системный кровоток через влагалище (кольца, спреи). Это требует дальнейшего изучения, так как известно, что вирус папилломы человека в некоторых случаях активизируется в присутствии эстрогенов, с образованием из них агрессивных метаболитов. Однако не имеется достаточно данных, подтверждающих или опровергающих эти факты.

В заключение доклада лектор подчеркнула, что благодаря входящим в состав современных КОК различным типам прогестинов (с разными индексами селективности) возможен индивидуальный подбор контрацептива для женщины по принципу «рецептор-гормон», «болезнь-препарат». Так, для женщин с конституциональным типом, который больше формировался под влиянием эстрогенов, можно рекомендовать линдинет 20; для женщин до 25 и после 35 лет с конституциональным типом, который больше формировался под влиянием прогестерона/андроенов — новинет; для женщин 25-35 лет с конституциональным типом, который больше формировался под влиянием прогестерона/андроенов — регулон. Как правило, у пациенток с конституциональным типом, который больше формировался под влиянием эстрогенов, чаще наблюдаются эндометриоз, дисгормональные заболевания молочных желез, дисменорея с болевым синдромом или отечная форма; в таких ситуациях будут полезны лечебные и профилактические эффекты линдинета 20. У женщин с конституциональным типом, который больше формировался под влиянием прогестерона/андроенов, чаще наблюдаются акне, себорея, склерокистоз яичников, меноррагии, ановуляторные менструальные циклы; в таких ситуациях применение новинета и регулона обеспечивает не только лечение, но и профилактику данных заболеваний.

Актуальные вопросы кандидоза гениталий в практике акушера-гинеколога затронула д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, иммунологии и аллергологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования А.К. Мирзабалаева.



Важность проблемы генитального кандидоза обуславливается тем, что он занимает ведущее место среди вагинальных инфекций, имеет рецидивирующее течение, сочетается с инфекциями, передающимися

половым путем. В развитии этого заболевания продолжает повышаться этиологическая роль не-*albicans* штаммов грибов рода *Candida*. Так, результаты проспективного исследования (Долго-Сабурова Ю.В. и др., 2005-2008) показали, что при остром кандидозе в 98% случаев возбудителем заболевания являлись грибы *C. albicans* (при этом резистентные к флуконазолу возбудители определялись у 1% больных), а при хроническом рецидивирующем кандидозе грибы *C. albicans* высевались только у 83% пациенток (при этом резистентные к флуконазолу возбудители были выявлены уже у 10% женщин). Согласно рекомендациям Infectious Diseases Society of America, для лечения острого кандидоза гениталий могут быть использованы следующие препараты: флуконазол (микосист) 150 мг однократно; итраконазол 200 мг 2 раза в течение одного дня или 100 мг в сутки в течение 3 дней; интравагинальные азольные препараты (гинофорт) или внутривлагалищные полиеновые препараты в течение 7-14 сут. С целью терапии хронического рецидивирующего кандидоза применяют флуконазол (микосист) 150 мг, затем повторно 150 мг через 72 ч; итраконазол 200 мг дважды в течение дня или 200 мг в сутки в течение 3 дней; полиены интравагинально ежедневно в течение 14 сут; азолы интравагинально ежедневно в течение 7-14 сут (Pappas P.G. et al., Guidelines for Treatment of Candidiasis, 2005).

И.В. Кузнецова, д.м.н., профессор Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова представила доклад, посвященный гиперплазии эндометрия.



Как известно, фактором патогенеза диффузных гиперплазий является гиперэстрогения. Исходя из этого, лечение гиперпластических процессов эндометрия заключается в удалении патологических изменений и последующей противорецидивной гормональной терапии, которая показана при наличии гормонального дисбаланса. Целью гормональной терапии является подавление эстрогенных влияний и «прикрытие» их избыточного действия. Для консервативного лечения заболевания могут применяться прогестагены, КОК, антигонадотропины, агонисты гонадолиберина. Для лечения простой гиперплазии эндометрия успешно используют КОК и прогестагены. В основе выбора прогестагена для лечения гиперплазий лежит необходимость восстановления фертильности и метаболическая нейтральность препарата. Целью прогестагенотерапии



являются возмещение дефицита прогестерона и секреторная трансформация эндометрия. В качестве КОК могут быть выбраны низкодозированные (обеспечивают оптимальный баланс компонентов, хороший контроль цикла в репродуктивном периоде), микродозированные (снижают эстрогензависимые осложнения в пременопаузе), монофазные препараты (наличие прогестина в каждой таблетке), а также содержащие «сильный» прогестин (обладают высокой трансформирующей активностью по отношению к эндометрию и высоким сродством к рецепторам к прогестерону). Вариантами таких КОК могут быть регулон, новинет. Дополнительные показания к назначению новинета и регулона при гиперплазии: необходимость контрацепции, гиперандрогения, сопровождающиеся снижением гемоглобина кровотечения, профилактическая необходимость. При сложной гиперплазии без атипии может быть использовано два варианта лечебной тактики — «прикрытие» эстрогенных влияний (прогестины в циклическом режиме, новинет, регулон в зависимости от возраста) или подавление эстрогенных влияний (прогестины в непрерывном режиме, антигонадотропины, агонисты гонадолиберина). Единственно возможный способ консервативного лечения атипической гиперплазии эндометрия — подавление эстрогенных влияний. При сложной и атипической гиперплазии применяются агонисты гонадолиберина, прогестагены длительного действия.

Новинет и регулон — это не только лечение и профилактика гиперпластических процессов, но прежде всего профилактика аборт, а как известно, аборт является фактором риска развития рака эндометрия и рецидивов гиперпластического процесса.

Особенности течения и лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза как оппортунистической инфекции в своем докладе осветила доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии НМГАО им. П.Л. Шупика, к.м.н. Л.С. Осипова.



Грибы рода *Candida* относятся к оппортунистическим микроорганизмам, успешная жизнедеятельность которых возможна только при иммунодефиците у человека. При этом оппортунистическая инфекция усугубляет имеющийся вторичный иммунодефицит. Примененная нами для лечения хронического кандидозного вульвовагинита этиотропная терапия (микосист 150 мг 2 раза через 48 ч, с 5-го дня лечения по 50 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней) и патогенетическая иммуномодулирующая терапия (гропринозин по 50 мг/кг/сут в 3-4 приема в течение 10-15 сут) показала высокую результативность. Кроме того, такое комплексное лечение обеспечило более эффективную элиминацию возбудителя из организма, улучшило клиническое течение заболевания и позволило предупредить новые рецидивы. При этом курсы лечения гропринозином повторяли 3-4 раза в год (1 раз в 3-4 мес).

Таким образом, состоявшаяся конференция отличалась информационной насыщенностью и высоким научным уровнем. Гости и участники мероприятия в очередной раз убедились в высоком профиле эффективности и безопасности современных КОК компании «Рихтер Гедеон» (линдинет, новинет, регулон), а также ряда других препаратов (микосист, гинофорт, гропринозин), благодаря применению которых обеспечивается одна из основных целей акушерства, гинекологии, репродуктологии и других сфер медицины — сохранение репродуктивного здоровья женщины и снижение частоты гинекологической патологии. С более подробными версиями представленных докладов читатели смогут ознакомиться на страницах нашего журнала в последующих номерах.

Подготовила Ирина Зарецкая



Особливості перебігу та лікування ревматоїдного артриту при вагітності

Л.Н. Приступа, д.м.н., професор
Медичний інститут Сумського державного університету



Вагітність істотно впливає на імунний статус жінок, що призводить до модифікації перебігу аутоімунних захворювань: системного червоного вовчачка (СЧВ), синдрому Шегрена, ювенільного артрити, синдрому Рейтера, склеродермії, дерматомиозиту/поліміозиту, псоріатичного та ревматоїдного артритів (РА) [7, 33, 39, 71, 95].

Відомо, що жіноче населення частіше страждає на хвороби опорно-рухового апарату [76], зокрема на РА жінки хворіють втричі частіше ніж чоловіки [49]. З огляду на це цілком імовірно, що під час вагітності можуть виникати проблеми, з якими зіткнуться і пацієнтки, і їхні лікарі. Тому для спеціалістів важливим є знання особливостей перебігу РА під час вагітності, вплив цього захворювання на результат вагітності для матері та дитини, а також на народжуваність, уміння лікувати хворобу під час і після вагітності. Часто виникає питання щодо безпечності хворобомодифікуючих препаратів у пацієнток із РА, які завагітніли в той період, коли приймали ці засоби. За даними літератури, близько 50% вагітностей у США [34] є незапланованими і майже 50% жінок дізнаються про свою вагітність на четвертому тижні гестації [26]. Саме в цей час можливий тератогенний вплив медикаментів на плід. Тому вагомою є оцінка ризику впливу препарату або комбінації препаратів, які отримувала жінка на початку вагітності, для прийняття рішення щодо продовження або припинення лікування під час вагітності чи грудного вигодовування.

Відомо, що вагітність здебільшого пов'язана з ремісією РА. Близько 75% жінок, хворих на РА, відмічали покращання перебігу захворювання, 16% – повну ремісію у I-II триместрі вагітності, а іноді в III триместрі [33]. У частини пацієнток (близько 25%) спостерігається активний перебіг РА і навіть виражені його загострення [85, 86, 94], що підтверджено ретроспективними [63, 64] і проспективними [5, 72] дослідженнями. Лікар Hench (1931) був першим, хто описав це класичне спостереження [77]. Поліпшення перебігу артрити під час вагітності зазвичай тривале, а в післяпологовому періоді у 90% пацієнток виявляється рецидив захворювання [4, 5, 33, 69, 70], що супроводжується підвищенням рівня ревматоїдного фактора протягом декількох тижнів після пологів [33]. Ризик виникнення загострення у післяпологовому періоді, як правило, зберігається протягом наступних 9 міс [85, 86]. Також доведено, що

РА у п'ять разів частіше розвивається саме після пологів, аніж у будь-якому іншому періоді [39]. Разом із тим слід зазначити, що ризик розвитку РА знижується у 2-5 разів під час вагітності у здорових жінок [33].

Загострення РА у післяпологовому періоді на 25% частіше зустрічається у жінок, які не годують немовля грудьми, а ризик розвитку РА у них вищий на 50% у порівнянні з жінками, діти яких перебувають на грудному вигодовуванні [4].

Незважаючи на запропоновані чисельні теорії позитивної динаміки перебігу РА під час вагітності та його загострення у післяпологовий період, патофізіологія цього процесу залишається не до кінця з'ясованою. Основними механізмами впливу вагітності на перебіг РА є гормональні та імунологічні зміни.

Гормональні зміни під час вагітності

У сироватці крові вагітної підвищується рівень таких гормонів, як кортизол, дегідроепіандростерон, прогестерон, естроген, норадреналін [69, 88, 90]. Кортизолу властиві важливі протизапальні та імунодепресивні ефекти, що можуть сприяти позитивній динаміці перебігу РА. Гормон гальмує продукцію колагенази, циклооксигенази-2, інтерлейкінів (ІЛ) типів 1; 2; 6; 12, інтерферону γ (ІФН- γ), фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) і т.ін., підтримує превалювання Т-хелперів 2-го типу (Th2) [61]. Дегідроепіандростерон та прогестерон сповільнюють продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , Т-хелперів 1-го типу (Th1) та стимулюють Th2. Естрогени у свою чергу можуть зменшувати продукцію ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП- α , транскрипцію нуклеарного фактора- β , які відіграють провідну роль у патогенезі РА [89]. Окрім того, прогестерон сприяє збереженню вагітності за рахунок зменшення Т-клітинної відповіді [10, 91], що також за посередництва імуномодуляторних механізмів може впливати на поліпшення перебігу РА. Разом із тим не існує ніяких доказів того, що підвищення рівня стероїдних гормонів може полегшити симптоми РА, оскільки паралельно підвищується рівень стероїдзв'язуючих глобулінів. Окрім того, лікування жіночими статевими гормонами або оральними контрацептивами не сприяє покращанню перебігу РА [22, 42].

Таким чином, твердження щодо впливу гормонів на симптоми і прогресування РА залишаються суперечливими і не цілком зрозумілими.



Вплив вагітності на клітинний імунітет

Вагітність характеризується зменшенням кількості Th1, що продукують цитокіни ІЛ-1 і ІФН- γ , та збільшенням синтезу Th2-цитокінів (ІЛ-4 та ІЛ-10) [42, 45, 60]. Ці зміни цитокінового профілю можуть бути одним із механізмів, відповідальним за зниження активності РА у вагітних.

Під час вагітності різко підвищується рівень плацентарного білка-14 (глікоделін А), який гальмує Т-клітинну активацію [87]. Гальмування лімфоцитарної проліферації та активації в трофобласті допомагає уникнути материнської імунної реакції. Зазначені механізми також є предметом дискусій [24].

Експериментальні дослідження свідчать, що активність індукованого артриту під час вагітності зменшується завдяки послабленню клітинних імунних реакцій [30].

Вплив вагітності на гуморальний імунітет

Під час вагітності виявляють асиметричні молекули імуноглобулінів (Ig) типу G у сироватці крові, що діють як моновалентні антитіла, отже, можуть виступати як блокатори антигенів [1, 28, 33]. Кілька інших механізмів також було запропоновано для пояснення поліпшення перебігу РА під час вагітності [18]. Nelson et al. ще 1993 р. повідомили, що покращання перебігу захворювання пов'язане з відмінностями в антигенах HLA II класу між матір'ю і плодом. Материнська імунна відповідь на батьківські HLA-антигени, можливо, відіграє свою роль в індукції ремісії артриту [62].

Причини загострення РА протягом післяпологового періоду [33, 70, 71]:

- зниження рівня протизапальних стероїдів та підвищення рівня інших гормонів;
- зміни Th2-цитокінового профілю на Th1-профіль цитокінів;
- підвищення рівня пролактину (прозапальний гормон).

Прямий ефект від локальної продукції пролактину при Th1-залежних захворюваннях, таких як РА, сприяє їхньому раптово загостренню [56]. Таким чином, підвищений рівень пролактину протягом післяпологового періоду може обумовлювати загострення артриту.

Вплив РА на перебіг вагітності та пліг

Проведені дослідження з вивчення впливу РА на перебіг вагітності показали, що у більшості жінок із РА відсутні будь-які суттєві ускладнення. Материнська захворюваність під час вагітності та пологи у пацієнок із РА у порівнянні з жінками без РА є ідентичними [33, 64, 100]. Однак наявні деякі суперечливі дані щодо частоти спонтанних абортів, передчасних пологів та прееклампсії серед вагітних з РА [12]. Дослідження типу випадок-контроль свідчить про збільшення кількості передчасних пологів при наявності РА [57]. У той же час в іншому дослідженні не виявлено будь-яких негативних результатів у вагітних із РА [83]. У рідкісних випадках нормальні пологи природним шляхом неможливі через виражений артрит кульшових суглобів [19, 33].

Вплив РА на народжуваність

Більшість досліджень вказують на те, що кількість пологів у фертильних жінок із РА не змінюється [85, 86], але у них спостерігається більш тривалий період до запліднення. Причиною цього може бути зниження сексуального потягу, біль, дисфункція овуляції та порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [19].

Клінічний перебіг РА під час вагітності

Під час вагітності можуть виникати симптоми, типові для РА, – ранкова скутість, біль у суглобах, втомлюваність, а також позасуглобові прояви. Вираженість останніх приблизно у 75% жінок є незначною. До того ж у більшості пацієнок відмічається зниження болю в I триместрі, у деяких – в II чи III триместрі, а у 16% хворих настає повна ремісія. Нудота та блювання вранці, які спостерігаються протягом I триместру, можуть перешкоджати засвоєнню ліків. набряки стоп і біль у спині, що не мають відношення до РА, можуть виникати на більш пізніх стадіях вагітності. Разом із тим можуть виявлятися бліді шкірні покриви, оскільки для РА характерна хронічна анемія, особливо у пацієнок, які отримують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Ці препарати можуть обумовлювати розвиток дефіциту заліза, виникнення анемії внаслідок шлунково-кишкової кровотечі [4-6, 19, 20, 31].

Діагностика

Огляд вагітних, хворих на РА, включає оцінку запальної активності та структурних пошкоджень. Стан пацієнтки визначають за кількістю набряклих і болючих суглобів, а також за позасуглобовими симптомами. Особливо важливою є оцінка об'єму рухів у кульшових суглобах, оскільки при вагінальних пологах необхідна їхня адекватна зовнішня ротація. Потрібно оцінити рухи шиї для виявлення лігаментарної нестабільності в атланта-аксіяльному суглобі. Оцінка росту, розвитку плода та здоров'я матері здійснюється у відповідності з акушерським протоколом [7, 29, 63, 71, 95].

Лабораторні дослідження проводяться такі ж, як і при будь-якій вагітності. Наявність ревматоїдного фактора не дає змоги передбачити перебіг артриту під час вагітності. Показник швидкості осідання еритроцитів не може бути використаний для оцінки активності РА, оскільки вагітність змінює його нормальні значення. Ретельний моніторинг гематокриту може знадобитися, якщо пацієнтка отримує протиревматичне лікування. При застосуванні сульфасалазину необхідно обов'язково проводити розширений аналіз крові, визначення рівнів аспартатамінотрансферази і аланінамінотрансферази, а при застосуванні азатиоприну – розширений аналіз крові [6, 20].

Рентгенологічне дослідження шийного відділу хребта необхідне у хворих зі збереженням болю в шиї та неврологічними симптомами [6, 19, 20].



Фармакотерапія

Антиревматична терапія може негативно вплинути на репродуктивну функцію як чоловіків, так і жінок, а також на плід і немовля під час грудного вигодовування. Лікарі повинні знати про потенційно шкідливу дію препаратів і про безпечні ліки, які можуть використовуватися до зачаття, під час вагітності та лактації. На репродуктивну функцію у жінок можуть впливати НПЗП і циклофосфамід; у чоловіків безпліддя може виникнути в результаті використання циклофосфаміду, метотрексату, сульфасалазину, циклоспорину, азатиоприну або лефлуноміду. У такому разі пацієнтів слід поінформувати про можливість виникнення безпліддя і тератогенної дії медикаментів [14, 15, 38, 73, 81].

Більшість вагітних із РА, у яких спостерігається ремісія, з настанням вагітності зазвичай не потребують протиревматичних препаратів. Пацієнтки, у яких зберігається активність захворювання, потребують лікування [22, 33, 93].

Слід зважати на те, що є чимало антиревматичних препаратів із тератогенним потенціалом. Протизапальні лікарські засоби, що використовуються для лікування РА, та безпечність їхнього використання під час вагітності згідно з рекомендаціями Food and Drug Administration (FDA) представлені у таблиці 1.

Нестероїдні протизапальні препарати

Протягом всієї вагітності слід уникати високих доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК), особливо в останні три місяці, оскільки вона може перешкоджати скороченню матки і обумовлювати подовження пологів. Препарат гальмує біосинтез простагландинів E і F_{2α}, які стимулюють скорочення міометрія та є пусковим

механізмом пологів, що може стати причиною переносування вагітності та зтяжних пологів. АСК може спричинити передчасне закриття артеріальної протоки, виникнення ядерної жовтяниці, реноваскулярних та геморагічних ускладнень [25, 33, 72, 74]. Застосування АСК в низьких дозах (80 мг/день) було безпечним під час вагітності і не спричиняло підвищення частоти вад розвитку та передчасного закриття артеріальної протоки; було корисним пацієнткам із ризиками вагітності, зумовленими підвищеним артеріальним тиском і прееклампсією [33]. Всі небажані ефекти АСК слід враховувати в I триместрі і наприкінці вагітності.

Парацетамол може розглядатися як безпечний анальгетик [25, 33, 72, 74]. Низкою проведених широкомасштабних досліджень із вивчення впливу високоочищеного парацетамолу на організм матері та плода підтверджено відсутність генотоксичних, мутагенних і канцерогенних ефектів, що дозволяє застосовувати його при вагітності коротким курсом в терапевтичних дозах.

У трьох дослідженнях типу випадок-контроль вивчали зв'язок між прийомом ібупрофену і незарощенням передньої черевної стінки (гастрошизис) – рідкісним дефектом, що виникає приблизно в одному випадку на 10 000 немовлят. Ці дослідження показали суперечливі результати. Так, в одному з них продемонстровано підвищення ризику у чотири рази при застосуванні вагітними ібупрофену протягом тримісячного періоду після зачаття, у той же час у двох інших дослідженнях такий зв'язок був відсутній [97, 101, 102]. З огляду на те, що лише в одному з досліджень доведена ймовірність підвищеного ризику виникнення гастрошизису, потенціал абсолютного ризику є вкрай низьким.

Таблиця 1. Безпечність протизапальних препаратів для вагітних

Група	Препарат	Категорія FDA	Негативний вплив на вагітність	Сумарний ризик
Глюкокортикостероїди	Преднізолон	C	Підвищення частоти розщеплення піднебіння у 2-3 рази. Дозозалежне обмеження росту плода	У відповідності з наявними даними тератогенний ризик для кортикостероїдів є мінімальним
	Кортизон	D		
	Всі інші	C		
НПЗП	Целекоксиб	C	Ібупрофен підвищує у 2-3 рази ризик виникнення незарощення передньої черевної стінки. НПЗП пов'язані з підвищеним ризиком спонтанних абортів, можливе підвищення ризику серцевих дефектів, передчасне закриття артеріальної протоки в III триместрі	Значний ризик передчасного закриття артеріальної протоки при застосуванні наприкінці вагітності; мінімальний або невизначений ризик структурних дефектів при застосуванні в I триместрі вагітності
	Диклофенак	C		
	Кеторолак	C		
	Піроксикам	C		
	Інші	B		
	Всі НПЗП в III триместрі	D		



Окрім того, в одному шведському когортному дослідженні доведено підвищення майже удвічі ризику серцевих дефектів на фоні використання будь-якого НПЗП на початку вагітності, утричі – ризику виникнення вовчої пащі при застосуванні напроксену на початку вагітності [23] та удвічі – ризику серцевих дефектів [40, 41]. На відміну від цього, в одному дослідженні у Данії з вивчення безпечності використання НПЗП на початку вагітності не виявлено ні підвищеного ризику вад розвитку, ні передчасних пологів, ні низької маси тіла плода при народженні [65, 66]. Однак низкою досліджень доведено, що ризик спонтанних абортів при застосуванні НПЗП на початку вагітності підвищується у два-сім разів [53, 65].

Незважаючи на відсутність значного тератогенного ризику при застосуванні НПЗП у I триместрі, існує цілий ряд ризиків, пов'язаних із застосуванням цих препаратів в останньому триместрі вагітності. По-перше, це передчасне закриття артеріальної протоки у зв'язку з легеневою гіпертензією [98]; по-друге, дисплазія нирок та маловоддя на фоні застосування індометацину, ібупрофену, напроксену, кетопрофену, німесуліді та піроксикаму [43]. Некротичний ентероколіт і перфорації здухвинної кишки, а також внутрішньошлункові крововиливи та кістозні ураження головного мозку відмічались у недоношених немовлят, матері яких отримували індометацин [3, 55]. Вважається, що ці ускладнення пов'язані з тим, що окремі НПЗП вибірково гальмують циклооксигеназу 1-го типу (ЦОГ-1), а не ЦОГ-2. Експериментальними дослідженнями препаратів, що вибірково гальмують ЦОГ-1 або мають високе співвідношення ЦОГ-1/ЦОГ-2, доведено, що при їхньому застосуванні існує більша ймовірність індукції вад розвитку [92].

Неселективні інгібітори ЦОГ-2 можуть бути використані в I та II триместрах вагітності, якщо це необхідно для забезпечення контролю за перебігом хвороби матері. Лікування НПЗП, у тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2, можливе за умови припинення його використання за 6-8 тиж до пологів [38, 72, 74]. Неселективні інгібітори ЦОГ-2 сумісні з лактацією, хоча існує потенційна небезпека розвитку жовтяниці. Даних щодо застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 під час лактації недостатньо [93].

Селективні інгібітори ЦОГ-2. Теоретично дія цих препаратів на тривалість пологів та згортання крові повинна бути меншою, в той час як вплив на васкулярну сітку плода та функцію нирок має бути ідентичним [33]. Тому логічно надавати перевагу застосуванню селективних інгібіторів ЦОГ-2.

Кортикостероїди. Застосування цих лікарських засобів вважається безпечним при вагітності. Оптимальним препаратом є преднізолон, оскільки його низькі та середні дози не шкідливі для матері та плода [11, 16, 38, 73, 74, 79, 80]. Призначення високих доз преднізолону (1-2 мг/кг/доб) слід уникати протягом I триместру через ризик виникнення вовчої пащі [11], а також в кінці вагітності з-за можливості виникнення передчасних пологів і затримки внутрішньоутробного розвитку. Ступінь ризику застосування преднізолону є дозозалежним. Низкою досліджень доведено, що частота виникнення вовчої пащі у загальній популяції становить приблизно

один випадок на 1000 живонароджених дітей, а на фоні використання системних глюкокортикоїдів – близько 1,3-3,3 на 1000 вагітностей. Грунтуючись на цих даних, можна передбачити, що ризик, пов'язаний із прийомом глюкокортикоїдів у вагітних, є мінімальним. Оскільки дексаметазон та бетаметазон можуть гальмувати фізичний розвиток і зумовлювати зміни з боку ендокринної, імунної та нервової систем, то при вагітності слід уникати їх вживання [16, 99].

Протималярійні препарати хлорохін і гідроксихлорохін

Значна частина даних літератури щодо пренатальних наслідків прийому хлорохіну стосується його призначення у відносно низьких дозах (300 мг/тиж) для профілактики малярії [8]. Дослідження з використання хлорохіну і гідроксихлорохіну для лікування ревматичних захворювань під час вагітності свідчать про неоднозначні результати. Як і стосовно малярії, не встановлено підвищеного ризику виникнення вроджених вад розвитку на фоні застосування цих препаратів у I триместрі вагітності [9, 51, 75]. Використання цих лікарських засобів досліджувалось у понад 100 вагітних із СЧВ. Вони отримували лікування хлорохіном у дозі 250 мг/доб і гідроксихлорохіном у дозі від 200 до 400 мг/доб. У той же час у таких хворих виявлено підвищений ризик спонтанних абортів і передчасних пологів, проте ці обидва негативні наслідки можуть бути пов'язані із хворобою матері [75].

У ході досліджень доведено, що гідроксихлорохін не має шкідливого впливу на плід у дозі 200-400 мг/доб і використовується для лікування РА. Поряд із сульфасалазином він є оптимальним хворобомодифікуючим препаратом під час вагітності. Незважаючи на те що підтверджено трансплацентарне проходження гідроксихлорохіну, немає жодних доказів щодо шкідливого впливу на плід. У жінок, хворих на РА, рішення про продовження або припинення прийому протималярійних ліків під час вагітності має бути індивідуальним, з урахуванням наявної ремісії під час вагітності та загострення у післяпологовий період [17, 33] (табл. 2).

Основний токсичний ефект хлорохіну та гідроксихлорохіну полягає у їхньому відкладенні в сітківці очей, але у дослідженнях дії цих препаратів під час вагітності не виявлено зорових порушень [47].

Сульфасалазин. Вплив сульфасалазину на допологові наслідки вивчали більш ніж у 400 вагітних із запальними захворюваннями кишечника [35, 36, 66]. Не підтверджено наявності зв'язку між структурними дефектами і пренатальним впливом сульфасалазину. У недавньому дослідженні типу випадок-контроль, у якому сульфасалазин призначали разом з антагоністами фолієвої кислоти на початку вагітності, доведено, що ризик розвитку дефектів нервової трубки, серцево-судинних вад та вовчої пащі підвищувався у два-три рази [35, 36]. Разом із тим недостатньо досліджень для розрахунку ризику спеціально для сульфасалазину.

Сульфасалазин як монотерапія під час вагітності вважається безпечним і може бути використаний на всіх етапах її перебігу [33, 59, 99].

Препарати золота. У клінічній практиці описані поодинокі випадки застосування препаратів золота у вагітних, однак їх ін'єкції можуть використовуватися лише тоді, коли користь перевищує ризик [33, 50].



D-пеніциламін також може бути використаний, якщо передбачувана користь перевищує ризик. Якщо пацієнтка із РА завагітніла в той період, коли отримувала D-пеніциламін, прийом його необхідно припинити через ризик серйозних уроджених деформацій, однак переривання вагітності не рекомендується [33, 50].

Метотрексат також протипоказаний при вагітності через його тератогенну дію. Існує високий ризик виникнення великих черепно-лицьових дефектів, аненцефалії, гідроцефалії, дефектів кінцівок і спонтанних абортів при використанні високих доз метотрексату наприкінці I триместру вагітності. На фоні використання метотрексату описана конкретна модель вад розвитку немовлят – метотрексатний синдром, що включає гострі порушення осифікації черепа, мікрогнатію, гіпоплазію надбрівних дуг, аномалії розвитку кінцівок, затримку розвитку [58]. Більшість дітей із вадами розвитку були народжені жінками, які отримували метотрексат для лікування псоріазу та онкологічних захворювань [21]. Зважаючи на дані досліджень, для виникнення метотрексатного синдрому необхідним є застосування метотрексату у дозі > 10 мг/тиж протягом 8-10 тиж після зачаття [21]. Оскільки метаболіти метотрексату мають тривалий період напіввиведення, його застосування слід припинити за 4-6 міс до запліднення. При лікуванні метотрексатом рекомендовані полівітаміни з фолієвою кислотою, що знижує ризик вад розвитку [52], а також сувора контрацепція [13, 33].

Азатіоприн. Більшість даних стосовно впливу азатіоприну на розвиток плода отримані при його використанні з метою запобігання відторгнення транспланта та нирок. При цьому підвищення частоти аномалій плода не виявлено. Опубліковано результати досліджень щодо стану здоров'я близько 190 немовлят, народжених від жінок, які приймали азатіоприн для лікування запальних захворювань кишечника та СЧВ. Даних стосовно підвищення ризику структурних дефектів не отримано, хоча вибірка була занадто малою, щоб виключити серйозні ризики [2, 32, 40, 41, 78]. Використання азатіоприну у вагітних призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Як і у випадку з іншими препаратами, нелегко відокремити можливі наслідки впливу медикаментів від наслідків, зумовлених основним захворюванням матері. Азатіоприн може бути рекомендований лише жінкам із тяжким перебігом РА в дозі до 2 мг/кг/доб [33].

Циклофосфамід. Рекомендується припинення прийому циклофосфаміду за 3 міс до запліднення, оскільки існує високий ризик виникнення вовчої пащі, дефектів кінцівок або їх відсутності, дисморфізму голови та обличчя. При використанні цього препарату під час вагітності при лікуванні СЧВ виявлено також мієлотоксичний вплив та зменшення маси плода [33].

Циклоспорин. Метааналіз досліджень з оцінки результатів 410 вагітностей із допологового впливу циклоспорину свідчить про відсутність статистично значущих результатів щодо збільшення ризику вад розвитку, передчасних пологів або народження дітей

з недостатньою вагою у порівнянні з контролем [96]. Дози циклоспорину у 2-3,5 мг/кг/доб не підвищують ризик передчасних пологів або низької маси плода при народженні [68]. У даний час висловлюється думка, що застосування циклоспорину у вагітних не зумовлює вади розвитку. Разом із тим пренатальні наслідки впливу цього препарату вимагають подальшого вивчення [94].

Лефлуномід є новим і ефективним антиревматичним хворобомодифікуючим засобом. Експериментальні дослідження показали підвищення частоти вад плода і смерті у різних видів тварин, але немає даних щодо вагітних жінок, які отримують лефлуномід. Препарат має тривалий період напіввиведення, тому його слід відмінити до вагітності. Окрім того, рекомендують визначення плазмових рівнів препарату двічі після його відміни та прийом холестеринаміну по 8 г протягом 10 днів, без якого рівень лефлуноміду може залишатися надто високим до двох років. Жінки, які хочуть завагітніти, повинні припинити застосування препарату за два роки до запліднення. В іншому разі рекомендована сувора контрацепція у пацієнток, які отримують лефлуномід [13-15, 33, 48].

Проспективне контрольоване дослідження з медикаментозного лікування РА під час вагітності включало 43 жінки, хворі на РА, яким призначали лефлуномід; 78 пацієнток із РА, які не отримували цей препарат; і 47 вагітних без РА. Попередні дані свідчать, що частота вроджених дефектів була ідентичною у всіх групах. Діти від матерів, які отримували лефлуномід, значно частіше народжувалися передчасно і мали меншу масу, порівняно з немовлятами від здорових матерів. Ці негативні наслідки могли бути пов'язані як із основним захворюванням, так і з іншими препаратами, що використовувалися для лікування РА. FDA відносить лефлуномід до категорії X, що базується на його впливі на синтез ДНК і РНК, а також на результатах експериментальних досліджень, які показали наявність підвищеного ризику розвитку вроджених вад у потомства (табл. 2) [13].

Інгібітори фактора некрозу пухлин. Існує вкрай мало даних літератури щодо використання будь-якого із препаратів цієї групи (адалімумабу, анакінри, етанерцепту, інфліксимабу, рітуксимабу) під час вагітності. Оскільки більшість результатів отримано з ретроспективного аналізу поодиноких випадків і неконтрольованих досліджень, ця інформація є недостатньою для оцінки безпеки цих препаратів під час вагітності (табл. 3) [29, 37, 44, 46, 54, 67].

Інфліксимаб. Результати проведених досліджень свідчать, що частота нормальних живонароджених дітей, спонтанних абортів на фоні лікування інфліксимабом не відрізняється від таких у загальній популяції. В експериментальних дослідженнях встановлено, що протягом перших 10 тиж вагітності інфліксимаб не проникає через плаценту. Недостатньо даних стосовно надання рекомендацій про продовження або початок лікування інфліксимабом при вагітності; необхідні додаткові дослідження для визначення безпечності його застосування під час вагітності [44, 50, 82, 93].



Таблиця 2. Хворобомодифікуючі протиревматичні препарати

Препарат	Категорія FDA	Негативний вплив на вагітність	Сумарний ризик
Метотрексат	X	Дозозалежні краніофасціальні аномалії, вади розвитку кінцівок та нервової системи	Згідно з наявними даними протипоказаний при вагітності, оскільки ризик остаточно невідомий
Сульфасалазин	B	Можливе підвищення ризику виявлено у двох дослідженнях, в інших дослідженнях не підтверджено	Відповідно до отриманих даних тератогенний ризик є малоюмовірним
Лефлуномід	X	Немає підтвердженого підвищеного ризику виникнення структурних дефектів в організмі людини	Виходячи з мінімальних даних щодо застосування у вагітних, тератогенний ризик є невизначеним
Гідроксихлорохін, хлорохін	C	Відсутні дані щодо підвищеного ризику вад розвитку; теоретично можуть виникати проблеми з ретино- і ототоксичністю, проте ніяких повідомлень про такі наслідки немає	Хоча дані є недостатніми, значний тератогенний ризик є малоюмовірним
Азатиоприн	D	Немає доказів підвищеного ризику вад розвитку	Наявні дані обмежені, проте істотний ризик структурних мальформацій малоюмовірний
Циклоспорин	C	--/	Наявні дані обмежені, проте ризик структурних мальформацій малоюмовірний
Хлорамбуцил	D	Можливість вад розвитку включає підвищену небезпеку краніофасціальних аномалій, вад розвитку кінцівок та нервової системи	На основі недостатніх даних тератогенний ризик є невизначеним
Циклофосфамід	D	--/	Відповідно до наявних даних застосування у вагітних протипоказане; величина ризику невідома

Таблиця 3. Ризики, пов'язані із застосуванням біологічних протиревматичних хворобомодифікуючих препаратів під час вагітності (згідно з FDA)

Препарат	Категорія FDA	Негативний вплив на вагітність	Оцінка ризику
Адалімумаб	B	Немає доказів підвищеного ризику вад розвитку	На основі мінімальних даних про застосування у вагітних тератогенний ризик є невизначеним
Анакінра	B	Дані відсутні	Через відсутність даних про вплив на перебіг вагітності у жінок тератогенний ризик є невизначеним
Етанерцепт	B	Немає доказів підвищеного ризику вад розвитку	На основі мінімальних даних про застосування у вагітних тератогенний ризик є невизначеним
Інфліксимаб	B	--/	--/
Рітуксимаб	C	--/	--/

Етанерцепт. Не існує даних щодо впливу на плід та на репродуктивну функцію людини. Наявні поодинокі повідомлення про нормальний перебіг вагітності та нормальні пологи здорових немовлят при використанні етанерцепту для лікування РА. Необхідні додаткові дослідження для визначення його безпеки при цьому. У разі виявлення запліднення застосування етанерцепту слід припинити [84].

Анакінра. Безпечність застосування цього препарату при вагітності невідома, хоча також немає доказів щодо необхідності припинення його прийому, якщо пацієнтка завагітніла [84].

Таким чином, у разі виявлення вагітності необхідно припинити прийом інгібіторів ФНП- α .

Контрацепція

За даними одних авторів, комбіновані оральні контрацептиви є логічним вибором, оскільки існує ймовірність того, що вони можуть покращити перебіг РА [19]; за даними інших – жіночі статеві гормони або оральні контрацептиви не покращують перебігу РА [22, 42]. Усі реверсивні методи контрацепції, за винятком внутрішньоматкових засобів, не повинні використовуватись у жінок, які отримують імуносупресивну терапію [19].

Підсумовуючи все сказане вище, слід акцентувати увагу на тому, що:

- прагнення мати дітей повинно бути враховане до початку лікування РА як у жінок, так і в чоловіків;



- під час вагітності можуть бути призначені НПЗП, однак їх прийом необхідно припинити протягом останніх 6 тиж вагітності;
- низькі чи помірні дози преднізолону безпечні під час вагітності, а застосування дексаметазону та бетаметазону слід уникати;
- серед хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів варто надавати перевагу сульфасалазину та гідроксихлорохіну;
- під час грудного вигодовування слід з обережністю використовувати преднізолон, сульфасалазин та гідроксихлорохін;
- цитостатичні препарати та лефлуномід протипоказані під час вагітності та лактації, і їхній прийом з профілактичною метою необхідно припинити до планування вагітності;

- за наявності тяжкого перебігу РА можна рекомендувати використання циклоспорину після I триместру вагітності;
- недостатньо даних стосовно можливості застосування інгібіторів ФНП- α під час вагітності та лактації, тому лікування ними варто припинити на початку вагітності;
- чоловіки повинні бути поінформовані щодо побічного впливу лікування метотрексатом, лефлуномідом, сульфасалазином і циклофосфамідом на репродуктивну функцію;
- лікування імуносупресивними препаратами під час лактації є обмеженим через дефіцит інформації стосовно безпеки їхнього застосування у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні.

Список літератури знаходиться в редакції

Medical Nature

исследования • инновации • практика

Уважаемые читатели!

Мы рады сообщить, что в рамках издательства «Здоров'я України» стартовал принципиально новый для врачей Украины проект – Medical Nature/«Природная медицина», первый номер которого вы уже держите в руках.

Цель нашего проекта – предоставить широкой медицинской аудитории Украины наиболее полную информацию о современных технологиях профилактики и лечения на основе натуральных препаратов, отобразить на страницах журнала концепцию сохранения здоровья и улучшения качества жизни с помощью сил природы, воплощенной в форме высококачественных лекарственных средств с доказанной эффективностью.

Журнал интересен инновационной направленностью, популяризацией натуральной медицины как эффективной альтернативы синтетическим препаратам. Во многом этому способствует сотрудничество с немецким журналом *NaturaMed* – официальным органом Комитета по исследованию натуральной медицины (KFN), благодаря которому появилась возможность представить в нашем проекте максимум полезной информации по молекулярным и клиническим исследованиям применения фитопрепаратов, проводимым в Европе и соответствующим принципам доказательной медицины.

Хочется выразить особую благодарность постоянным авторам «Медичної газети «Здоров'я України», многие из которых вошли в редакционный совет нового проекта.

На страницах этого номера своим научным и практическим опытом поделились ведущие отечественные специалисты – педиатры, отоларингологи – профессора В.Ф. Лапшин, С.М. Пухлик, доктор медицинских наук Т.Р. Уманец; направление фитотерапия в целом представила в интервью профессор Т.П. Гарник.

В современных реалиях отечественного здравоохранения идея создания журнала *Medical Nature/«Природная медицина»* представляется востребованной и перспективной. Для ее реализации необходимо плодотворное сотрудничество с вашей стороны, уважаемые доктора. Мы надеемся на взаимосодействие, ждем новых откликов и пожеланий, которые помогут сделать журнал еще более информативным и познавательным.

Большая часть этого номера посвящена вопросам лечения бронхита, риносинусита и других заболеваний дыхательных путей. Следующие выпуски также будут иметь тематический характер – таким образом мы планируем рассмотреть наиболее распространенные проблемы в педиатрии, гинекологии, урологии, общей терапии и других направлениях медицины.

Редакция журнала приложит все усилия для того, чтобы *Medical Nature/«Природная медицина»* стал для вас хорошим подспорьем в вашей повседневной практике. До новых встреч.

С уважением от имени коллектива редакции
генеральный директор Людмила Жданова
и главный редактор Эльвира Сабадаш

Читайте в первом номере журнала:

Актуальное интервью



О том, как сочетается древний опыт с новейшими производственными технологиями, рассказывает украинский специалист, профессор Татьяна Гарник

Читайте на стр. 6

Тема номера

Бронхиты у детей – взгляд педиатров



Современные фитопрепараты широко применяются в лечении многих заболеваний. Примером этому служит использование при остром бронхите комбинированного растительного препарата Бронхипрет

Читайте на стр. 12

Из жизни растений

Неожиданные эффекты горького перца



Плоды горького перца содержат алкалоид капсаицин, который способен проявлять противовоспалительный и анальгезирующий эффекты. Эта особенность растения открывает широкие возможности для его применения в медицине

Читайте на стр. 38

...и многое другое.



Природная медицина®



Пробиотическая терапия для коррекции микробиоценоза репродуктивного тракта перед родами

И.Н. Кононова, Е.Г. Смирнова

Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета
Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург

Репродуктивное здоровье населения является интегративным показателем благополучия общества, от уровня которого зависит здоровье будущих поколений. В настоящее время современное общество столкнулось с демографической проблемой — увеличивается количество выкидышей, внутриутробного инфицирования новорожденных [1, 2]. В последнее десятилетие среди возбудителей гнойно-септических заболеваний повысилась роль условно-патогенной микрофлоры. При внутриутробных инфекциях, инфицировании плода и новорожденно-го заражение происходит в антенатальном периоде или в родах [2, 3].

Бактериальная внутриутробная инфекция развивается в основном вследствие проникновения восходящей инфекции из родовых путей, причем сначала возникает хориоамнионит, инфицируются околоплодные воды, а плод поражается в результате заглатывания околоплодных вод или попадания их в дыхательные пути. Возможно также инфицирование при прохождении плода через родовый канал, что характерно для бактериальной и урогенитальной инфекций [4, 5, 7].

Острые и негативные эмоции ожидания родов в виде проявлений «стресса ожидания», усиливающегося в конце беременности, могут быть причиной развития иммунных дисфункций различной степени [3, 4]. При возникновении психологической дезадаптации в этот период происходит истощение функциональных резервов иммунной системы вследствие предшествующей клеточной мобилизации со стороны клеток лейкоцитарного пула [9]. В результате возникает дисбаланс во взаимодействии макро- и микроорганизмов, развитие дисбиотических нарушений репродуктивного тракта, колонизационной резистентности. Это обуславливает появление и развитие целого ряда патологических процессов в родовых путях и кишечнике у беременных, что в свою очередь влечет за собой нарушение микробиоценоза в элементах плодного пузыря у плода и у новорожденного [4].

У пациенток с нарушениями биоценоза репродуктивного тракта повышается риск преждевременных родов, роды чаще осложняются несвоевременным

излитием околоплодных вод, развитием аномалий родовой деятельности, возникновением гипоксии плода. Легкая, мало- и даже бессимптомная инфекция у беременной может привести к выраженной недостаточности плаценты вплоть до гибели плода и тяжелой инвалидизации ребенка [5].

В норме среднее количество микроорганизмов во влагалищном секрете для аэробов и анаэробов — 10^5 - 10^6 КОЕ/мл. При этом преобладают пероксидазирующие лактобациллы, обеспечивающие основной защитный механизм путем конкуренции с более патогенными микроорганизмами. У здоровых женщин аэробная флора превалирует над анаэробной в соотношении 10:1. Во время беременности происходит ряд физиологических изменений, которые могут оказать влияние на интерпретацию результатов иммунологических реакций и иммунологической функции организма, — снижение уровня иммуноглобулина (Ig) типа G на 20% и повышение уровня Ig D. Содержание Ig A и Ig M во время беременности не изменяется. Значительно повышается уровень комплемента, особенно C3 [4, 5].

Утрата вагинальных лактобацилл является главным фактором в каскаде изменений, приводящих к инфекционным осложнениям, поскольку основными патогенетическими свойствами лактобацилл являются продукция перекиси водорода; высокая адгезивная способность по отношению к эпителиоцитам влагалища; выработка биосурфактанта, блокирующего адгезию патогенных бактерий [2].

Существующие традиционные методы медикаментозной терапии инфекций половой сферы с применением этиотропных антибактериальных препаратов в свою очередь вызывают синдром иммунологической недостаточности, характеризующийся нарушением гуморального и клеточного иммунитета, синтеза компонентов комплемента, отсутствием или снижением активности цитотоксических лимфоцитов и макрофагов. Результатами развития данного синдрома являются длительная персистенция возбудителя, частые рецидивы заболевания, возможности последующих заражений инфекционными агентами другой природы,



поскольку восстановление иммунного статуса и нормализация микробиоценоза происходят в недостаточном объеме и темпе или не происходят вовсе. Терапия антибактериальными препаратами приводит к дестабилизации вагинальной экосистемы, вследствие чего резко снижаются количественные и качественные характеристики нормальной синергидной микрофлоры, повышается рН вагинального секрета, а следовательно, создаются условия для массового размножения условно-патогенной микрофлоры [3, 5].

Неудовлетворенность высоким уровнем материнской и перинатальной инфекционной патологии обусловила необходимость комплексного подхода к разработке новых методов коррекции микробиоценоза репродуктивного тракта беременных перед родами.

Цель нашего исследования заключалась в оценке влияния пробиотика Вагисан* на восстановление микрофлоры репродуктивного тракта беременных перед родами.

Материалы и методы исследования

Нами были обследованы 78 женщин на сроке беременности от 35 до 37 нед. Исследование включало сбор анамнеза с выяснением особенностей течения беременности, послеродового периода; общеклиническое и вирусологическое обследование; бактериологическое обследование и посев на микрофлору до и после испытания. Оценку бактериологического исследования мазков на микрофлору выполняли по классификации Кира. Оценку состояния плода проводили с помощью УЗИ, доплерометрии, кардиотокографии. Состояние новорожденного оценивали по шкале Апгар сразу после родов и через 5 мин. Кроме того, оценивали также антропометрические показатели, общий анализ крови. По результатам обследования были выделены 53 пациентки с нарушениями микробиоценоза репродуктивного тракта (промежуточный тип и дисбиоз влагалища), который

характеризовался дефицитом лактобациллярной микрофлоры и отсутствием признаков воспаления.

Беременных распределили на две группы. В первую группу вошли 28 пациенток, которые не получали терапию для коррекции нарушений биоценоза, во вторую – 25 пациенток, принимавших пробиотик Вагисан 2 раза в день в течение 2 нед. Группу контроля составили 25 лиц с нормоценозом репродуктивного тракта по данным бактериологического исследования.

Результаты и их обсуждение

Возраст участниц во всех группах – от 21 до 36 лет. Количество повторнобеременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (хронические воспалительные заболевания гениталий, нарушение менструальной функции, бесплодие, невынашивание, преждевременные роды) в двух основных и контрольной группах составили 42,8; 48 и 64% соответственно.

Результаты ультразвуковой фетометрии свидетельствовали о нормальном росте и развитии плодов у 24 (85,7%), 21 (84%) и 23 (92%) женщин в первой, второй и контрольной группах соответственно; достоверных различий не выявлено ($p < 0,05$).

Пациентки всех групп имели различные акушерские осложнения во время настоящей беременности (ранний токсикоз, поздний гестоз, анемию, угрозу прерывания беременности). Достоверных различий между показателями в обследуемых группах не обнаружено.

Микробный пейзаж родовых путей беременных в первой и второй группах показал, что дисбиотический характер выявленных изменений заключался в резком угнетении резидентной микрофлоры влагалища и цервикального канала (лактобактерии) на фоне конкурентного замещения представителями факультативной условно-патогенной группы микроорганизмов (таблица).

Таблица. Спектр возбудителей инфекционных заболеваний гениталий у обследованных женщин**

Возбудители	Первая группа (n = 28)		Вторая группа (n = 25)	
	абс. число	%	абс. число	%
	Ассоциации микроорганизмов	11	39,2	12
Неспецифические инфекции	12	42,8	10	4
Уреаплазмы	8	28,5	9	36
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	5	17,8	8	32
Хламидии	5	17,8	4	16
Микоплазмы	3	10,7	2	8
Вирус простого герпеса 2-го типа	1	3,5	6	24
Гарднереллы	1	2,4	2	8
Трихомонады	–	–	4	16
Цитомегаловирусы	1	2,4	–	–

** Достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

* В Российской Федерации торговое название препарата Лактогин.



Спектр возбудителей был представлен ассоциациями микроорганизмов или неспецифическими видами инфекции. Из моноинфекций чаще всего выявлялись уреоплазмы и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, что свидетельствовало о нарушении микробиоценоза во влагалище и активации условно-патогенной микрофлоры.

Слизистая оболочка влагалища, заселенная множеством микроорганизмов, является местом хрупкого равновесия между местной бактериальной флорой и защитными силами организма. При ослаблении защитных сил организма вследствие чрезмерной пролиферации бактерий или при снижении общей и особенно местной иммунной защиты равновесие нарушается, что способствует развитию очага инфекции во влагалище [2, 3]. При этом отсутствовали признаки воспалительного процесса репродуктивного тракта, что может указывать на наличие компенсаторной стадии иммуносупрессии [4].

С целью коррекции и восстановления лактобациллярной микрофлоры пациентки второй группы на сроке беременности 35-36 нед получали пробиотик Вагисан перорально 2 раза в день в течение 2 нед. Следует отметить, что Вагисан – пробиотик нового поколения, содержащий штаммы *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14. Именно эти штаммы лактобацилл обладают наибольшей тропностью к эпителиоцитам влагалища.

По завершении курса терапии через 10-14 дней провели анализ результатов клинко-микробиологического исследования (мазок из влагалища на степень чистоты и посев на флору). В результате было выявлено, что у беременных, получавших Вагисан, произошло восстановление нормоценоза влагалища (заселение лактобациллами) в 80% случаев. После терапии исчезли гарднереллы, дифтероиды, бактероиды. При бактериологическом исследовании рост микроорганизмов в аэробных и анаэробных условиях не обнаружен.

Механизмы воздействия могли быть частично связаны с губительным действием бактериоцинов, перекиси водорода и кислот, вырабатываемых GR-1, RC-14. Этот результат совпадает с данными зарубежных исследователей, продемонстрировавших, что *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 может проникать сквозь урогенитальные патогенные биопленки в течение 1 ч, а биологическая поверхностно-активная смесь, выделяемая *Lactobacillus reuteri* RC-14, может подавлять рост и адгезию целого ряда урогенитальных патогенных микроорганизмов, в том числе *Escherichia coli* [6-8].

В ряде исследований установлено, что пробиотические штаммы *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 при приеме *per os* колонизируют слизистую репродуктивного тракта ввиду определенных свойств данных видов лактобацилл – выработки поверхностно-активного вещества биосурфактанта, который способствует связыванию коллагена и лактобацилл на поверхности вагинальных клеток; ингибирования адгезии патогенов урогенитального тракта, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*,

Klebsiella pneumoniae, *Staphylococcus epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus B*, *Candida albicans*. Эти лактобациллы способны выживать при низкой pH желудочного сока и желчных солей, при прохождении через кишечник, могут проникать во влагалище без функциональной интервенции [6, 7].

По данным Мак Крокена (1999), пробиотические бактерии модулируют иммунитет хозяина с усилением неспецифического иммунитета и повышают его, усиливая и опосредуя ответные реакции на конкретные антигены или патогены [8].

У пациенток, принимавших Вагисан, родились без признаков внутриутробной инфекции 88% детей.

Результаты клинко-микробиологического исследования вагинального содержимого у женщин, не получавших пробиотик Вагисан, показали отсутствие лактобациллярной микрофлоры в 64% случаев.

В первой группе 78,6% беременных характеризовались развитием таких осложнений родов:

- наиболее часто встречающимся осложнением родового акта (46,4%) было преждевременное излитие околоплодных вод. Это согласуется с результатами исследований D.A. Schwartz и соавт. (1992), которые считают, что трансмуральный некроз плодных оболочек и воспалительные изменения в них вследствие наличия инфекции у женщины способствуют разрыву плодного пузыря и преждевременному излитию околоплодных вод;
- мекониальным цветом вод, характеризующим гипоксию плода (10,7%);
- аномалиями родовой деятельности (53,6%), из них слабость родовой деятельности наблюдалась в 21,4% случаев;
- травматизмом мягких тканей родовых путей (46,4%).

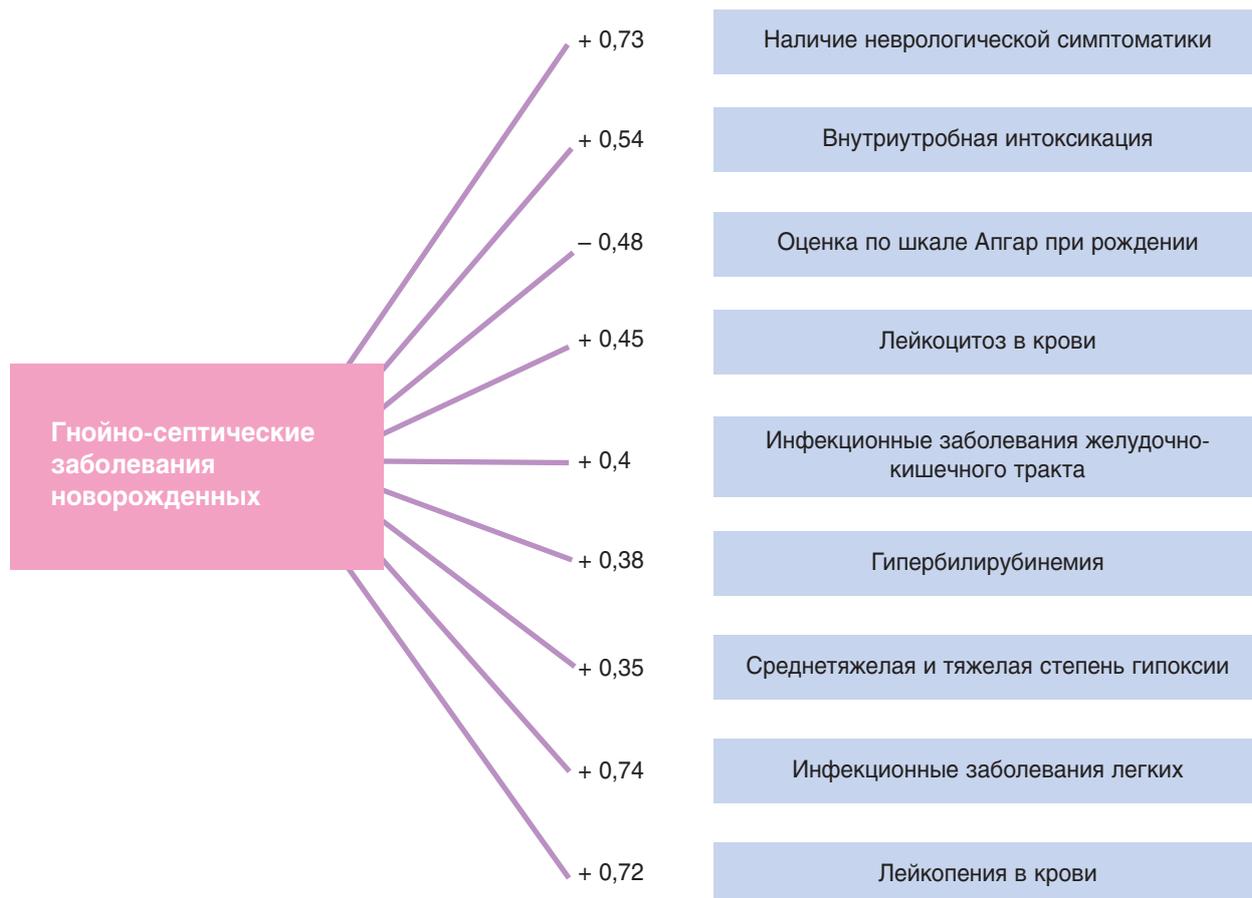
Безводный промежуток более 12 ч зафиксирован у трех пациенток (10,7%) первой группы и у одной (4%) – второй группы. Наличие длительного безводного промежутка является отягощающим фактором гнойно-септических осложнений матери и новорожденного, что подтверждается данными исследованиями.

У женщин первой группы родилось 60,7% новорожденных с признаками гнойно-септических заболеваний.

Для выяснения наиболее значимых проявлений гнойно-септических заболеваний новорожденных был проведен корреляционный анализ клинических синдромов внутриутробной инфекции новорожденных (схема). При его проведении обнаружено, что доминирующими являются неврологические нарушения различной степени (сильная положительная корреляционная связь; $p < 0,01$), значимым проявлением – внутриутробная интоксикация (положительная средняя корреляционная связь; $p < 0,01$) и оценка по шкале Апгар в родовом зале (отрицательная средняя корреляционная связь; $p < 0,01$). Менее значимыми проявлениями внутриутробной инфекции новорожденных являются заболевания легких и желудочно-кишечного тракта (средняя положительная корреляционная связь).



Схема. Корреляционный анализ клинических синдромов гнойно-септических заболеваний новорожденных ($p < 0,05$)



Выводы

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о благоприятном влиянии препарата Вагисан на восстановление физиологических параметров биоценоза влагалища. Применение этого пробиотика в терапии нарушений микробиоценоза репродуктивного тракта беременных перед родами является достаточно эффективным (78,5%). При его использовании быстро восстанавливается лактобациллярная микрофлора, препятствующая восхождению патогенов из оболочки прямой кишки во влагалище и укрепляющая неспецифический иммунитет, что делает окружающую среду менее чувствительной к организмам дисбиоза репродуктивного тракта. Препарат не оказывает отрицательного влияния на состояние беременной и плода.

Учитывая наши данные, можно сделать вывод, что Вагисан – уникальный пробиотик, одновременно восстанавливающий микрофлору кишечника и влагалища, не нанося вреда другим органам и системам. В связи с этим данный препарат целесообразно включать в комплекс коррекции микробиоценоза репродуктивного тракта беременных перед родами.

Литература

1. Агаронян Н.Г., Орджоникидзе Н.В. Анализ акушерских и перинатальных исходов при внутриутробной инфекции. – Материалы I Международного семинара «Инфекции в акушерстве и перинатологии». – М., 2007. – С. 20-21.
2. Алиханова З.М., Каллаева А.Х. Пробиотики в комплексном лечении бактериальных кольпитов в период гестации. – Материалы I Международного семинара «Инфекции в акушерстве и перинатологии». – М., 2007. – С. 23.
3. Канайкин Д.П., Баскаков А.В., Крылов А.В. и др. Влияние адаптационного стресса на характер защитных реакций // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 125.
4. Полетаев А.Б., Будыкина Т.С., Морозов С.Г., Абросимова А.А. Инфекция матери как причина патологии плода и новорожденного (профилактика нарушений с точки зрения иммунолога) // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 110-116.
5. Тареева Т.Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогнозирование, профилактика) // Дис... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 34 с.
6. Reid G., Devillard E. Probiotics for mother and child. J. Clin. Gastroenterol. 2004; 38 (Suppl.): 94-101.
7. Morelli L., Zonenenschain D., Del Piano M. et al. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics. J. Clin. Gastroenterol. 2004; 38 (Suppl. 6): 107-110.
8. Reid G., Hammond J.-A., Bruce A.W. et al. Effect of lactobacilli oral supplement on the vaginal microflora of antibiotic treated patients: randomized, placebo-controlled study. Nutraceut. Food., 8: 145-148.

Вагисан

Первый в мире оральный пробиотик для нормализации вагинальной микрофлоры

- изготовлен на основе уникальных штаммов лактобактерий, выделенных из урогенитального тракта здоровых женщин
- доказанная клиническая эффективность в лечении вагинальных дисбиозов
- уникальная доза – каждая капсула содержит не менее 10^9 живых лактобактерий, способных к размножению
- отсутствие побочных эффектов
- низкая частота рецидивов урогенитальных инфекций
- удобство в применении – per os (1 капсула в день)

UA/8231/01/02 от 04.09.2008





Новые подходы к энзимотерапии хронического сальпингоофорита в стадии обострения

О.В. Грищенко, А.В. Сторчак, Т.А. Яковлева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) не только занимают лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости, но и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщины. Среди лиц с воспалительными заболеваниями преобладают пациентки младше 25 лет (75%), большая часть которых не выполнила свою репродуктивную функцию. Воспалительные заболевания чрезвычайно отрицательно влияют на репродуктивную функцию женщин, обуславливая синдром хронической тазовой боли (24%), бесплодие (40%), невынашивание беременности (45%), эктопическую беременность (3%). Причинами значительного роста воспалительных заболеваний репродуктивной системы являются стрессы, изменение полового поведения женщин (неупорядоченные половые контакты с партнерами, чья сперма является источником инфекции), внутриматочные манипуляции, послеродовые гнойно-септические осложнения.

Воспалительный процесс в половых органах женщины – инфекционный процесс, наиболее часто вызываемый микроорганизмами, которые колонизируют влагалище и нижний отдел цервикального канала, а также возбудителями, передающимися половым путем. Особая роль принадлежит анаэробам, выделение которых при бактериологическом исследовании представляет определенные трудности в связи с необходимостью культивирования в анаэробной среде. Спектр чувствительности анаэробов к антибактериальным препаратам узок, при этом они вызывают воспалительный процесс в генитальном тракте: в монокультуре – 20%, а в поликультуре – до 44%. Поскольку большинство анаэробов – сапрофиты, они приобретают значимость в клинике воспалительного процесса в условиях поврежденного эпителия. Вероятнее всего анаэробы потенцируют рост и размножение аэробов, а анаэробно-аэробные ассоциации становятся более устойчивыми к фагоцитозу. В большинстве случаев воспалительный процесс носит полимикробный характер, в результате чего теряет нозологическую специфичность.

В маточные трубы воспалительный агент обычно попадает восходящим путем из матки, реже нисходящим – из брюшной полости. Возможен гематогенный и лимфогенный пути заражения. В начальной стадии процесс носит характер катарального сальпингита: воспаление стенки трубы с гиперемией, отеком, усиленной секрецией. При прогрессировании воспалительного процесса и при возникновении воспалительной непроходимости маточной трубы чрезмерно выделяющийся секрет растягивает стенки трубы, превращая ее в гидросальпинкс. Если в просвете маточной трубы скапливается гной, то формируется пиосальпинкс. Достаточно часто и быстро в воспалительный процесс вовлекается брюшина, покрывающая маточную трубу и яичник, формируются сращения с соседними органами таза. Развивается сальпингоофорит или аднексит. При сочетанном формировании пиосальпинкса и абсцесса яичника формируется общее гнойное образование – тубоовариальный абсцесс. Проникновению инфекционных агентов способствует снижение барьерных функций организма: макрофагального фагоцитоза, трансферриновой защиты, лизоцима, пептидной системы тромбоцитов и иммунных механизмов (Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов, системы комплемента).

Для остро и обострения хронического сальпингоофорита характерно преобладание инфекционно-токсических проявлений внедрения или активации микроорганизмов: появление острой боли, резкого повышения температуры тела, явлений интоксикации, экссудативных процессов. Для хронического течения сальпингоофорита типично преобладание стойкого, умеренного по интенсивности, болевого синдрома, нарушение микроциркуляции в органах малого таза, нарушения в нервной, иммунной и эндокринной системах. Морфологической основой болевого синдрома при хроническом сальпингоофорите является фибротизация, склероз тканей, вовлечение в воспалительный процесс нервных ганглиев таза. При хроническом сальпингоофорите боль может быть разнообразной: тупая, тянущая, ноющая, постоянная, периодическая. Характерно появление рефлекторной боли, возникающей по механизму висцеро-сенсорных



и висцеро-кутанных рефлексов. При сальпингоофорите типична иррадиация боли в пах, поясницу, влагалище, прямую кишку, крестец, нижние конечности.

Современное течение воспалительного заболевания генитального тракта характеризуется следующим:

- наиболее частой локализацией процесса в придатках матки;
- стертой, а иногда и отсутствующей острой стадией заболевания с типичной для нее яркой симптоматикой;
- редким поражением параметральной клетчатки и развитием гнойных процессов;
- преобладанием хронических процессов над острыми и появлением в последние годы первично хронических воспалительных заболеваний;
- стойким рецидивирующим течением хронических процессов.

Перечисленные особенности современного течения воспалительных заболеваний можно связать со значительным снижением иммунной реактивности организма, широким, но не всегда рациональным применением антибактериальных препаратов, эволюционными изменениями микрофлоры.

Хронические воспалительные процессы характеризуются волнообразным течением: периоды нестойкой ремиссии чередуются с периодами нарастания клинической симптоматики. Для диагностики и лечения воспалительных заболеваний важное значение имеет обследование всех половых партнеров. У всех пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов наблюдаются различные проявления сексуальной дисгармонии, у 35-40% – сексуальные расстройства. Хронические воспалительные заболевания женских половых органов ведут к формированию спаек в малом тазу с вовлечением репродуктивных органов, что обуславливает развитие бесплодия, хронической тазовой боли.

Воспаление – это универсальная реакция организма на повреждение, но основными эффекторными его системами являются соединительная ткань, микроциркуляция и система крови. Лейкоциты являются главными клетками – эффекторами воспаления; соединительная ткань – пусковой системой воспаления. Микроциркуляторное русло обеспечивает взаимосвязь между системой крови и соединительной тканью. Процессы, происходящие в очаге воспаления, можно представить следующим образом. Инфекционный агент вызывает первичное повреждение в очаге. Следствием является образование и высвобождение соответствующих медиаторов воспаления, которые осуществляют лизис микроорганизмов, одновременно повреждая собственную ткань. Вторичная альтерация направлена на локализацию инфекционного агента и поврежденной им ткани – «защита ценой повреждения». При этом путем повышения сосудистой проницаемости, инициации хемотаксиса лейкоцитов, активации фибробластов автоматически вовлекается стандартный механизм под-

крепления со стороны плазмы и клеток крови, окружающей соединительной ткани (явления экссудации, миграции лейкоцитов и пролиферации). По мере очищения очага воспаления от инфекционного агента и поврежденной им ткани экссудация и миграция лейкоцитов стихают, усиливается пролиферация и происходит восстановление ткани или замещение ее дефекта. Моноциты-макрофаги главным образом ответственны за раневое очищение очага воспаления, пролиферацию, дифференцировку и активность фибробластов.

Спайки образуются при повреждении висцеральной или париетальной брюшины, отслаивания поверхностного слоя клеток мезотелия и контакта этого участка с окружающими органами и тканями. Возникновение местной воспалительной реакции приводит к появлению экссудата, богатого фибрином, и активации процессов свертывания крови. Прилегание поврежденных поверхностей тканей создает возможность миграции фибробластов, способствует процессам ангиогенеза и синтеза коллагена, что в конечном итоге приводит к возникновению спаек.

Для лечения ВЗОМТ применяют антибактериальные, противовоспалительные, антимикотические и иммуномодулирующие препараты. Учитывая, что перенесенные воспалительные заболевания являются причиной формирования спаек в малом тазу, то эффективность терапии состоит не только в купировании воспалительного процесса и санации очагов инфекционного процесса, но и в сохранении репродуктивной функции женщины. В последние годы в практику лечения ВЗОМТ вошли ферментные и полиферментные препараты.

Применение ферментных препаратов основано на свойствах некоторых из них оказывать некротическое действие и тем самым способствовать быстрому очищению ран инфицированных, гнойных полостей от нежизнеспособных участков тканей, сгустков фибрина, гноя. Кроме того, они оказывают противовоспалительное и противоотечное действия, повышают активность антибиотиков.

В настоящее время применяют:

1. Протеолитические ферменты животного происхождения (трипсин, плазмин, химотрипсин, химопсин, панкреатическую РНКазу, ДНКазу или дорназу, рибонуклеазу).

2. Микробные ферменты – из гемолитического стрептококка (стрептокиназу, стрептодорназу), из бактерий тканерасплавляющих клостридий (коллагеназу). К ферментам деполимеризации ДНК относят также гиалуронидазу.

3. Протеолитические ферменты растительного происхождения: бромелаин из ананасов, папаин из дынного дерева, дебрицин из грецких орехов. В последние годы стали применять террилитин (продукт жизнедеятельности грибка *Aspergillus terricola*), ируксол (смесь ферментов клостридиопептидазы А, сопутствующей пептидазы, 1% хлорамфеникол).



В качестве первых фибринолитических веществ для ликвидации спаек исследована стрептокиназа в разнообразных формах. Так, в 1933 г. Тиле и Гайнер обнаружили, что стерильные фильтраты из гемолитических стрептококков содержат лизирующий фактор, вызывающий растворение фибрина крови человека. В дальнейших исследованиях Кристенсена (1945) было подтверждено выделение лизирующего фактора, который получил название стрептокиназа. Затем Шерри, Тиле, Кристенсен и независимо от них МакКарти открыли в стерильных фильтратах гемолитических стрептококков другой лизирующий фактор, названный стрептодорназой. Еще в 50-х годах прошлого столетия при исследованиях на кроликах было замечено, что активация процесса фибринолиза является эффективным способом предотвращения послеоперационных спаек. Однако только в 80-х годах описано использование препаратов стрептокиназы и стрептодорназы для профилактики послеоперационных спаек во время операций по реконструкции маточных труб и ликвидации спаек в околотрубной области. Используя сочетание стрептокиназы и стрептодорназы при полостных операциях у детей, Маер и др. обратили внимание, что в исследуемой группе спайки отсутствовали у 40% детей, в то время как у детей, не леченых протеолитическими энзимами, в послеоперационном периоде спайки наблюдались в 100% случаев. В свою очередь, в 1990 г. Тухман и др. сообщили, что местная терапия стрептокиназой и стрептодорназой может активировать внутрибрюшинную фибринолитическую активность. Оба энзима способствуют истончению стенок гнойных кист, облегчая проникновение лекарственных препаратов.

Стрептокиназу и стрептодорназу вырабатывают стрептококки группы С.

Стрептокиназа – это белок, содержащий 440 аминокислот. Стрептокиназа является сильнейшим из известных в настоящее время активаторов протеолитической системы человеческой крови. В соответствии с последними исследованиями, касающимися активации пламиногена, считается вероятным, что в этом процессе происходят следующие реакции:

- создание стереохимического соединения между частицами стрептокиназы и пламиногена;
- полученный комплекс оказывает энзиматическое действие на оставшуюся часть пламиногена, что ведет к переходу пламиногена в активное состояние – плазмин – путем отщепления от пламиногена веществ, содержащих азот. Кристаллографические исследования показали, что пространственная структура комплекса стрептокиназа-пламиноген напоминает трехсторонний кратер, на дне которого находится активный центр.

Стрептокиназа активирует пламиноген. Пламиноген и в меньшей степени плазмин находятся вместе с фибриногеном в эглобулиновой фракции сыворотки крови человека (фракция Кона I). Превращая его в плазмин, стрептокиназа оказывает собственно фибринолитическое действие, устраняет

сладж-синдром форменных элементов крови. Это приводит к улучшению микроциркуляции в очаге воспаления и к уменьшению отека, увеличению доступа и повышению концентрации антибиотиков и других лекарственных средств, увеличению хемотаксиса макрофагов и других иммунокомпетентных клеток. Активация пламиногена с помощью стрептокиназы не носит энзиматический характер, а является непосредственно каталитической реакцией, которая заключается в отделении дипептида аргинин-561/валин-562. В медицине стрептокиназа используется как основное тромболитическое средство. Одноразовое внутривенное введение этого препарата активирует фибринолитические процессы на протяжении 24-36 ч. Стрептокиназа выводится в исходной форме печенью, частично инактивируется антистрептококковыми антителами. При необходимости внутривенного введения ее доза корректируется с учетом уровня антистрептококковых антител, образовавшихся в результате перенесенных стрептококковых инфекций. Стрептокиназа активируется при взаимодействии с пламиногеном. Данный комплекс способен диффундировать к месту уплотнения и трансформировать присутствующий в нем пламиноген в плазмин, осуществляя тем самым свое фибринолитическое действие. Активность этого препарата измеряется единицами Кристенсена. За единицу стрептокиназы принимают наименьшее количество вещества, необходимого для растворения типичного фибринового тромба в строго заданных условиях исследования.

Стрептокиназа самостоятельно используется местно и системно при тромбоэмболических состояниях, инфаркте миокарда; доза препарата при этом достигает 1 500 000 Ед. Местное фибринолитическое действие стрептокиназы используется в лечении экссудатов. Описано эффективное использование стрептокиназы и стрептодорназы в соотношении 100 000 Ед к 25 000 Ед для лечения пиоторакса, гнойного перикардита, профилактики формирования послеоперационных спаек; описан случай успешного лечения острого тромбоза подвздошной вены у беременной.

Стрептодорназа относится к дезоксирибонуклеазному типу эндонуклеазы, которая экстрагируется из стрептококков. Это фермент, вырабатываемый гемолитическим стрептококком. Для активации стрептодорназы необходимо присутствие катионов магния и кальция. Она избирательно разрывает связи между пиримидиновыми и пуриновыми основаниями, в результате чего образуются олигонуклеотиды с небольшой примесью динуклеотидов и мононуклеотидов. Данный препарат ускоряет разрушение дезоксирибонуклеопротеидов мертвых клеток, бактерий. Особенностью энзима является то, что он разрушает клейкие массы мертвых клеток и гноя, не повреждая живых клеток. Оптимальными условиями для активации энзима является рН среды, равная 7, и концентрация ионов магния 0,02 М.



Используется стрептодорназа преимущественно местно в комбинации со стрептокиназой. Такое сочетание в результате дает более высокие показатели эффективности ликвидации гнойных образований, реканализации, микроциркуляции и обеспечения лучшего поступления компонентов препарата к поврежденным тканям. Сгустки крови, гной, скопления дефектных лейкоцитов подвергаются растворению, в то время как живые клетки (прежде всего лейкоциты) сохраняются неповрежденными. Стрептодорназа является дезоксирибонуклеазой и относится к белкам-антигенам. В крови человека при стрептококковой инфекции появляются антитела, которые соединяются с дезоксирибонуклеазой, создавая энзимнеактивный комплекс. В результате ни стрептокиназа, ни стрептодорназа не оказывает воздействия на здоровые ткани. Благодаря действию этих препаратов значительно возрастают подвижность и способность лейкоцитов к размножению, потому что среда с высокой вязкостью угнетает фагоцитоз, препятствуя доступу фактора заражения. Вследствие вышеуказанных процессов растворения сгустков крови и составных морфологических элементов гноя облегчается поглощение продуктов лизиса, активизируется местный обмен. Сочетание стрептокиназы и стрептодорназы используется для улучшения течения послеоперационного периода после проктологических и абдоминальных операций. Стрептодорназу измеряют в международных единицах. За единицу принимается ее наименьшее количество, способное снизить вязкость дезоксирибонуклеиновой кислоты при температуре 30 °С в постоянных условиях эксперимента.

В лечебной практике препараты стрептокиназы и стрептодорназы появились в 1951 г.: в США под названием Varidaze (Lederle), в Великобритании – Dornokinaze (Wellcom), в ФРГ – Bistreptaze (Behringwerke). Для производства современного комплексного препарата Дистрептаза используют гемолитический стрептококк Н46А из группы С. Фильтраты этого стрептококка выращивают при температуре 37 °С на субстрате, в состав которого входят дрожжевой диализат, диализат пептона, диализат вытяжки из сердец крупного рогатого скота, гликозид и минеральные соли. В настоящее время Дистрептаза выпускается в ректальных свечах, содержащих 15 000 МЕ стрептокиназы и 1250 МЕ стрептодорназы.

Одним из первых способов использования Дистрептазы было вливание препарата в полости тела в места скопления гноя, а также использование в виде примочек, с целью быстрого очищения и ускорения заживления тканей. Описаны результаты применения Дистрептазы при карбункулах и гнойном воспалении плевры, гнойных процессах в подкожной клетчатке, воспалениях костного мозга, туберкулезе кости, суставов, костно-мозговой оболочки, при лечении гнойных язв голени и стопы, послеоперационных свищах, которые не заживают, и даже при обморожениях и

ожогах. В случае местного использования препарата в полости тела, гнойного очага и карбункула необходимо обеспечить дренаж с целью выведения продуктов лизиса. Считается, что оптимальный лизирующий показатель достигается при концентрации стрептокиназы и стрептодорназы от 100 до 500 Ед на 1 мл выделений. Дистрептазу высокой степени очистки вводили в костный мозг, челюстные пазухи, среднее ухо при их гнойном воспалении; в офтальмологии – при гнойном воспалении глазного яблока. Также Дистрептаза может использоваться в виде внутримышечных инъекций вместе с антибиотиками.

Представленная информация о терапевтических возможностях стрептокиназы и стрептодорназы дает нам основание считать Дистрептазу, содержащую два указанных энзима, перспективной для лечения воспалительных заболеваний придатковых образований матки. Препарат относится к фармацевтической группе: антитромботические препараты. Соотношение энзимов в Дистрептазе следующее: 15 000 МЕ стрептокиназы и 1250 МЕ стрептодорназы; вспомогательными веществами являются жидкий парафин (0,16 г) и витепсол (1,84 г). В Польше Дистрептаза используется с 1967 г.

Препарат Дистрептаза выпускается в виде блистера с 6 суппозиториями для ректального применения. Использование ферментного препарата в форме ректальных свечей позволяет создать его высокие концентрации в малом тазу благодаря поступлению активных компонентов препарата в прямокишечное венозное сплетение, минуя печень. Ректальный способ введения лекарственных средств является удобным и безопасным. Всасывание через слизистую прямой кишки происходит преимущественно путем внутриклеточного обмена по принципу пассивной транспортировки в венозные сосуды прямой кишки. Верхняя прямокишечная вена обеспечивает кровоотток и транспортировку поглощенных веществ в воротную вену. Находящийся в крови лекарственный препарат по средней и нижней парным прямокишечным венам попадает в главную нижнюю вену, минуя таким образом печеночный кровоток, т.е. не подвергается метаболизму в печени. Вспомогательное вещество – витепсол Н15 является полусинтетическим триглицериновым носителем в Дистрептазе, который остается в нижнем отделе прямой кишки.

Традиционные показания к применению Дистрептазы охватывают все хронические воспалительные процессы, локализованные в малом тазу: хронические воспаления придатков матки, послеоперационные инфильтративные изменения, воспаление слизистой матки, геморрой в стадии острого или хронического воспаления, параректальные свищи, абсцессы с обширной воспалительной инфильтрацией, гнойную каудальную кисту, парапроктиты. В ответ на инфицирование или повреждение тканей в организме начинается реакция коагуляции в локальном



кровотоке. Это явление имеет целью ограничение развития патологического процесса и не позволяет распространяться инфекции. Одновременно возникает препятствие для доступа крови и лекарственных средств к месту заражения. Стрептокиназа и стрептодорназа подвергают полному лизису сгустки крови, гной, деградирующие лейкоциты и способствуют их элиминации из очага воспаления. В присутствии этих препаратов значительно повышается концентрация фагоцитов, улучшается их подвижность, а также повышается процент завершеного фагоцитоза. Составляющие Дистрептазы способствуют лучшему проникновению антибиотиков и других химических терапевтических препаратов в очаг воспаления, усиливают их действие, значительно уменьшают субъективные жалобы пациентов (прежде всего они указывают на анальгетический эффект препарата) и ускоряют процесс выздоровления.

В исследовании В. Сьмертка, М. Хмелевски (2003) эффективности Дистрептазы при хронических аднекситах и инфильтративно-воспалительных состояниях после гинекологических операций доказан выраженный рассасывающий эффект препарата. Так, у 74% пациенток инфильтраты были ликвидированы, у 23% — значительно уменьшились после 12-дневного курса терапии. Несмотря на то что компоненты Дистрептазы не являются анальгетиками, у 80% женщин боль в малом тазу по окончании курса лечения отсутствовала и у 20% — значительно уменьшилась. На ликвидацию болевого синдрома под воздействием монотерапии Дистрептазой у пациенток со спаечной болезнью указывают в своих исследованиях Б. Петшички и М. Южвик (2004). Так, примерно у 96,6% женщин, на протяжении 3 мес страдавших тазовой болью, после курса терапии Дистрептазой таковая уменьшилась как по интенсивности, так и по частоте; 86% пациенток, отметив хорошую переносимость препарата, остались довольны терапией и сообщили, что рекомендовали бы ее своим знакомым с подобными проблемами. Учитывая то, что Дистрептаза не относится к анальгетикам по механизму действия, ее анальгетический эффект стоит связывать с устранением морфологических причин тазовой боли — ликвидацией инфильтрации, отека, лизисом свежих спаек.

Препарат особенно показан после гинекологических операций у женщин, потенциально планирующих беременность и желающих сохранить репродуктивную функцию.

Используется препарат 1-3 раза в сутки в течение 2-10 дней (в зависимости от выраженности воспалительной симптоматики). Среднее время растворения свечки при ректальном применении — 30 мин. Составляющие Дистрептазы остаются активными в тканях в течение 3-6 ч. Не отмечено симптомов передозировки препарата. Притом существует теоретическая возможность развития нарушений в свертывающей системе крови (в виде фибринолиза и кровотечений) при длительном использовании Дистрептазы. Поэтому при

длительном применении препарата рекомендуется наблюдение за показателями фибринолиза (мониторинг содержания D-димеров и оценка состояния комплекса плазмин-антиплазмин в периферической плазме крови). В литературе описаны побочные реакции (кровотечение, аллергия), вызванные стрептокиназой при внутривенном введении. Вместе с тем в отношении Дистрептазы для ректального введения описаны лишь единичные случаи аллергической реакции, повышения температуры тела, диареи и местных (ректальных) кровотечений.

В Отдел надзора за побочным действием лекарственных средств Польши в течение последних 5 лет не поступил ни один отчет с описанием побочных эффектов данного препарата. В то же время за указанный период в стране было использовано около 1 850 000 упаковок этого лекарства.

Нежелателен контакт Дистрептазы с раной, на которой возник свежий струп, или с недавно наложенными швами, так как применение препарата может вызвать преждевременное отторжение струпа и расслабление швов, и как следствие — кровотечение из раны в прямой кишке. В настоящее время не зарегистрировано побочных реакций при совместном использовании Дистрептазы с другими препаратами. Таким образом, препарат характеризуется хорошей общей и местной толерантностью и широким спектром терапевтической безопасности. Не рекомендуется использование Дистрептазы у беременных и кормящих грудью женщин. Согласно классификации FDA, препарат относится к категории C, что связано с особенностями фармакологического действия стрептокиназы и отсутствием достаточного объема исследований, подтверждающих безопасность препарата для плода. При введении Дистрептазы внутрибрюшинно грызунам не выявлено ее токсического воздействия. В доступной на сегодняшний день литературе отсутствует информация о возможной канцерогенной или мутагенной активности препарата и его составляющих. Нет также данных о его влиянии на плодovitость, развитие зародыша и плода.

Существует ограничение на внутривенное использование высоких доз стрептокиназы (1 500 000 Ед) у беременных на сроках гестации до 14 нед в связи с возможным эмбриотоксическим действием. Эту информацию не следует экстраполировать на Дистрептазу, содержащую стрептокиназу в дозе в 100 раз меньшей, а также следует учитывать преимущественно местное воздействие препарата, связанное с ограниченной резорбцией веществ из слизистой прямой кишки в системный кровоток.

Препарат сохраняет свою фармакологическую активность на протяжении 24 мес при условии хранения при температуре 2-8 °С, при комнатной температуре постепенно теряет свою активность.

Целью данного исследования являлось изучение эффективности и безопасности применения препарата Дистрептаза (ректальные суппозитории) у женщин с хроническими ВЗОМТ.



Материалы и методы исследования

В основную группу вошли 40 женщин с обострением хронического сальпингоофорита, которые наряду с патогенетическим лечением (антибиотик, метронидазол, антимикотик, санация влагалища) применяли Дистрептазу в виде ректальных свечей. Группу сравнения составили 40 пациенток с обострением хронического сальпингоофорита, получавших традиционную патогенетическую терапию (антибиотик, метронидазол, антимикотик, санация влагалища) и традиционную терапию ферментными препаратами (флогензим, вобензим, др.). Всем им было проведено полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с планом клинического исследования в начале лечения и на 10-14-е сутки, что соответствовало окончанию лечения. Режим применения Дистрептазы зависел от степени тяжести воспалительного процесса: при легкой степени – по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 2 дней; при средней тяжести – по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 3 дней, затем по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 4 дней; при тяжелой степени – по 1 суппозиторию 3 раза в день в течение 3 дней, потом по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 3 дней, затем по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 3 дней.

У пациенток клинических групп проводили сбор жалоб с субъективной оценкой боли по таким характеристикам, как характер, иррадиация (по макету рисунка), наличие или отсутствие ночной боли. Интенсивность боли оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли. Проводили сбор анамнеза болезни и жизни, анализировали гинекологический анамнез. В качестве объективных критериев использовали данные общего и гинекологического осмотра, клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и СОЭ, клинический анализ мочи, бактериоскопическое и бактериологическое исследования мазка из влагалища и цервикального канала. Всем пациенткам проводили диагностику ПЦР таких урогенитальных инфекций, как хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, а также трансвагинальное УЗИ органов малого таза. Перечисленный спектр клинико-лабораторного и инструментального обследования выполняли и по окончании курса лечения.

Результаты исследования

У большинства пациенток – у 27 ($67,5 \pm 7,4\%$) лиц основной группы и у 27 ($67,5 \pm 7,4\%$) – группы сравнения – общее состояние на момент начала лечения оценивалось как относительно удовлетворительное. Основной жалобой женщин с обострением хронического сальпингоофорита обеих групп являлась боль. Все они могли четко указать дату появления боли и период нарастания ее интенсивности, что позволяло характеризовать этот момент как время обострения хронического сальпингоофорита. По характеру доминировала постоянная ноющая боль, которую пациентки оценивали как умеренную по интенсивности.

В основной группе 26 ($65 \pm 7,5\%$) пациенток охарактеризовали боль как постоянную ноющую, в группе сравнения подобный характер боли отметили 24 ($60 \pm 7,7\%$) женщины. Соответственно в основной группе 14 ($35 \pm 7,5\%$) участниц указали на появление острой боли сразу или изменение ноющей на острую, а в группе сравнения – 16 ($40 \pm 7,7\%$). У всех пациенток боль локализовалась первично внизу живота, 14 ($35,0 \pm 7,5\%$) женщин основной группы и 15 ($37,5 \pm 7,7\%$) – группы сравнения указывали на наличие типичной иррадиации боли в нижние конечности и пах, реже – в поясницу и прямую кишку. В течение суток боль носила как постоянный характер, так и периодический (с периодами усиления боли вечером, при движении, при определенном положении тела). С целью объективизации интенсивности боли нами использовалась ее оценка по ВАШ. В момент обострения хронического сальпингоофорита пациентки основной группы оценили интенсивность боли в $7,3 \pm 1,5$ балла, а группы сравнения – в $7 \pm 1,6$ балла ($p > 0,05$), что при максимальном значении ВАШ в 10 баллов характеризует боль как весьма интенсивную.

Симптомы интоксикации присутствовали у половины пациенток как основной группы, так и группы сравнения. Наиболее частыми были: повышение температуры тела – у 21 ($52,5 \pm 7,9\%$) женщины основной группы и у 19 ($47,5 \pm 7,9\%$) – группы сравнения; общая слабость – у 23 ($57,5 \pm 7,8\%$) и у 20 ($50 \pm 7,9\%$) пациенток соответственно; сухость во рту – у 25 ($62,5 \pm 7,7\%$) и у 22 ($55 \pm 7,9\%$) лиц соответственно. Наряду с перечисленными признаками интоксикации, наблюдалось учащение пульса, озноб и жажда. У 12 ($30 \pm 7,2\%$) пациенток основной группы и у 9 ($22,5 \pm 6,6\%$) – группы сравнения присутствовали дизурические явления, что свидетельствовало о микробной колонизации и воспалительном процессе в мочевыделительной системе. При изучении обострения воспалительного процесса органов брюшной полости интерес представляло наличие симптомов раздражения брюшины. Они присутствовали у 12 ($30 \pm 7,2\%$) пациенток основной группы и у 9 ($22,5 \pm 6,6\%$) – группы сравнения.

Проводя анализ гинекологического анамнеза обследованных женщин, установили, что подавляющее большинство из них (а некоторые и неоднократно) проходили лечение в связи с воспалительными заболеваниями придатков матки. Менструальная функция у большинства пациенток обследованных групп не нарушена (анализ проводили по регулярности, продолжительности и объему менструальных выделений), однако 29 ($72,5 \pm 7,1\%$) женщин основной группы и 31 ($77,5 \pm 6,6\%$) – группы сравнения характеризовали менструации как болезненные, что может быть косвенным свидетельством наличия спаечного процесса в малом тазу, а также очагов эндометриоза. Только 16 ($40 \pm 7,7\%$) и 14 ($35 \pm 7,5\%$) пациенток соответственно имели роды в анамнезе, и большинство из них – до возникновения воспалительного заболевания



Таблица 1. Микробный спектр, выделенный из цервикального канала пациенток с обострением хронического сальпингоофорита

Возбудитель	Основная группа (n = 40)		Группа сравнения (n = 40)	
	n	%	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	17,5 ± 6	6	15 ± 5,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	7,5 ± 4,2	2	5 ± 3,4
<i>Streptococcus β-haemolyticus</i>	2	5 ± 3,4	1	2,5 ± 2,5
<i>Escherichia coli</i>	8	20 ± 6,3	11	27,5 ± 7,1
<i>Candida albicans</i>	4	10 ± 4,7	6	15 ± 5,6
<i>Chlamydia trachomatis</i>	10	25 ± 6,8	12	30 ± 7,2
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	4	10 ± 4,7	2	5 ± 3,4
<i>Mycoplasma vaginalis</i>	3	7,5 ± 4,2	3	7,5 ± 4,2
<i>Trichomonas vaginalis</i>	8	20 ± 6,3	7	17,5 ± 6
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	6	15 ± 5,6	5	12,5 ± 5,2
Микробные ассоциации	16	40 ± 7,7	14	35 ± 7,5

придатков матки. В данном исследовании не ставилась задача проанализировать взаимосвязь воспалительной патологии с бесплодием, однако у 15 (37,5 ± 7,7%) лиц основной группы и 13 (32,5 ± 7,4%) – группы сравнения на момент исследования диагноз бесплодия мог быть правомерен.

В результате гинекологического осмотра у 17 (42,5 ± 7,8%) пациенток основной группы и у 14 (35 ± 7,5%) – группы сравнения установлен высокий процент фоновой патологии эктоцервикса. При этом доминировало наличие псевдоэрозии шейки матки в сочетании с эндоцервицитом.

Бимануальное исследование органов малого таза позволило установить локализацию воспалительного процесса. Так, у 15 (37,5 ± 7,7%) женщин основной группы и у 18 (45 ± 7,9%) – в группе сравнения в воспалительный процесс были вовлечены оба придатка матки, в случаях одностороннего воспалительного процесса слегка доминировало поражение правых придатков матки. В большинстве случаев пальпаторная болезненность придатковых образований матки сопровождалась некоторым увеличением яичника, в 70% случаев яичник был ограничен в подвижности. Инфильтрация сводов присутствовала в 13 (32,5 ± 7,4%) наблюдениях в основной группе и в 11 (27,5 ± 7,1%) – в группе сравнения. У подавляющего большинства исследуемых обеих групп воспалительный процесс в придатковых образованиях матки сопровождался клиническими проявлениями кольпита и эндоцервицита. Имели место влагалищные выделения в виде однородных обильных белей с запахом, которые у 20 (50 ± 7,9%) пациенток основной группы и у 21 (52,5 ± 7,9%) – группы сравнения можно было охарактеризовать как гнойные. Наличие обильных выделений из половых путей у 15 (37,5 ± 7,7%) и у 17 (42,5 ± 7,8%) женщин соответственно сопровождалось зудом.

Результаты клинического анализа крови на момент обострения хронического сальпингоофорита характеризовались умеренным лейкоцитозом с незначительным сдвигом формулы влево и резким повышением СОЭ.

При УЗИ органов малого таза, которое проводили всем пациенткам в момент максимального проявления клинической симптоматики, подтверждены данные бимануального исследования, обнаружены изменения анатомии маточных труб (просвет трубы расширен, заполнен жидкостью) и наличие скудного количества жидкости в позадиматочном пространстве (воспалительный экссудат). В частности, изменения правой маточной трубы выявлены у 15 (37,5 ± 7,7%) пациенток основной группы и у 13 (32,5 ± 7,4%) – группы сравнения; изменения левой маточной трубы – в 12 (30 ± 7,2%) и 11 (27,5 ± 7,1%) случаях соответственно. У большинства женщин с обострением хронического сальпингоофорита в позадиматочном пространстве присутствовало скудное (до 20 мл) количество воспалительного экссудата (у 28 [70,0 ± 7,2%] и 31 [77,5 ± 6,6%] пациенток соответственно).

Результаты бактериоскопии мазка влагалищных выделений подтвердили наличие кольпита абсолютно у всех участниц обследованных групп, что потребовало наряду с системной терапией воспалительного процесса еще и местной санации влагалища.

Всем пациенткам наряду с энзимотерапией проводили этиотропную антибактериальную терапию в соответствии с чувствительностью микрофлоры, выделенной в результате бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала. Дополнительно выполняли диагностику основных урогенитальных инфекций методом ПЦР. Полученные результаты представлены в таблице 1. Как видно из данных таблицы, довольно большой процент воспалительных заболеваний связан со *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*. В 16 (40 ± 7,7%) наблюдениях в основной группе и в 14 (35 ± 7,5%) – в группе сравнения воспалительный процесс вызван микробными ассоциациями, что свидетельствует о полиэтиологичности сальпингоофорита и объясняет утрату нозологической специфичности клиники.

ДИСТРЕПТАЗА

СТРЕПТОКИНАЗА 15 000 МЕ + СТРЕПТОДОРНАЗА 1250 МЕ



УНИКАЛЬНИЙ ДУЕТ, ПОБЕЖДАЮЩИЙ ВОСПАЛЕНИЕ, СПАЕЧНУЮ БОЛЕЗНЬ, БЕСПЛОДИЕ!

ПРЕИМУЩЕСТВА:

- ⇒ значительно повышает эффективность лечения ВЗОМТ (95,4%);
- ⇒ усиливает действие АБ и других лекарственных средств;
- ⇒ сокращает сроки терапии (на 34%);
- ⇒ уменьшает рецидивы;
- ⇒ предупреждает и лечит спаечный процесс, бесплодие;
- ⇒ обладает отличной переносимостью и высоким уровнем безопасности (98%).

- ⇒ купирование болевого синдрома в 2 раза быстрее;
- ⇒ ликвидация дизурических явлений в 3 раза быстрее;
- ⇒ случаев дисменореи в 2 раза реже;
- ⇒ регрессия признаков воспаления по данным УЗИ в 9 раз быстрее.

ПОКАЗАНИЯ:

- ⇒ острые и хронические воспаления придатков матки;
- ⇒ эндометриты;
- ⇒ послеоперационные инфильтративные поражения органов малого таза;
- ⇒ профилактика спаечного процесса при любых оперативных вмешательствах.
- ⇒ геморрой;
- ⇒ парапроктит;
- ⇒ периректальные свищи;
- ⇒ гнойные каудальные кисты.



Производитель:
БИОМЕД СЭРА ЭНД ВАСИНЭС
ПРОДАКТИОН ЛТД, ЛЮБЛИН (Польша)

Эксклюзивный представитель в Украине:
Представительство компании Alpen Pharma GmbH
(Швейцария), тел. 044 431 8 431
Р.с. № UA/5275/01/01 от 18.10.2006 *Натурфарм/Лицензия МЗ № 60649291





Таблица 2. Динамика воспалительных проявлений по результатам бимануального исследования в обследованных группах

Признак	Основная группа				Группа сравнения			
	Начало лечения		Окончание лечения		Начало лечения		Окончание лечения	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Правый яичник:								
• увеличен	19	47,5 ± 7,9	1	2,5 ± 2,5	20	50 ± 7,9	4	10 ± 4,7*
• не увеличен	21	52,5 ± 7,9	39	97,5 ± 2,5	20	50 ± 7,9	36	90 ± 4,7*
• болезненный	32	80 ± 6,3	1	2,5 ± 2,5	30	75 ± 6,8	4	10 ± 4,7*
• безболезненный	8	20 ± 6,3	39	97,5 ± 2,5	10	25 ± 6,8	37	92,5 ± 4,2
• подвижный	10	25 ± 6,8	28	70 ± 7,2	12	30 ± 7,2	19	47,5 ± 7,9*
• спаян	30	75 ± 6,8	12	30 ± 7,2	28	70 ± 7,2	21	52,5 ± 7,9
Левый яичник:								
• увеличен	16	40 ± 7,7	–	–	19	47,5 ± 7,9	2	5 ± 3,4*
• не увеличен	24	60 ± 7,7	40	100	21	52,5 ± 7,9	38	95 ± 3,4
• болезненный	30	75 ± 6,8	1	2,5 ± 2,5	28	70 ± 7,2	4	10 ± 4,7*
• безболезненный	10	25 ± 6,8	39	97,5 ± 2,5	12	30 ± 7,2	37	92,5 ± 4,2
• подвижный	13	32,5 ± 7,4	29	72,5 ± 7,1	12	30 ± 7,2	21	52,5 ± 7,9*
• спаян	27	67,5 ± 7,4	11	27,5 ± 7,1	28	70 ± 7,2	19	47,5 ± 7,9*
Сводь:								
• свободные	27	67,5 ± 7,4	40	100	29	72,5 ± 7,1	38	95 ± 3,4
• наличие инфильтрата	13	32,5 ± 7,4	–	–	11	27,5 ± 7,1	2	5 ± 3,4*

* Отличие от показателей основной группы после лечения статистически достоверно ($p < 0,05$).

Проведенная комплексная терапия с применением ферментных препаратов позволила ликвидировать клиническую симптоматику воспалительного процесса придатковых образований матки у 37 (92,5 ± 4,2%) пациенток основной группы и у 36 (90 ± 4,7%) – группы сравнения. У 3 (7,5 ± 4,2%) и у 4 (10 ± 4,7%) женщин соответственно к 14-му дню лечения сохранялась ноющая постоянная болезненность внизу живота, интенсивность которой была значительно ниже, чем до начала терапии. Анализ интенсивности боли по ВАШ показал, что в основной группе она была достоверно ниже (2,1 ± 0,6 балла), чем в группе сравнения (3,6 ± 0,5 балла); $p < 0,05$. Принимая во внимание диапазон ВАШ от 0 до 10 баллов, болезненность в основной группе можно охарактеризовать как легкую. Бимануальное исследование органов малого таза позволило отметить наряду с ликвидацией болезненности при пальпации придатковых образований уменьшение их размеров и восстановление подвижности. Как видно из данных таблицы 2, в большей степени указанные явления были отмечены в основной группе, где энзимотерапию проводили препаратом Дистрептаза. УЗИ органов малого таза подтверждены данные бимануального исследования. Полученный результат мы объясняем более эффективной ликвидацией отека за счет улучшения микроциркуляции, уменьшения воспалительной инфильтрации – за счет повышения концентрации антибактериальных препаратов в очаге воспаления и стимуляции фагоцитоза. Более выраженное восстановление подвижности придатковых образований матки в основной группе связано с лизисом свежих соединительнотканых образований.

Выводы

Дистрептаза – это единственный исследованный в Украине комплексный препарат стрептокиназы и стрептодорназы, который обуславливает быстрый лизис некротических масс, отложений фибрина и тромбов, улучшение кровообращения и микроциркуляции в очаге воспаления, повышение в нем концентрации антибактериальных и других лекарственных средств, быстрое уменьшение инфильтрации, отека и клинических проявлений воспаления, предупреждение развития и ликвидацию спаечного процесса. Удобная форма (ректальная свеча), высокая комплаентность, локальный эффект на органы малого таза, отсутствие воздействия на весь организм, изученность механизма действия каждого компонента и препарата в целом, длительный опыт применения Дистрептазы при различной патологии, доступная курсовая стоимость делает ее препаратом выбора для энзимотерапии хронического сальпингоофорита в стадии обострения.

Следует отметить, что при применении Дистрептазы в нашем исследовании отсутствовали побочные эффекты. В анкетах, заполняемых после курса лечения, пациентки указали на отличную переносимость препарата в отличие от пероральной системной энзимотерапии, применявшейся в группе сравнения, в которой у 3 (7,5 ± 4,2%) женщин имелись жалобы на появление диспепсии в связи с приемом большого количества таблеток.

Список литературы находится в редакции



Быстрое и эффективное лечение острого вульвовагинального кандидоза

Интерес к проблеме заболеваемости вульвовагинальным кандидозом (ВВК) в последние годы неуклонно растет, что обусловлено увеличением распространенности этого заболевания, частым рецидивированием и отсутствием ожидаемой эффективности лечения. ВВК занимает одно из ведущих мест среди генитальных инфекций (24-36% от инфекционных заболеваний вульвы и влагалища), ряд авторов относят его к заболеваниям современной цивилизации (Прилепская В.Н., 2005; Кунгуров Н.В. и др., 2008). Характерной особенностью течения ВВК на сегодняшний день являются частые повторные эпизоды заболевания, несмотря на, казалось бы, адекватное лечение и широкий выбор противогрибковых препаратов. Одной из причин такого положения является неправильная диагностика и неоправданное назначение противокандидозных средств, что в результате приводит к видовому перераспределению в структуре возбудителей и селекции устойчивых штаммов.

Этиопатогенез

Считается, что первичное инфицирование происходит в родовых путях матери, чему способствует повышение частоты кандидозов влагалища в последнем триместре беременности (грибы рода *Candida* обнаруживаются у 58% новорожденных). Колонизация влагалища происходит из популяций грибов рода *Candida*, временно или постоянно пребывающих в прочих микробиоценозах организма, а также попадающих из внешней среды [1]. При этом ведущая роль в процессах колонизации принадлежит половым гормонам (эстрогену и прогестерону), поскольку они избирательно ингибируют клеточный и гуморальный компоненты иммунного ответа. В результате этого во влагалище развивается локализованный специфический иммунодефицит по отношению к антигенам грибов рода *Candida*. Кроме того, под влиянием половых гормонов происходящие изменения в строении эпителия способствуют повышению авидности последнего к *Candida spp.*, в результате чего создаются условия для улучшения адгезии грибов на слизистой и увеличения их популяции (Шелковая Н.Г., 2007). Наличием в эпителии и вагинальной жидкости у женщин фертильного возраста гликогена, глюкозы, пировиноградной кислоты, которые являются для *Candida* одновременно источниками энергии и стимуляторами роста, объясняется достаточно широкая распространенность *C. albicans* в составе вагинальной флоры. Поскольку все виды *C. albicans* – оппортунистические патогены, при определенных условиях под действием экзогенных и/или эндогенных факторов происходит трансформация сапрофитной формы грибов в вирулентную, что приводит к развитию заболевания.

Вероятность развития ВВК повышена у лиц с иммунодефицитами (на фоне инфекционного или онкологического процесса, интоксикации), с эндокринной патологией (сахарный диабет, гипопункция яичников, гипотиреоз), железодефицитной анемией. Предрасполагающими факторами к развитию ВВК являются также хронические заболевания женских половых органов как воспалительного, так и дисгормонального генеза, применение оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов (Leegard M., 1984; Тихомиров А.Л., 2006). Риск развития ВВК значительно повышается при беременности, а также изменяется в соответствии с фазами менструального цикла, причем пик заболеваемости приходится на его вторую фазу. Это связано с повышением содержания гликогена в эпителиоцитах, сдвигом pH и угнетением механизмов иммунной защиты.

Применение антибиотиков, особенно широкого спектра действия, приводит к подавлению роста и размножения не только патогенных бактерий, но и находящихся во влагалище лактобацилл, которые являются физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов. Способность грибов рода *Candida* использовать антибиотики в качестве источников питания создает дополнительные предпосылки для активного размножения *Candida* в половых органах женщины [2-4].

Кроме того, немаловажным фактором в развитии ВВК является состояние ЖКТ, обусловленное качеством и регулярностью приема пищи, соблюдением различных диет, которые могут способствовать дисбактериозу кишечника. По мнению С.И. Жук (2009), на сегодняшний день кандидоз можно рассматривать как одно из проявлений нарушений микробиоценоза всего организма человека, в связи с чем вульвовагинальный и бактериальный вагинозы представляются частями единого целого и тесно связаны с дисбактериозом ЖКТ.

Классификация

Клиницисты выделяют три формы ВВК: кандиданосительство, острую и хроническую формы (Хаманова И.В., 2007). При кандиданосительстве, как правило, жалобы отсутствуют. Во время микробиологического исследования в отделяемом влагалища обнаруживают в небольшом количестве почкующиеся формы дрожжеподобных грибов при отсутствии в большинстве случаев псевдомицелия. Острая форма ВВК имеет выраженную клиническую картину и характеризуется длительностью заболевания не более 2 мес. Пациентку беспокоят зуд и жжение, усиливающиеся во второй половине дня, во время сна, после водных процедур, полового акта, длительной ходьбы, во время менструации; неприятный запах. При осмотре выявляются выраженные признаки местного



воспаления: гиперемия, отек, высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища, обильные или умеренные творожистые выделения. Хроническая форма ВВК характеризуется длительностью заболевания > 2 мес, при этом на слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей.

Согласно классификации, предложенной J.D. Sobel (1998), ВВК подразделяют на неосложненный и осложненный.

Неосложненный (подразумевается наличие всех перечисленных признаков) (Кунгуров Н.В. и др., 2008):

- нормальное состояние организма;
- чаще обусловлен *C. albicans*;
- легкое и среднетяжелое течение;
- спорадический или нечастый ВВК.

Осложненный (подразумевается наличие какого-либо одного признака):

- у больных с экстрагенитальной патологией (сахарный диабет и другие эндокринопатии, иммунодефицит и состояния, связанные с иммуносупрессией, онкологические заболевания и др.);
- чаще не *albicans*-этиология;
- тяжелое течение;
- рецидивирующий или персистирующий.

Диагностика

У пациенток с ВВК при кольпоскопическом исследовании выявляются изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса: отек шейки матки, рыхлая ткань экзоцервикса с легко кровоточащими сосудами, нередко увеличенными. При пробе Шиллера наблюдаются мелкоточечные вкрапления в виде манной крупы, часто с выраженным сосудистым рисунком, а также «немые» йоднегативные участки. В то же время кольпоскопический метод не является специфическим и не позволяет определить этиологию заболевания. Среди лабораторных методов предпочтение отдают культуральной диагностике, которая позволяет определить этиологию заболевания, видовой принадлежность и количество возбудителя.

Лечение

Выбор метода терапии ВВК определяется следующим алгоритмом (схема).

При неосложненном ВВК, который, как правило, имеет острое клиническое течение, большинство акушеров-гинекологов отдают предпочтение препаратам местного действия (Логутова Л.С., 2008; Кунгуров Н.В. и др., 2008). Альтернативой местному лечению может служить краткосрочное использование препаратов системного действия (флуконазол в дозе 150 мг однократно, итраконазол по 200 мг два раза в течение одного дня).

Преимуществами местных средств являются безопасность (системная абсорбция практически невелика) и создание очень высоких концентраций антимикотика непосредственно в области поражения, т.е. на поверхности слизистой. Интравагинальный путь введения позволяет достичь высокой концентрации малыми дозами препарата. При этом снижается вероятность

развития устойчивости грибов и исключается системное воздействие на весь организм, что снижает риск побочных реакций. Кроме того, многие антимикотики местного действия быстрее обеспечивают регресс симптомов, в основном за счет мазевой основы. Именно поэтому при выраженных клинических проявлениях местные средства предпочитают системным.

Острые неосложненные формы ВВК хорошо поддаются местному лечению широко известными препаратами, производными имидазола. Однако в зависимости от степени тяжести и клинического течения заболевания эти лекарственные средства чаще всего используют в течение 3-6-14 дней [5], что в свою очередь создает определенные неудобства для пациентки (вытекание препарата из влагалища, необходимость ежевечернего введения) и нередко приводит к несоблюдению режима лечения и к рецидивам болезни. Учитывая тот факт, что до 50% пациенток прекращают лечение после уменьшения симптомов заболевания, не доведя курс лечения до конца, усилия фармакологов были направлены на разработку лекарственных средств для местного применения, требующих однократного использования. Результатом этих разработок стало появление в арсенале клиницистов вагинального пролонгированного крема Гинофорт, содержащего 2% бутоконазола нитрата. После аппликации Гинофорта бутоконазол находится на слизистой влагалища в течение 4-5 дней, что обуславливает его эффективность при однократном введении.

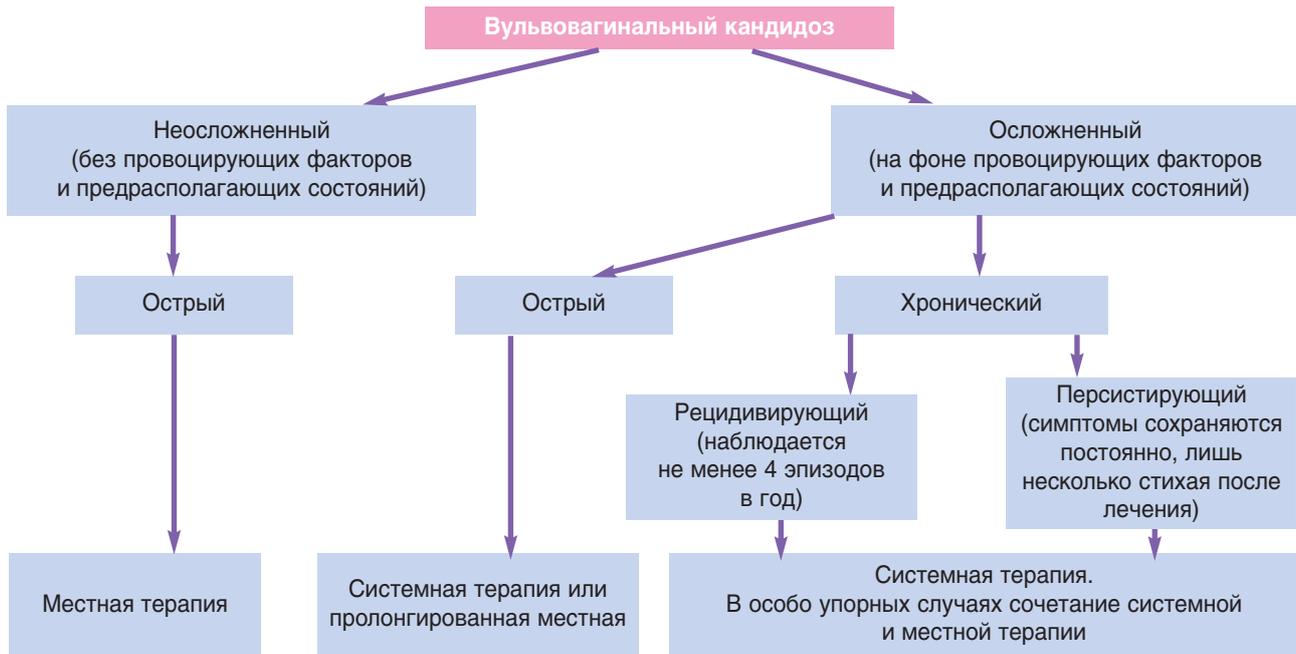
В креме Гинофорт использована уникальная запатентованная вагинальная биоадгезивная технология VagiSite™ (эмульсия типа «вода в масле»), обеспечивающая длительное и постепенное высвобождение действующего вещества в течение нескольких дней после однократного введения. Бутоконазол обладает фунгицидными свойствами, блокируя образование эргостерола из ланостерола в клеточной мембране гриба, увеличивая ее проницаемость, что приводит к лизису клетки. Активен *in vitro* в отношении грибов рода *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton* и некоторых грамположительных бактерий. Клиническая эффективность продемонстрирована при вагинальных инфекциях, вызванных *C. albicans*.

В клинических исследованиях установлено, что однократная аппликация Гинофорта терапевтически эквивалентна применению других вагинальных кремов и свечей в течение 3-7 дней. При этом были доказаны высокая эффективность и безопасность препарата (Суханова А.А., 2009). В рекомендациях Американского центра по контролю за заболеваниями, касающихся лечения заболеваний, передающихся половым путем (2006), на первом месте среди местных антимикотиков для лечения ВВК находится именно бутоконазол.

Согласно результатам исследований ряда авторов [6-8], уже на 7-й день наблюдения эффективность однократного применения Гинофорта у 82% пациенток характеризовалось выраженным улучшением и отсутствием клинических и лабораторных признаков ВВК. Через 28 дней отличный результат был зарегистрирован уже у подавляющего большинства женщин (92%). Лишь у 4% пациенток сохранялись выделения из половых путей и у 8% – в мазке на флору были выявлены мицелий гриба и появление Ig G по данным



Схема. Алгоритм выбора тактики терапии ВВК (Кунгуров Н.В. и др., 2008)



ИФА. В процессе проводимого испытания ни у одной из женщин не было отмечено каких-либо побочных эффектов, повлекших за собой отказ от дальнейшего лечения. В исследованиях Б.Н. Новикова (2008) 86,6% больных отметили уменьшение симптомов заболевания уже в течение первых суток терапии. У более половины пациенток отсутствовало подтекание препарата из влагалища, в остальных случаях оно носило незначительный характер и не беспокоило их.

В 2005 г. в Филадельфии (США) было проведено рандомизированное открытое параллельное исследование с участием 181 пациентки с симптомами ВВК умеренной и тяжелой степени [8]. Целью клинического испытания было сравнение времени от начала лечения до наступления стихания симптомов ВВК при использовании однократно бутаконазола нитрата 2% в виде вагинального крема и пероральной формы флуконазола (150 мг). Среднее время начала стихания симптомов ВВК составило 17,5 ч после применения бутаконазола по сравнению с 22,9 ч после приема флуконазола ($p < 0,001$). Относительно времени наступления полного стихания симптоматики и появления рецидивирования инфекции в течение 30 дней с момента лечения существенных различий между двумя группами пациенток не выявлено. Терапия бутаконазолом сопровождалась меньшим количеством сообщений о неблагоприятных эффектах по сравнению с флуконазолом. Зуд и жжение в вульвовагинальной области были наиболее частыми местными неблагоприятными эффектами бутаконазола. В то же время головная боль, диарея, тошнота, рвота, повышенная чувствительность кожи были наиболее частыми системными побочными эффектами, связанными с приемом флуконазола.

Учитывая возможное наличие сопутствующей патологии у женщин менопаузального возраста при лечении ВВК, особое внимание уделяется безопасности назначаемых препаратов. Так, в монографии R. Wang-Cheng, посвященной проблемам менопаузы (США,

2007), указано, что в терапии ВВК у пациенток в менопаузе препаратами выбора являются топические антифунгальные средства, такие как бутаконазол, миконазол, клотримазол или терконазол.

Таким образом, с позиций врача – безопасность и отсутствие взаимодействия с другими препаратами, гарантированный положительный эффект (от 92 до 100% случаев) от лечения, отличная комплаентность, а со стороны пациентки – быстрое облегчение симптомов кандидоза, однократное применение и возможность использования в любое время суток позволяют рекомендовать Гинофорт для лечения острой кандидозной инфекции репродуктивной системы женщин.

Литература

1. Шелковая Н.Г. Микробиологические аспекты вагинального кандидоза // Здоровье Украины. – 2007. – № 22. – С. 53-56.
2. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз – современные пути решения проблемы // Трудный пациент. – 2006. – № 9 (4). – С. 33-37.
3. Тихомиров А.Л. Основные принципы лечения кандидозного вульвовагинита // Consilium Medicum. – 2006. – № 6 (8). – С. 58-62.
4. Хамаганова И.В. Кандидозный вульвовагинит // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С. 50-53.
5. United Kingdom National Guideline on the Management of Vulvovaginal Candidiasis (2007).
6. Новиков Б.Н. Клиническая эффективность препарата Гинофорт при вульвовагинальном кандидозе // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 4.
7. Пекарев О.Г. Эффективность и безопасность вагинального крема Гинофорт в терапии грибковых вагинитов // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 1.
8. Seidman L.S., Skokos C.K. An evaluation of butoconazole nitrate 2% site release vaginal cream (Gynazole-1) compared to fluconazole 150 mg tablets (Diflucan) in the time to relief of symptoms in patients with vulvovaginal candidiasis Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2005 Dec; 13 (4): 197-206.

Подготовила *Маргарита Чайкина*



Диагностика и лечение фиброаденом молочной железы

А.И. Бабик, к.м.н., клиника «311», г. Киев

А.П. Мартыненко, Луганский государственный медицинский университет

Фиброаденома (ФА) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний молочных желез (МЖ). Пик заболеваемости ФА выпадает на 20-30-е годы жизни [41]. По данным D.M. Dent et al. (1988), в маммологических клиниках частота встречаемости ФА у обследованных женщин составила 7-13% [13], а на аутопсиях бессимптомные ФА были обнаружены у 9% пациенток [19]. У женщин постменопаузального возраста ФА встречается значительно реже, однако ее частота может повышаться на фоне заместительной гормональной терапии. Даже у «бессимптомных» женщин ФА наблюдается примерно в 25% случаев [16]. На аутопсиях частота встречаемости ФА составляет примерно 50%, но у пациенток старше 20 лет эта частота может повышаться даже до 75% [29, 37].

Интересным представляется тот факт, что ФА чаще обнаруживается у женщин с высоким социально-экономическим статусом и темнокожих [6, 40]. Возраст появления менархе, возраст наступления менопаузы, гормональная терапия, применение оральных контрацептивов не являются достоверными факторами повышения риска появления ФА [8, 33, 40, 49]. Напротив, индекс массы тела и количество доношенных беременностей имеют отрицательную корреляцию с риском возникновения ФА [6, 30, 33, 40, 49]. Кроме того, в ряде исследований приводится мнение о том, что прием в большом количестве витамина С и курение могут привести к снижению риска возникновения ФА [5, 34, 49].

Гистологически ФА, как известно, представляет собой комбинированную пролиферацию эпителиальной и соединительной ткани, что является убедительным доказательством долькового происхождения ФА. Это может объяснить высокую частоту встречаемости ФА у подростков и девушек (именно в этом возрасте развитие долек достигает своего максимума). Модель стромального роста ФА зависит от ее эпителиального компонента и стромальной митотической активности.

Как правило, ФА клинически представляется в виде хорошо пальпируемого уплотнения, которое зачастую является случайной находкой при врачебном осмотре или самообследовании [9, 12, 13, 21]. Типичная ФА выглядит как единичная, гладкая, однородная, подвижная масса

размерами от 1 до 3 см [26]. Размеры большинства ФА остаются неизменными или перестают увеличиваться в диапазоне между 2 и 3 см. Наиболее частой локализацией ФА является верхненаружный квадрант МЖ [18].

Целый ряд других патологических образований МЖ имеет сходные с ФА характеристики, поэтому физикальное обследование бывает эффективным и достаточным только от 1/3 до 2/3 случаев [12, 13, 45].

Только в 20% случаев ФА являются множественными или их размеры превышают 4 см [24, 35]. По данным R. Greenberg et al. (1998), множественные ФА встречаются в 10-16% случаев [20]. Наиболее часто множественные ФА обнаруживаются в количестве от 2 до 4 [18, 21]. Как правило, у таких пациенток имеется соответствующий семейный анамнез [44].

ФА размером > 5 см называются гигантскими [12]. Чаще всего их обнаруживают у беременных или лактирующих женщин. ФА, встречающиеся у подростков, называют ювенильными. Как правило, их частота не превышает 0,5-2%. Растущие ювенильные ФА могут вызывать асимметрию МЖ, дисторсию расположенной над ними кожи, втягивание соска. Тем не менее гигантские ФА не относятся к числу доброкачественных заболеваний МЖ, подверженных злокачественной трансформации [31].

Вместе с тем, по мнению R. Greenberg et al. (1998), правильнее говорить об онкологической настороженности в отношении не всех, а только так называемых «комплексных» ФА. К ним относятся опухоли более 3 см в диаметре, в гистологической структуре которых преобладают элементы склерозирующего аденоза, эпителиальной кальцификации или папиллярной апокринной метаплазии. Для таких ФА онкологический риск повышается до 3,1, а при наличии пролиферативных изменений в паренхиме – до 3,88 [20].

По клиническим данным M. Sklair-Levy et al. (2008), примерно 16% ФА являются комплексными (КФА). Частота КФА напрямую коррелирует с возрастом женщины. Так, в группе КФА средний возраст пациенток составлял 47 лет, а «возрастная вилка» – 21-69 лет. Для лиц с некомплексной фиброаденомой (НКФА) соответствовали показатели 28,5 и 12-86 лет. Размеры КФА в среднем были в два раза меньше, чем НКФА. Средние и пограничные значения составили соответственно 1,3 см (0,5-2,6) и 2,5 см (0,5-7,5) [39].



Говоря об онкологическом аспекте ФА, следует ответить на два основных вопроса:

- является ли ФА маркером повышенного риска возникновения рака МЖ (РМЖ)?
- возможно ли развитие РМЖ из эпителиального компонента ФА?

Малигнизующая трансформация в эпителиальных компонентах ФА – крайне редкое явление. Ее частота не превышает 0,002-0,0125% (!) [14]. M. Sklair-Levy et al. (2008) у 63 пациенток с КФА описали только один случай малигнизации (инвазивная дольковая карцинома) [39]. Среди карцином, возникших из ФА, около 50% составляет глобулярная карцинома *in situ*, 20% – инфильтрирующая глобулярная карцинома, 20% – протоковая карцинома *in situ*, 10% – инфильтрирующая протоковая карцинома [20].

По мнению N. Houssami et al. (2001), у пациенток с ФА не наблюдается статистически достоверное повышение риска развития РМЖ [23].

Многочисленные исследования [15, 28] демонстрируют повышение риска РМЖ у пациенток с ФА (в сравнении с общей популяцией) с 1,3 до 2,1. По данным Dupont et al. (1994), McDivitt et al. (1992), относительный риск развития РМЖ из ФА в течение более чем 20 лет составит для ФА без гиперплазии 1,48-1,7, с гиперплазией – 3,47-3,7, с гиперплазией и атипией – 6,9-7,29. E. Ranieri et al. (2006) сообщили об одном случае обнаружения РМЖ на 1350 пациенток (0,24%), прооперированных по поводу ФА [31]. E.L. Ashbeck et al. (2007) полагают, что ФА не повышает риск развития РМЖ [3].

Несколько слов о так называемых филоидных опухолях (ФО). Их точная идентификация без хирургического вмешательства достаточно сложна. Наиболее достоверной считается методика так называемой функциональной пистолетной биопсии (ППБ) (*core needle biopsy*). До сих пор не ясны критерии дифференциальной диагностики между ФА и ФО. S. Krishnamurthy et al. (2000) полагают, что таковым можно считать средний возраст пациенток и размеры образования. По данным индийских авторов, средний возраст пациенток с ФА составил 34 года, а пациенток с ФО – 44 года. Средние размеры образований составили соответственно 2 и 4 см [25].

По данным J. Fajdic et al. (2007), размеры ФО в длину варьировали от 1,4 до 19,6 (!) см (в среднем 5,1 см). Стандартным диагностическим алгоритмом считался тройной тест. В оперативной технике преимущество отдавали широкому иссечению с полным отсутствием элементов опухоли в краях раны (80,5% всех оперативных вмешательств), однако 7 пациенткам (19,4% всех операций) была выполнена мастэктомия [17].

Гистологическое исследование ФО, как правило, показывает следующее: в 27 случаях (75%) они были доброкачественными, в 6 (16,6%) – злокачественными и еще в 3 (8,3%) – пограничными. В прогностическом плане крайне важны такие критерии, как размер

опухоли, инфильтрация клетками опухоли краев раны, митотическая активность и степень клеточной атипии.

В соответствии с гистопатологическими параметрами Chinoy et al. (1999) среди юношеских/ювенильных клеточных ФА выделяют доброкачественные, пограничные и малигнизующиеся филоидные [1, 4].

Диагностика

Примерно в 50-67% случаев для диагностики ФА достаточно одного физикального обследования [45, 46].

Ультразвуковые критерии ФА МЖ общеизвестны, тем не менее примерно в 25% случаев ФА во время УЗИ могут быть приняты за злокачественную опухоль [7]. В целом же достоверность УЗИ составляет 80-82% [7]. Роль маммографии в диагностике ФА, особенно у молодых женщин, ограничена.

Важную роль в диагностике ФА играет тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) (*fine needle aspiration*) [16].

Вместе с физикальным обследованием чувствительность и специфичность ТАПБ составляют: в диагностике ФА – 86 и 76%, в диагностике РМЖ – 96 и 98% соответственно [12]. Таким образом, совокупная эффективность так называемого «тройного теста» (пальпация МЖ, визуальные методы диагностики, цитологическое исследование) колеблется между 70 и 80%, а по данным некоторых авторов достигает даже 95% в дифференциальной диагностике между добро- и злокачественной патологией МЖ.

ППБ в последнее время заняла одно из ведущих мест в диагностическом арсенале врачей. Широкое распространение ППБ получила в диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний МЖ, учитывая технологическую простоту исследования и доступность МЖ для инвазивных методик.

Основными показаниями для выполнения ППБ являются:

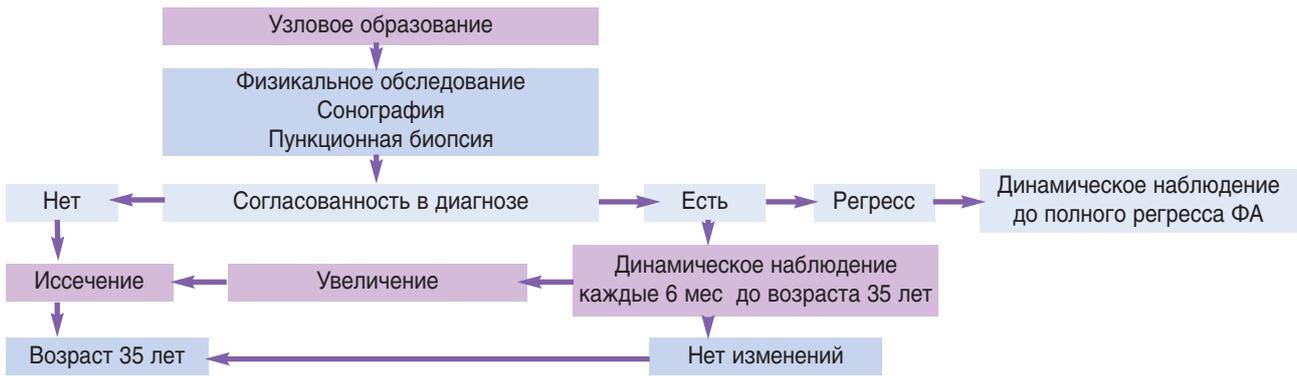
- солидные узловы образования МЖ;
- противоречия между данными ТАПБ и визуальных методов исследования;
- неопределенность или недостаточность диагноза после выполнения ТАПБ;
- определение морфологического типа опухоли перед неоадьювантной химио- и/или лучевой терапией;
- определение рецепторного статуса опухоли (ER, PgR) перед неоадьювантной химио- и/или лучевой терапией;
- морфологическая верификация диагноза ФА и других добро- и злокачественных опухолей МЖ;
- наличие микрокальцинатов.

Говоря об осложнениях ППБ, следует особо остановиться на вопросе распространения злокачественных клеток во время выполнения процедуры. Безусловным является тот факт, что в биопсийный канал попадают достаточно объемные комплексы злокачественных

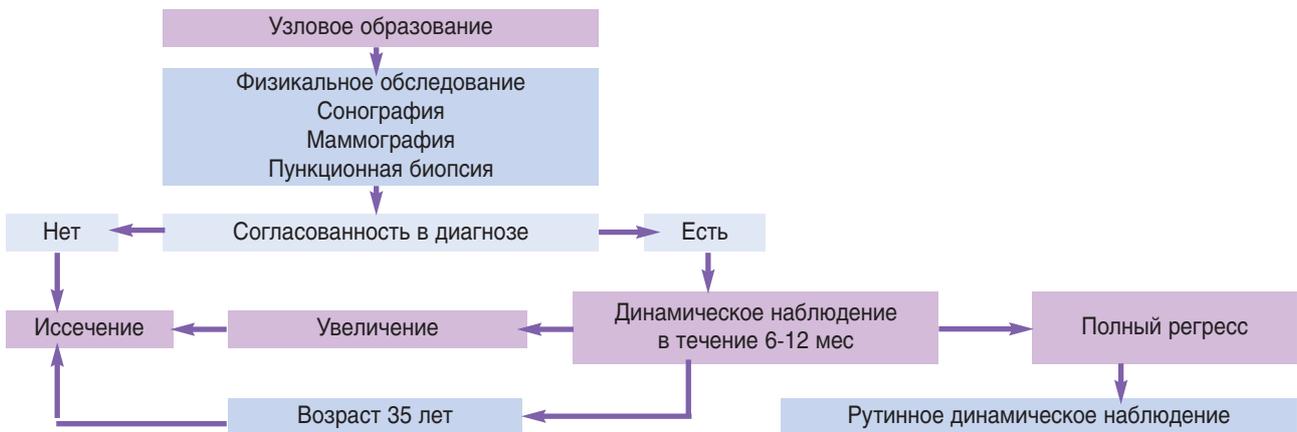


Схема. Диагностика и лечение ФА МЖ

Возраст до 35 лет



Возраст старше 35 лет



клеток. Для предупреждения этого процесса разработаны специальные троакары, которые одновременно являются «шлюзами» для биопсийных иглонок. D. Watermann и E. Stickeler (2004) рекомендуют замещать биопсийный канал так, чтобы он попадал в зону облучения или был удален во время операции [43].

Вторым по распространенности осложнением является гематома МЖ. По данным С.L. Harlow et al. (1994), она встречается в 19% всех процедур [22]. Ее диагностика и лечение хорошо известны. На данный момент в литературе описано шесть случаев псевдоаневризмы МЖ, из них после биопсии — только три. Данные псевдоаневризмы имеют следующие клинические особенности:

- возможно самостоятельное рассасывание в течение 6-24 мес;
- обычная механическая компрессия, как правило, не имеет успеха;
- существуют два основных вида терапии: оперативное лечение и чрескожная инъекционная алкоголизация (Bazzocchi M. et al., 2002). Алкоголь стимулирует апоптоз клеток эндотелия, что вызывает рубцевание, стеноз и тромбоз афферентной артерии.

Преимущества метода алкогольной склеротерапии: похожую реакцию вызывает тромбин, но спирт более дешев и доступен в применении; введение алкоголя не требует госпитализации или анестезии; алкоголь не

вызывает раздражения кожи, хорошо всасывается, поэтому не приводит к образованию инородных тел.

Наиболее распространено применение метода ППБ в диагностике ФА. Актуальность использования именно этой методики обусловлена следующими клиническими данными:

- диагноз «фиброаденома» не подтверждается гистологически после операции приблизительно в 30% случаев (Greenberg R. et al., 1997);
- считается, что другие доброкачественные образования (не ФА) рассасываются за один-три года. R.J. Cant et al. (1988, 1995) удаляли ФА после 3-летнего наблюдения, и это повышало совпадение с гистологическими выводами до 97% (!) [9, 10].

Лечение

Лечение ФА до сих пор остается достаточно дискуссионным вопросом, однако общепризнанной является его зависимость от возраста пациентки и клинических находок [41]. R. Greenberg et al. (1998) полагают, что в случае диагностирования непальпируемых ФА срок динамического наблюдения и консервативного лечения может составить от года до трех лет с момента выполнения тройного диагностического теста [20]. По мнению M. Sklair-Levy et al. (2008), пациентки с КФА должны получать консервативную терапию, аналогичную таковой для женщин с «простыми» ФА [39].



Лечение и диагностика ФА в подростковом возрасте ничем принципиальным не отличаются. Так, T. Tiryaki et al. (2007) отмечают, что средний возраст пациенток-подростков с ФА составляет примерно 13 лет. В диагностике авторы применяли преимущественно ТАПБ. Основной вид лечения – оперативный [42].

N.J. Carty et al. (1995) в течение пяти лет наблюдали 25 пациенток с ФА, не подвергшихся оперативному лечению. У 13 из них (52%) ФА уменьшилась в размерах, у 4 (16%) – не изменилась и лишь у 8 пациенток (32%) был отмечен ее рост. Исходя из этого, авторы рекомендуют выжидательную тактику в течение пяти лет, позволяющую избежать ненужной экцизии [11]. С мнением о достаточно высокой частоте уменьшения в размерах и регресса ФА солидарны Т.К. Larsen et al. (2003) [26].

Около 15% ФА спонтанно регрессируют и лишь от 5 до 10% ФА оказываются прогрессирующими. Через

пять лет рассасывается примерно 50% ФА, а ее общее «время жизни» оценивается примерно в 15 лет [10].

Все эти данные обуславливают необходимость активно выжидательной лечебно-диагностической тактики при ФА МЖ в зависимости от возраста пациенток (схема) (Greenberg R. et al., 1997) [20].

Традиционно основным методом лечения ФА остается хирургический. Однако появляется все больше и больше подтверждений того, что консервативное лечение также является надежным и приемлемым как у подростков и девушек, так и у взрослых женщин (Larsen T.K. et al., 2003).

Если же говорить о спектре препаратов, используемых для консервативного лечения ФА МЖ, то это тема для дальнейших обсуждений.

Список литературы находится в редакции

ДАЙДЖЕСТ

Возможность внутриматочной профилактики детского церебрального паралича

Распространенность детского церебрального паралича (ДЦП) по данным недавно опубликованных популяционных исследований составляет от 1,5 до 3,6 случая на 1000 живорожденных детей. В течение последних 40 лет отмечается умеренная тенденция к повышению распространенности заболевания, что связано с предрасположенностью к развитию ДЦП у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Преждевременные роды представляют собой наиболее значимый прогностический фактор развития ДЦП, причем степень риска находится в обратной пропорциональной зависимости по отношению к гестационному возрасту. В настоящее время новорожденные с гестационным возрастом менее 34 нед составляют 25% от всех вновь установленных случаев заболевания.

В ряде описательных исследований сообщалось о взаимосвязи между применением в дородовом периоде сульфата магния (СМ) при преждевременных родах или преэклампсии и снижением впоследствии степени риска развития ДЦП у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении. Однако в других публикациях подобной зависимости не обнаружено. Поэтому выполнено несколько рандомизированных исследований, в ходе которых СМ применяли для беременных с целью нейропротективного влияния на плод. В недавно опубликованном систематическом обзоре продемонстрировано, что назначение СМ беременным группы риска преждевременных родов сопровождается снижением частоты развития ДЦП и тяжелых двигательных нарушений в раннем детском возрасте. В данный обзор были включены новорожденные на сроке гестации < 37 нед. Представленное исследование проведено с целью оценки клинической эффективности использования СМ при беременности для профилактики ДЦП при преждевременных родах и при родах на сроке менее 34 нед.

Методы и ход исследования

До 31 марта 2009 г. был выполнен поиск необходимых публикаций. В анализ вошли рандомизированные контролируемые исследования, в которых проводили сравнение применения СМ либо с плацебо, либо с отсутствием лечения в контрольной группе у беременных, относящихся к группе риска преждевременных родов, с возрастом гестации менее 34 нед. При этом основной целью назначения СМ была профилактика ДЦП или других неврологических осложнений у плода и новорожденного.

Результаты

Всего в обзор было включено 4796 женщин и 5357 новорожденных, родившихся на сроках беременности < 30 и < 34 нед.

В большинстве анализируемых исследований СМ вводили внутривенно в виде нагрузочной дозы препарата 4 г, а затем проводили инфузию в поддерживающей дозировке со скоростью введения 1 г/ч в течение 24 ч либо до окончания родов. Среднее количество введенного СМ составляло 4–49,8 г.

В публикациях, охватывающих сведения о 5357 новорожденных, в качестве исходов указывали ДЦП, детскую смертность либо их комбинацию. Риск развития ДЦП был значительно ниже в группе детей, матери которых получали СМ. Между анализируемыми исследованиями установлена незначительная статистическая неоднородность.

При сравнении СМ с плацебо установлено, что для предотвращения одного случая ДЦП необходимо провести профилактическое лечение 52 пациенткам, относящимся к группе риска по преждевременным родам, до 34 нед гестации.

При анализе в подгруппе, включающей 4 исследования (4446 новорожденных), где СМ применяли в качестве нейропротективного средства, также обнаружено снижение риска развития ДЦП. В двух исследованиях



(911 детей) СМ назначали как токолитическое средство либо с целью профилактики эклампсических судорог, что также сопровождалось тенденцией к снижению риска развития ДЦП.

Снижение риска развития ДЦП установлено в подгруппах испытуемых с гестационным возрастом на момент включения в исследование < 32 нед (3 исследования; 3981 новорожденный) и при использовании средней суммарной дозы СМ > 4 г (4 исследования; 4610 детей). Не обнаружено статистических различий при анализе в подгруппе, включающей 2 исследования, в которых средняя доза СМ составила ≤ 4 г и гестационный возраст – < 30 нед.

В трех включенных в анализ работах (4387 новорожденных) оценивали степень тяжести ДЦП. Установлено, что количество среднетяжелых либо тяжелых форм ДЦП достоверно уменьшалось в группе, где применяли СМ в сравнении с контролем (2,1 и 3,2% соответственно; необходимое число пролеченных для получения одного положительного результата, – 74). Риск развития легких форм ДЦП в группе, где применяли СМ, снижался на 26%, однако полученные результаты не имели статистической значимости.

При анализе оцениваемых второстепенных неонатальных исходов не обнаружено статистически значимых различий между группами, однако отмечена незначительная тенденция к повышению частоты язвенно-некротического энтероколита у новорожденных, матери которых получали СМ (7,1 и 5,9% соответственно).

При оценке неврологического развития (3 исследования; 4387 новорожденных) выраженные нарушения моторной функции в возрасте двух лет с поправкой на постконцепционный возраст регистрировали реже у детей, матери которых принимали СМ (2,6 и 4,2% соответственно; необходимое число пролеченных для получения одного положительного результата – 53). В отношении остальных оцениваемых неврологических исходов достоверных различий между группами не установлено.

Таким образом, применение СМ не влияет на материнскую смертность (3 исследования; 3867 пациенток), остановку дыхания или кровообращения (3 исследования; 3867 пациенток), отек легких (1 исследование; 2241 пациентка), угнетение дыхания (2 исследования; 3303 пациентки), тяжелые послеродовые кровотечения (2 исследования; 1626 пациенток) и абдоминальное родоразрешение (3 исследования; 3867 пациенток). Однако в сравнении с плацебо применение СМ сопровождается повышением (на 50%) риска развития гипотензии и тахикардии (количество женщин, пролеченных для получения одного неблагоприятного результата, – 30; количество пролеченных для получения одного неблагоприятного результата – 28).

Побочные реакции, связанные с проводимым лечением, достоверно чаще регистрировали среди пациентов, получавших СМ, в сравнении с плацебо: гиперемия лица (58,4 и 8,3% соответственно), тошнота или рвота (16,3 и 3,9%), повышенное потоотделение (25,2 и 3,4%), реакции в месте инъекции (37,6 и 4,1%), прекращение введения препарата вследствие побочных эффектов (7,5 и 2,6%) и любые побочные эффекты в целом (70,7 и 17,6%).

Известно, что в США заболевание ДЦП диагностируют ежегодно примерно у 8000 детей, из числа которых около 25% рождаются на сроке гестации < 34 нед. Таким образом, если предположить, что всем женщинам, родившим до полных 34 нед беременности, будет проведено нейропротективное лечение СМ, то гипотетически ежегодно должно быть предотвращено 620 новых случаев ДЦП. Для предупреждения одного случая ДЦП необходимо провести профилактическое лечение 52 пациенткам группы риска по досрочному родоразрешению (до 34 нед беременности).

Выводы

В проведенном исследовании доказано, что СМ представляет собой эффективное средство внутриутробной профилактики ДЦП при введении пациенткам, относящимся к группе риска по преждевременным родам, до полных 34 нед. Наибольший эффект зарегистрирован в тех исследованиях, где СМ применяли исключительно как нейропротективное средство. Кроме того, максимальное влияние установлено в отношении тяжелых и среднетяжелых форм ДЦП, а также при выраженных двигательных нарушениях у детей. СМ не влияет на основные материнские и неонатальные исходы. Около 70% пациенток отмечают незначительные побочные реакции, связанные с введением препарата.

В проведенном анализе авторам не удалось установить преимущественное профилактическое влияние СМ при одноплодной беременности в сравнении с многоплодной. Кроме того, не обнаружено достоверного профилактического влияния СМ при его применении на сроке от полных 34 до полных 37 нед беременности.

Механизмы профилактического влияния СМ окончательно не изучены. Авторы считают, что ДЦП представляет собой результат реализации целого каскада патологических механизмов, а, следовательно, применение СМ не способно предотвратить развитие всех случаев заболевания у недоношенных детей.

Conde-Agudelo A., Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 200: 595-609

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)

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



Патофизиологическое и клиническое значение оксида азота в возникновении климактерических расстройств

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

В последние десятилетия в биологии произошло крупное событие. Установлено, что простейшее химическое соединение – оксид азота (NO) – продуцируется ферментативным путем в организме животных и человека, выполняя функции одного из универсальных регуляторов метаболизма [1, 3, 9, 15]. Лавинообразный рост публикаций по биологии NO, начавшийся с конца 80-х годов, позволил редакции журнала Science в 1992 г. провозгласить NO молекулой года. К настоящему времени доказано, что этот агент участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов как антагонист адренергической нервной системы, тормозит агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов. NO функционирует в центральной и вегетативной нервной системе [3, 11]. По эфферентным нервам этот агент регулирует деятельность органов дыхательной, мочеполовой систем и желудочно-кишечного тракта. Отмечается влияние NO и на функционирование секреторных тканей и клеток. Регуляторное действие NO во всех этих системах обеспечивается его генерацией из L-аргинина, катализируемой конститутивными изоформами NO-синтаз (NOS) – эндотелиальной и нейрональной. Стационарный уровень NO, поддерживаемый этими NOS в тканях, не превышает нескольких микромолей [8-9]. Наряду с регуляторными функциями, NO, обладая цитотоксической/цитостатической активностью, выступает в качестве одного из основных эффекторов системы клеточного иммунитета. Стационарный уровень NO в этих клетках достигает сотни микромолей [1, 3].

С тех пор как была признана биологическая активность NO (1977), он привлекает к себе внимание многих исследователей. Кульминацией изучения роли и функций NO явилось присуждение в 1998 г. Нобелевской премии ученым R.F. Furchgott, L.J. Ignarro, F. Murad за открытие релаксирующего влияния NO на сосуды и его роли как сигнальной молекулы.

Во второй половине XX века одной из наиболее интересных проблем в биологии стало выяснение способов внутри- и межклеточной сигнализации, посредством которых отдельные функциональные единицы клеток кооперируются, обеспечивая согласованное протекание метаболических процессов, необходимых для роста и развития клеток. В ходе этого исследования стало известно, что наряду с другими соединениями NO участвует в регуляции систем внутри- и межклеточной сигнализации [7-9].

По своей химической структуре NO относится к нейтральным двухатомным молекулам. Малый размер и липофильная природа молекулы этого агента определяют его способность к передаче межклеточного сигнала [1]. NO, воздействуя на митохондриальное дыхание, способен индуцировать процесс апоптоза в некоторых типах клеток, включая макрофаги, тимоциты, Т-лимфоциты, клетки миелоидного ряда и нейроны. С начала 90-х годов стали появляться убедительные доказательства того, что NO вовлечен в регуляцию активности генетического аппарата, причем универсальность регуляторного действия этого агента проявляется в его способности влиять на многие физиологические, а также патофизиологические процессы, происходящие в различных органах и системах организма в перименопаузе [5, 17-19].

Реакция кислорода с азотом, в результате которой, собственно, и появляется NO, – одна из наиболее часто встречающихся на нашей планете. Только нитрифицирующие и денитрифицирующие бактерии почвы выделяют в атмосферу около 4 млрд тонн закиси азота. Предполагается, что именно NO, возникавший при электрических разрядах молний, еще в докембрийскую эру, взаимодействуя с углеводородами, способствовал синтезу аминокислот и, следовательно, возникновению жизни на Земле [14].

Сегодня молекула NO занимает место общепризнанного регулятора жизненных функций на различных уровнях – от молекулярного и клеточного до системного. Открытие NO как биологического регулятора стало началом развития нового, в значительной степени революционного направления в регуляции клеточных функций и коммуникаций. Количество публикаций по физиологии, фармакологии, биохимии и патофизиологии NO увеличивается с необыкновенной быстротой. Первоначально он был открыт в 1980 г. как эндотелиальный релаксирующий фактор неизвестной природы, определяющий уровень тонического напряжения гладких мышц сосудов. Позже эта же молекула была идентифицирована как нейротрансмиттер в центральной и периферической нервной системе, где она принимает участие в регуляции целого ряда важных биологических функций, включая процессы обучения и памяти. Механизмы регуляции перистальтики кишечника, эрекции и регуляции выделения гистамина тучными клетками также оказались NO-зависимыми.



Затем было установлено, что при воспалении и опухолевом росте клетки-киллеры используют NO (или его производные) для уничтожения бактерий и злокачественно перерожденных клеток, а апоптоз является NO-зависимым процессом. Число известных физиологических и патофизиологических процессов, для которых доказано участие монооксида азота, продолжает увеличиваться с каждым днем [2, 4, 5, 19].

Параллельно с ростом числа клеточных функций, регулируемых NO, увеличивается и список заболеваний, связанных с нарушением синтеза и/или выделения монооксида азота. Эссенциальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, бронхиальная астма, первичная легочная гипертензия, невротическая депрессия, импотенция, сахарный диабет – все это далеко не полный перечень патологических состояний, в той или иной степени связанных с изменениями в метаболизме NO. В случаях ишемии мозга NO стали приписывать роль основного повреждающего фактора, обуславливающего, в частности, нейротоксичность глутамата. В то же время в ряде исследований было выявлено, что NO может оказывать и отчетливое нейропротекторное действие при ишемии мозга [1, 19].

Открытие NO принципиально изменило представление о механизмах передачи информации в нервной системе [9, 11]. Классическая картина, когда передача информации между нейронами осуществляется в строго определенных местах (синапсах) и только в одном направлении, сменилась концепцией диффузной передачи сигнала. Действительно, NO может распространяться от места его образования во все стороны, в том числе и ретроградно, легко проходя через липидную и водную фазы, взаимодействуя с нервными, глиальными и сосудистыми клетками. С учетом его пороговой концентрации (1 нМ), кинетики, инактивации и времени жизни (≈ 5 с) эффективный радиус действия NO составляет не менее 300-1000 мкм, что означает вовлечение в сферу активности этого агента миллионов синапсов, что, возможно, может определить и степень системных нарушений в климактерии [5, 17-19].

Синтез NO осуществляется в результате пятиэлектронного окисления концевой атома азота гуанидина аминокислоты L-аргинин с помощью семейства ферментов, определяемых как NO-синтазы и относящихся к классу гемсодержащих цитохромов, подобных цитохрому P₄₅₀ [7].

NO представляет собой гидрофобный газ с химическими свойствами, делающими его удивительно подходящим на роль внутри- и межклеточного посредника. Он может существовать в виде относительно стабильного, нейтрально заряженного радикала (NO) с липофильными свойствами и резко выраженной тенденцией взаимодействовать, прежде всего с молекулами, обладающими неспаренным электроном, такими как супероксид анион, железо и молекулярный кислород. NO может также подвергаться одноэлектронному восстановлению с образованием нитроксил аниона (NO⁻) или, потеряв электрон, превращаться в ион нитрозония (NO⁺) [7, 8].

Известно, что NOS бывают эндотелиальные, макрофагальные и нейрональные. Следует помнить, что название NOS вовсе не отражает место ее строгой локализации. Так, например, эндотелиальная NOS широко распространена в нервной системе, где ее активность может быть даже выше, чем в эндотелиоцитах. Каждая из них (за исключением макрофагальной) подразделяется на два подтипа – конститутивный и индуцибельный. Макрофагальная NOS бывает только индуцибельной. Конститутивные NOS, функционально связанные с плазматической мембраной, экспрессируются постоянно и обеспечивают базальное освобождение NO; их активность строго регулируется комплексом Ca²⁺-кальмодулин. Индуцибельные же NOS экспрессируются под влиянием цитокинов и бактериальных полисахаридов, что требует времени (порядка 4-6 ч). Главное отличие двух подтипов NOS заключается в том, что в индуцибельной NOS кальмодулин является как бы субъединицей фермента, поэтому ее активность не зависит от изменений концентрации внутриклеточного кальция [1].

Так как системные нарушения, возникающие при патологическом течении климактерия, особенно при хирургической менопаузе, являются стресс-реакцией, интенсивность которой определяется соотношением активации стресс-системы, реализующей реакцию организма на стрессор, и активации стресс-лимитирующих систем, считаем целесообразным представить роль NO в стресс-реакции [11].

Стресс-система имеет два основных отдела – центральный и периферический [11]. Центральный отдел представлен медуллярными и гипоталамическими ядрами, нейроны которых вырабатывают кортикотропный рилизинг-фактор (КРФ), катехоламины и аргинин-вазопрессин; периферический – представлен гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой и эфферентной симпатической нервной системой. Ключевыми метаболитами периферического отдела стресс-системы являются адренкортикотропный гормон (АКТГ), пролактин, гормон роста, глюкокортикоиды, норадреналин и адреналин. Регуляция стресс-системы имеет чрезвычайно сложный многоуровневый характер и осуществляется за счет прямых нейрогуморальных влияний и ауторегуляторного механизма обратной связи как на центральном, так и на периферическом уровне. Так, например, КРФ ингибирует КРФ-нейроны, а норадреналин через коллатеральные волокна и пресинаптические рецепторы ингибирует катехоламинергические нейроны [11]. Кроме того, КРФ-нейроны и норадренергические нейроны стимулируются серотонином и ацетилхолином, а ингибируются глюкокортикоидами, гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), АКТГ и опиоидными пептидами.

К центральным стресс-лимитирующим системам относятся ГАМК-ергическая, опиоидергическая, дофаминергическая, серотонинергическая системы и некоторые модуляторные пептиды – субстанция P,



энкефалины, Р-эндорфин и др. К локальным системам защиты относятся простагландиновая, антиоксидантная, аденозинергическая системы и система стресс-белков Hsp70 [11].

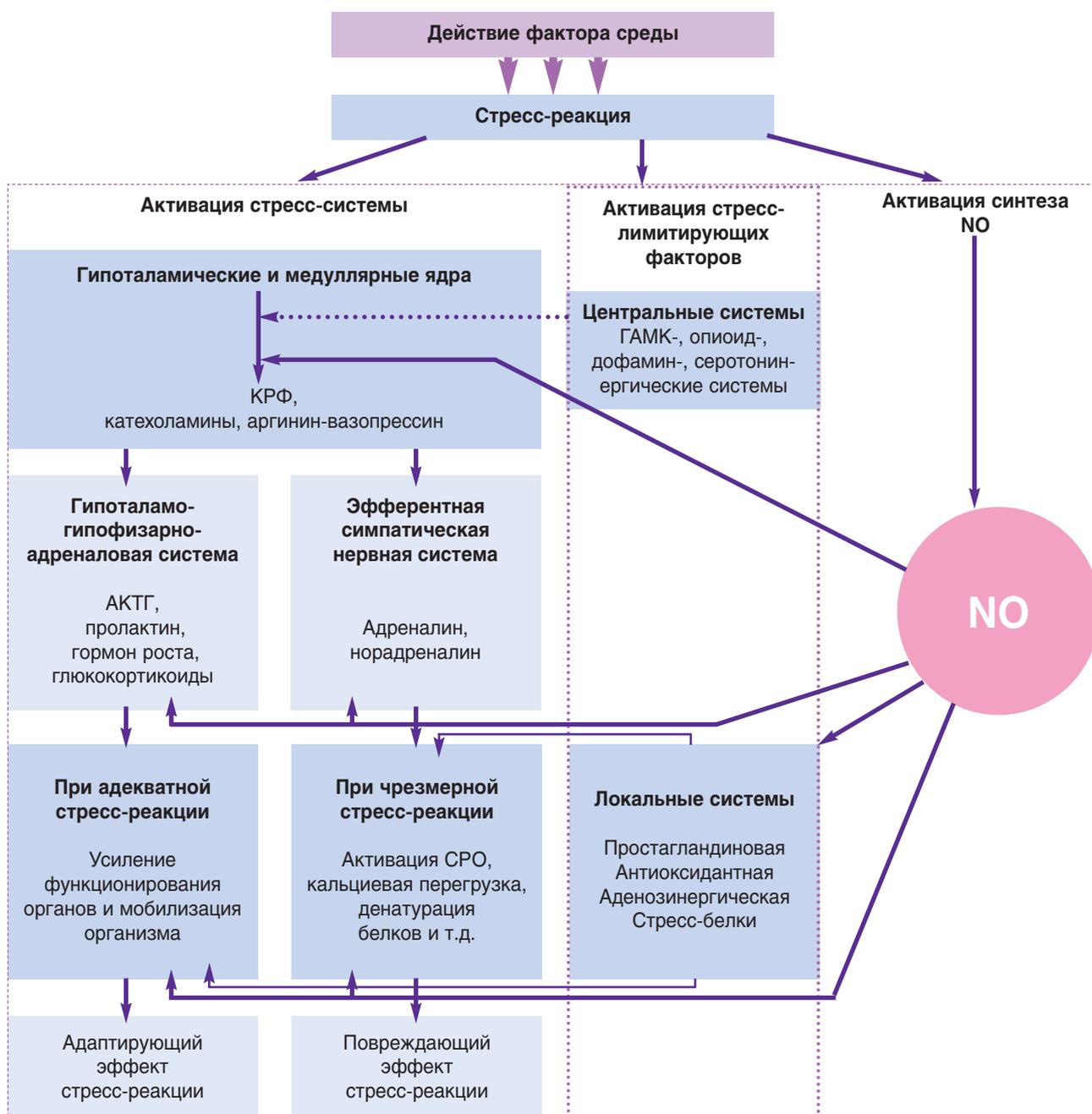
Сопряженная с активацией стресс-реализующих систем активация стресс-лимитирующих систем играет ключевую роль в регуляции стресс-реакции [11]. К настоящему времени это представление является общепризнанным. Вместе с тем вклад NO в регуляцию стресс-реакции, который может быть очень значительным, до сих пор исследован недостаточно (схема).

В работах последних лет изучено функциональное состояние стресс-реализующих систем: симпатoadrenalовой и системы кортизол-инсулин у женщин с

климактерическим синдромом (КС) и ожирением в перименопаузе [10, 21], а также симпатoadrenalовой системы при патологическом течении климактерия [12]. Однако отделы стресс-системы были исследованы недостаточно, без изучения влияния NO на стресс-реакции, которой может быть хирургическая или естественная менопауза.

Структурная морфологическая основа NO-зависимой регуляции центральных звеньев стресс-реакции обеспечивается тем, что гипофиз получает от гипоталамуса широко разветвленную NO-ергическую иннервацию [11, 12]. NO модулирует секрецию основных гипофизарных стресс-гормонов, таких как пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), КРФ, вазопрессин и гормон роста.

Схема. Стресс-реакция и участие NO в ее регуляции (Мальшев И.Ю., Манухина Е.Б., 1998)*



* Светлые стрелки – активирующее влияние, темные – ингибирующее влияние NO.



Это позволяет предположить важную роль NO в регуляции функции гипофиза и соответственно в предупреждении чрезмерной активации центрального звена стресс-системы. NO может блокировать периферический выброс стресс-гормонов и прямо защищать клетки и органы от стрессорных повреждений, особенно при хирургической менопаузе [13].

На уровне нервных окончаний NO подавляет высвобождение катехоламинов из пресинаптических мембран. Эффективность этого процесса может повышаться за счет того, что NO высвобождается из тех же самых симпатических нервных окончаний. Важная роль NO в ограничении периферического выброса катехоламинов подтверждается данными о том, что ингибирование синтеза NO приводит к выраженной активации симпатической нервной системы и стойкой гипертонии [19, 20].

Анализируя NO-зависимые механизмы локальной защиты, целесообразно перечислить основные звенья стрессорного повреждения: активацию свободнорадикального окисления, перегрузку клетки кальцием, денатурацию белков, повреждение клеточных мембран, увеличение агрегации и адгезию тромбоцитов [19, 20], что определяет риск тромбоэмболических осложнений после оперативного вмешательства или на фоне применения гормональной терапии (ГТ).

Один из защитных эффектов NO связан с его способностью увеличивать активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих их генов. Кроме того, сама молекула NO обладает антиоксидантными свойствами. Эти механизмы могут лежать в основе эффективного ограничения активации свободнорадикального окисления при стрессе [11].

Таким образом, представленные данные позволяют выдвинуть гипотезу о том, что NO участвует в регуляции стресс-реакции, ограничивая ее чрезмерную активацию и ее повреждающие эффекты как на центральном, так и на периферическом уровне.

Только в единичных работах [16, 19, 20] появились суждения о том, что женские половые стероидные гормоны влияют на уровень NO в плазме крови. Одни авторы [16, 19] утверждают, что уровень оксида азота в плазме крови достигает пика в середине менструального цикла в фазу овуляции, и это синхронизировано с пиком эстрадиола; другие – что увеличение продукции плазменных уровней нитрата и нитрита азота (NO_2 , NO_3) осуществляет кардиопротективное действие для профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы в климактерии [20].

NO является важным медиатором паракринных взаимодействий в организме человека, особенно в сосудистой стенке. NO эндотелиального происхождения является мощным вазодилататором, а также действует как нейротрансмиттер в центральной и периферической нервной системе, играет немаловажную роль в клеточноопосредуемой цитотоксичности [1]. В недавно проведенных исследованиях было доказано наличие NO-генерирующих энзимов в эндометрии в таком разнообразии видов, которое позволяет говорить

о возможности вовлечения NO в местный контроль функционирования эндометрия [16]. Выдвинуты предположения об участии NO как в инициации, так и в контроле менструального кровотечения за счет влияния на сократимость маточных сосудов [16]. Высказано предположение о возможной роли NO в возникновении и развитии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста [5]. Авторы данного исследования делают вывод о том, что уровень NO в плазме крови пациенток, наряду с их анамнестическими особенностями, может являться прогностическим фактором формирования гиперпластических процессов эндометрия, а также аргументом использования инвазивных методов контроля состояния слизистой оболочки полости матки, что важно для профилактики этой патологии.

Как следует из вышеизложенного, вместе с доказательством важной биологической роли NO возник огромный интерес к этой молекуле со стороны теоретической и практической медицины.

Перспектива применения препаратов, влияющих на содержание NO, представляется многообещающей. Однако многообразие его функций заставляет задуматься о реальной возможности целенаправленных терапевтических воздействий на физиологические механизмы – слишком велика вероятность побочных эффектов. Вместе с тем в клинической практике давно применяются воздействия на физиологические механизмы, ведущая роль в которых отводится NO [4, 9, 15].

Речь идет о нитровазодилататорах и в первую очередь о нитроглицерине [15]. Усилия фармакологов в настоящее время направлены на поиски донаторов NO, продуцирующих его [1, 15] либо под действием ферментов, либо спонтанно. Другой терапевтический подход может быть связан с использованием блокаторов NOS.

Кроме ингибиторов NOS, активно исследуется терапевтический потенциал блокаторов индукции NOS. Из числа уже используемых препаратов таким действием обладают глюкокортикоиды, трансформирующие факторы роста типа β , эпидермальный фактор роста [4, 15].

Имеются работы, доказывающие, что полезным может оказаться аргинин. Однако убедительных данных о влиянии ГТ на NO в доступной литературе нет, чем и была продиктована необходимость выполнения нашего исследования.

В клинической медицине активно рассматривается роль эндотелиальных факторов, прежде всего NO, в развитии «болезней цивилизации»: патологического климакса, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и др. Именно поэтому для индивидуального системного подхода к лечению женщин с менопаузальными расстройствами необходимы дальнейшие исследования «семейства» NO, которые в научной литературе немногочисленны.

Доказано, что при хроническом воспалении гениталий развивается хроническое иммунодефицитное состояние, обуславливающее нарушения репродуктивной функции – невынашивание беременности



или бесплодие. Последние научные обзоры, посвященные универсальной роли NO [1, 3, 6-9], сосредоточены на биологическом значении образования свободных радикалов при вирусных и бактериальных инфекциях. NO, супероксид и продукты их реализации (пероксинитрит), образующиеся при инфекционных, воспалительных заболеваниях, играют значительную роль в развитии и патогенезе заболеваний: они становятся медиаторами воспаления, модифицируют белки и повреждают нуклеиновые кислоты. При хроническом воспалении эти эффекты продолжаются в течение десяти и более лет, что может привести к инициации канцерогенеза, а результатом длительного процесса, называемого развитием заболевания, становится настоящий рак *in vivo* [1, 3, 6-8, 14]. Поэтому в возрасте пери- и постменопаузы поиск путей совершенствования и оптимизации ГТ для профилактики онкопатологии продолжается, с акцентом влияния на производные NO.

Нами был получен декларативный патент на изобретение Украины № 49761А «Способ коррекции системных нарушений в перименопаузе» (опубликован 16.09.2002 г.). Патент заключался в том, что для оптимизации воздействия климонорма как препарата ГТ женщинам дополнительно вводили внутримышечно инъекции пирогенала (индуктора монооксида азота) по 5 мкг с последующим повышением дозы (ежедневно прибавляя по 5 мкг по схеме: 5-10-15-20-25-20-15-10-5-5 мкг) до появления пирогенного эффекта (38 °С). При этом мониторировали плазменные концентрации нитратов и нитритов как стабильных продуктов NO, с последующей коррекцией дозового режима. Однократное временное повышение температуры тела пациентки переносили хорошо, после этого ощущали улучшение общего самочувствия, прилив сил и энергии. Жалоб на нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы зафиксировано не было. Продолжительность введения пирогенала составляла 10 дней, 1 раз в 6 мес.

Дополнительное влияние пирогенала как индуктора эндогенного монооксида азота, во-первых, нормализует деятельность сердечно-сосудистой, половой и иммунной систем, а во-вторых, повышает стабильность эндогенного монооксида азота и чувствительность к нему со стороны органов-мишеней [15]. Эндогенный NO, который индуцируется холинергическими неадренергическими терминалами, усиливает механизм нейромышечной передачи и коррекции эндогенных нарушений. За счет выработки эндогенного NO вместе с продукцией его метаболитов и соответствующей стабилизации последних в организме, как следствие применения ГТ с пирогеналом, уменьшались симптомы КС, возможно, в связи со стимуляцией чувствительности рецепторных систем к стероидным гормонам. Женские половые гормоны влияют на уровень монооксида азота в плазме, осуществляя регулирующие функции во время экспрессии изоэнзима NOS+ [1, 3, 6, 7].

В работах последних лет было доказано кардиопротективное действие монооксида азота [1, 8, 9, 15] – под влиянием ГТ продукция в плазме нитрозольных комплексов NO достоверно повышается. Дозовый режим введения продуцента NO – пирогенала – предполагает постепенное повышение концентрации эндогенного монооксида азота для восстановления чувствительности соответствующих рецепторов к стероидным гормонам, что способствует индивидуализации и оптимизации комплексной терапии для коррекции системных нарушений у женщин в перименопаузе. Из 46 обследованных нами больных с хроническим воспалением гениталий в анамнезе реакция на введение пирогенала была следующей: у 27 (58,7%) пациенток оптимальная пирогенная доза составляла 25 мкг, у 11 (23,9%) – 20 мкг, у 8 (17,4%) – 15 мкг. Введение продуцента NO в инъекционной форме предупреждало возможные последствия коагуляционных нарушений (ни в одном случае не было гиперкоагуляции), эффективно коррелировало с клиническими проявлениями КС ($r = +0,71$), со снижением показателей модифицированного менопаузального индекса (ММИ) на фоне повышения концентрации эстрадиола ($0,35 \pm 0,07$ нмоль/л).

Пациентки проходили обследование непосредственно перед терапией и спустя 3, 6 и 12 мес терапии. Все женщины с легкой и средней степенью тяжести КС уже после 3 мес лечения климонормом с пирогеналом практически не имели жалоб. Существенное улучшение после трехмесячного лечения наступило у 33 (71,7%) пациенток, достигнув максимума клинического эффекта (почти 100%) к 6-му месяцу терапии. Наиболее выраженное снижение интенсивности проявлений КС касалось приливов и повышенной потливости.

При оценке эффективности терапии климонормом с пирогеналом хороший и очень хороший эффект достигнут в 93,5% случаев, удовлетворительный – в 4,3% и плохой – в 2,2% случаев.

Поскольку переносимость и безопасность гормональных соединений является одним из важных условий при длительном их использовании, проводилось изучение влияния климонорма с пирогеналом на маркеры «здоровья» печени. Исходно все показатели находились в пределах нормативных значений, кроме повышенного уровня холестерина у 63% женщин. Отсутствие изменения активности аминотрансфераз в течение 6 мес терапии было связано, по-видимому, с низкой гепатотоксичностью препаратов. На фоне терапии не наблюдали существенных изменений показателей функциональной активности печени. Вместе с тем через 3 мес терапии уровень глюкозы снизился на 8,2%, и эта закономерность сохранялась в дальнейшем, что является, безусловно, положительным эффектом лечения. Также на фоне приема климонорма с пирогеналом положительным являлось снижение и уровня общего холестерина, и триглицеридов. По совокупности воздействия климонорма с пирогеналом на различные фракции липидов крови было отмечено снижение коэффициента атерогенности.



Еще один важный аспект – состояние гормонозависимых органов-мишеней и их реакции на ГТ. Рентгенологическая картина молочных желез при маммографии у обследованного контингента женщин в 65,2% случаев соответствовала возрастным изменениям и характеризовалась тотальным замещением всех структурных элементов молочных желез жировой тканью (жировая инволюция); у 34,8% женщин была выявлена диффузная мастопатия с преобладанием фиброза и фиброаденоза (выявленные изменения не являлись противопоказанием для назначения ГТ). При повторной маммографии на фоне 1-2 лет терапии отрицательной динамики не было обнаружено ни в одном случае.

Выбор циклического режима ГТ был обусловлен необходимостью одновременного лечения КС и обеспечения медикаментозно индуцированной регулярной отслойки эндометрия (менструальноподобной реакции). Назначение последовательно эстрогенов и прогестагенов (не менее 10-12 дней ежемесячно) необходимо женщинам с интактной маткой для профилактики развития гиперпластических процессов в эндометрии. В этом и проявляется преимущество относительно сильного антиэстрогенного действия производных 19-норстероидов и особенно левоноргестрела, входящего в состав климонорма, на эндометрий.

У женщин с гиперандрогенией неопухолового генеза применяли климонорм (2 мг эстрадиола валериата и 2 мг диеногеста) с пиогеналом в течение трех месяцев. После лечения было отмечено снижение индекса массы тела с 26,3 до 26 кг/м², содержания жировой ткани в организме с 38,7 до 32,8%. Также у этих женщин улучшилось качество сна, повысился психический тонус, что выражалось в улучшении познавательных функций и способности концентрировать внимание.

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы. Гормональная терапия климонормом или климодиеном с пиогеналом:

- эффективно снижает тяжесть КС у женщин в перименопаузе, что было доказано снижением ММИ;
- не способствует увеличению массы тела и повышению артериального давления;
- обеспечивает регулярность и стабильность менструального цикла у женщин в перименопаузе, что является реальной профилактикой развития гиперпластических процессов в эндометрии и подтверждено данными ультразвукового мониторинга и гистологическим исследованием эндометрия;
- не имеет серьезных побочных эффектов и не оказывает негативного влияния на биохимические показатели крови;
- на фоне этой терапии отмечалось повышение минеральной плотности костной ткани на $2,6 \pm 0,5\%$ за год по сравнению с исходными данными.

Проведенные нами исследования дали основание полагать, что многофакторность причин эндокринного бесплодия или невынашивания беременности при воспалении гениталий в репродуктивном возрасте обуславливает необходимость патогенетической индивидуализации ГТ у пациенток в пери- и постменопаузе с учетом роли NO для выбора оптимальной стратегии лечения.

Литература

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 867-869.
2. Гоженко А.И., Манасова Г.С., Зелінський О.О. До питання про роль оксиду азоту в патогенетичних механізмах формування фетоплацентарної недостатності // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. – 1999. – № 1. – С. 38-42.
3. Горен А.К.Ф., Майер Б. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 870-880.
4. Горпинченко В.И. Застосування комплексної методики індукування вироблення монооксиду азоту в лікуванні хворих на ерекційну дисфункцію // Ліки України. – 2000. – № 5. – С. 9-10.
5. Дубинина В.Г., Рыбин А.И. Оксид азота у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 77-79.
6. Здоровье женщин и менопауза / Wenger N.K., Paoletti R., Lenfant C.J.M., Pinn V.W. – Перевод с англ. – М.: Гэотар-Медиа, 2004. – 528 с.
7. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30-35.
8. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – М.: Гэотар-Медиа, 2001. – 88 с.
9. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции активности функциональных систем // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2000. – Т. 10, № 4. – С. 16-21.
10. Кириченко І.М. Особливості перебігу клімактеричного синдрому у жінок з ожирінням та методи його корекції: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Харків, 2002. – 19 с.
11. Мальшев И.Ю., Манукина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 992-1006.
12. Руководство по климактерию / Под ред. Сметник В.П., Кулакова В.И. – М.: МИА, 2001. – 685 с.
13. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: МИА, 2000. – 592 с.
14. Соловьев А.И. Метаморфозы в „семействе” оксида азота: от зарождения жизни на земле до апоптоза и регуляции клеточных функций и коммуникаций // Лікування та діагностика. – 2003. – № 3. – С. 8-14.
15. Стефанов А.В. Оксид азота в современной фармакологии // Лікування та діагностика. – 1999. – № 2-3. – С. 8-10.
16. Cameron I.T., Campbell S. Nitric oxide in the endometrium // Hum. Reprod. Update. – 1998. – Vol. 4 (5). – P. 565-569.
17. Cicinelli E., Ignarro L.J., Matteo M.G. Effects of estrogen replacement therapy on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – V. 180. – P. 334-339.
18. Cicinelli E., Ignarro L.J., Schonauer L.M. Steroid modulation of nitric oxide release // Gynecological Endocrinology. – 1998. – Vol. 12, Suppl. 2. – P. 13-15.
19. Facchinetti F., Piccinini F., Zanni A. Estrogen nitric oxide interaction at the vascular level // Gynecological Endocrinology. – 1998. – Vol. 12, Suppl. 2. – P. 21-23.
20. Majmudar N.G., Robinson S.C., Ford G.A. Effects of the menopause, gender and hormone replacement therapy on vascular nitric oxide activity // The Journal of Clin. Endocrinol. and Metab. – 2000. – Vol. 85, No 4. – P. 1577-1583.
21. Tchernov A., Nolan A., Sites C.K. Снижение веса приводит к уменьшению уровней С-реактивного белка у женщин с ожирением в постменопаузе // Климатерий. – 2002. – Vol. 1. – С. 11.

Консультирует Claude Beraud, доктор медицины, Франция



Нужно ли вакцинировать молодых девушек от папилломавирусной инфекции?

“Вакцина Gardasil против вируса папилломы человека (ВПЧ) очень эффективна при инфекции, вызванной штаммами вируса 6, 11, 16, 18 у молодых девушек, не имевших сексуальных контактов. Однако не известно, сможет ли эта вакцина снизить частоту случаев рака шейки матки (РШМ) в данной популяции. Высокий уровень летальности от РШМ можно снизить, если всем женщинам регулярно и повсеместно будут выполняться цитологические исследования влагалищных мазков. Дополнительная вакцинация существенно не изменит этого показателя.

Вакцины всегда были предметом полемики: БЦЖ, вакцины против полиомиелита, оспы, КПК-вакцина (против кори, краснухи, эпидемического паротита) и вакцина против гепатита В. Считается, что из двух последних вакцин одна вызывает аутизм, а другая – демиелинизацию.

Было бы странно, если бы такая же история не повторилась с вакциной против ВПЧ – вируса, ответственного за поражение кожи, гениталий и РШМ. В настоящее время во многих европейских странах общественность требует от государства наложить мораторий на проведение этой вакцинации. В США (штаты Техас, Вирджиния), напротив, желают сделать эту вакцинацию обязательной.

Какова же должна быть позиция врача общей практики, если родители, напуганные информацией о тяжести и частоте РШМ, хотят вакцинировать своих дочерей? Ввиду отсутствия достаточных и окончательных научных данных относительно вакцины против ВПЧ врачам следует проинформировать своих пациенток о том, что сегодня недостаточно данных, подтверждающих эффективность и целесообразность этой вакцинации.

РШМ находится на 8-м месте среди других форм рака у женщин и на 15-м месте среди причин смерти от онкопатологии. Развития РШМ можно избежать путем заблаговременного выявления состояний, предшествующих его появлению. С тех пор как начали

проводить скрининг цервикальных мазков на выявление цитологических аномалий (за последние три года были обследованы 81% женщин в возрасте 25–65 лет), снизилась частота возникновения РШМ (составляет менее 2,9% в год) и смертность (в 2002 г. умерло 904 женщины по сравнению с 1941 случаем в 1980 г.). Предраковые поражения, обнаруженные при цитологическом исследовании цервикального мазка, излечиваются практически всегда либо самопроизвольно, либо с помощью лазерной коагуляции, либо путем операции «конус» – конусовидного иссечения шейки матки (ШМ) с целью удаления патологических изменений.

В скандинавских странах была организована программа по выявлению РШМ, которая позволила снизить частоту рака на 80%. Как правило, РШМ встречается у женщин, которые по разным причинам (чаще всего социальным, экономическим и культурным) не проходят регулярное цитологическое обследование.

Информирование семьи

- Пациентам следует объяснить связь между ВПЧ и РШМ и рассказать о высокой вероятности развития рака при инфицировании онкогенным вирусом. Существует 40 генотипов ВПЧ, наиболее часто встречаются штаммы 16 и 18, которые ответственны за 73% случаев рака в Европе, 57% опухолей с высокой степенью злокачественности и 24% опухолей с низкой степенью злокачественности. Передача вируса происходит чаще всего половым путем, но даже простого прикосновения к генитальным зонам партнера, являющегося носителем ВПЧ, бывает достаточно для инфицирования. И поскольку большая часть населения инфицирована, неудивительно, что около 40% молодых женщин, имея сексуальные отношения только с одним партнером, спустя год инфицируются. Презервативы снижают риск заражения, но не исключают его полностью. ВПЧ

также может вызывать поражения кожи – генитальные кондиломы, вегетации. Очень малый процент поражений ШМ, цитологическое исследование которых показывает высокую степень малигнизации, через 15-25 лет после заражения онкогенным ВПЧ трансформируется в рак. На практике 90% поражений, вызванных ВПЧ, самоизлечиваются в течение двух-трех лет.

- Ознакомить пациентов с характеристиками вакцины. В Европе разрешены две марки вакцины – Gardasil и Cervarix. Например, во Франции в феврале 2008 г. было продано 450 000 доз вакцины (по цене 135,59 евро за 1 дозу, при этом 65% стоимости вакцины компенсируется медицинской страховкой). Вакцина Gardasil предназначена для борьбы с вагинальной, маточной и кожной (кондиломы) инфекциями, вызванными штаммами вируса 6, 11, 16, 18. Вакцина Cervarix не содержит вирусных частиц и показана при наличии поражений кожи, вызванных штаммами ВПЧ 6 и 11. Вакцина Gardasil рекомендована к применению Верховным комитетом общественного здоровья Франции (Le Haut Comite de sante publique) в силу своей эффективности при кожных поражениях и еще большей эффективности в профилактике поражений ШМ.
- Проинформировать пациентов об эффективности вакцины согласно результатам проводимых в последние годы клинических испытаний. Множество клинических исследований, в которых участвовали десятки тысяч женщин, позволили точно определить эффективность вакцины, которая зависит в первую очередь от того, были ли инфицированы ВПЧ женщины, принимавшие участие в исследованиях.
- Если вакцинируется девушка, неинфицированная штаммами 16 и 18 (это может быть в том случае, если у нее не было в прошлом сексуальных отношений) и если она не инфицирована этими штаммами спустя месяц после третьей инъекции вакцины, то после полного курса вакцинации практически исключен риск инфицирования штаммами 16 и 18 во время половых отношений, а также риск

того, что вакцинальные штаммы вызовут поражение ШМ. Эти данные подтверждены многочисленными клиническими исследованиями и результатами лабораторного контроля. Следует отметить, что у участвовавших в исследованиях женщин, негативных в отношении штаммов 16 и 18, через три года риск развития высокоонкогенных поражений ШМ был очень незначительным (2%). При этом этот уровень риска в вакцинированной популяции был всего лишь на 27% ниже по сравнению с невакцинированной. На сегодня риск поражений ШМ составляет 2% в вакцинированной популяции (95 женщин из 4693) и 2,8% в невакцинированной (130 случаев из 4703), т.е. 8 человек на 1000.

- Незначительное преимущество вакцины вполне объяснимо – она иммуногенна и защищает эффективно только против штаммов ВПЧ, содержащих протеины, но не предохраняет от инфекции, вызванной другими штаммами вируса. Учитывая результаты проведенных исследований (преимущественно в Европе и Южной Америке), вакцинальные штаммы составляют 70% всех штаммов, ответственных за патологию ШМ. Вероятно, в разных популяциях эта цифра варьирует. При этом возможно штаммы, ответственные за папилломавирусную инфекцию в этих регионах, где проводились исследования, отличаются от более патогенных штаммов, встречающихся в других странах. Также существует вероятность того, что со временем у вакцинированных женщин непатогенные в данный момент штаммы могут стать патогенными, заняв экологическую нишу, освобожденную нейтрализованными вакциной штаммами 16 и 18.
- При вакцинации молодых женщин, уже имевших сексуальные отношения, уровень снижения риска развития поражений ШМ с высоким потенциалом малигнизации еще ниже и составляет менее 20%. В данной популяции женщин приблизительно одна из трех инфицирована ВПЧ. Поэтому следует помнить, что вакцинация не лечит, а предупреждает развитие заболевания, и для женщин, которые живут половой жизнью, эффективность вакцинации нулевая или очень слабая.

Спорные вопросы

Врачу необходимо принимать во внимание спорные вопросы, связанные и с использованием указанных вакцин, и возникающие при их назначении пациенткам. Так, в проведенных исследованиях не учитывается влияние вакцины на развитие РШМ (с момента инфицирования ВПЧ и до возникновения рака проходит более 15 лет), результаты базируются на промежуточных критериях – наличии цитологических аномалий и уровне инфицированности ВПЧ.

- Частота цервикальной интраэпителиальной дисплазии второй и третьей степени (цитологические нарушения с высоким и средним потенциалом онкогенности) среди сексуально активных женщин невысока вне зависимости от того, вакцинированы они или нет. К тому же данных испытаний недостаточно для подтверждения эффективности вакцины в отношении достоверного снижения риска развития наиболее злокачественных поражений (цервикальная интраэпителиальная дисплазия третьей степени).
- Длительность поствакцинального иммунитета неизвестна. Возможно, могут понадобиться повторные вакцинации. Например, при эффективности вакцины 95% во избежание РШМ необходимо провакцинировать 324 женщины. Но эта цифра возрастает до 9080 человек, если эффективность защиты снижается на 3% в год. Предполагается, что вакцинация является наиболее эффективной у девочек 9-10 лет, но пока еще недостаточно данных для того, чтобы проводить вакцинацию в возрастной группе 9-13 лет.
- При вакцинации существует риск ухудшения естественного течения папилломавирусной инфекции, который заключается в

увеличении числа патогенных штаммов, аннулировании эффекта вакцины, усилении ущерба, наносимого инфекцией.

- Следует помнить, что вакцинация может усыпить бдительность подростков, и они будут пренебрегать необходимыми мерами защиты от инфекций, передающихся половым путем и нерегулярно проходить цитологическое исследование влагалищных мазков для выявления поражений высокой степени злокачественности.
- Медицинский риск вакцинации пока недостаточно изучен. В частности, наблюдались множественные побочные эффекты, особенно в школах – своего рода коллективные психозы. Около 12 молодых женщин скончались через несколько дней после вакцинации, однако статистическая достоверность этих данных вызывает сомнение. Необходимо проводить обязательный учет побочных эффектов вакцинации в учреждениях здравоохранения. И наконец, соотношение цена/эффективность от вакцинации неизвестна (стоимость программы вакцинации по расчетам Национального совета Франции по медицинскому страхованию с июля по декабрь 2007 г. составила 23 млн евро). На практике стоимость вакцинации должна прибавляться к стоимости программы цитологического контроля (22 700 евро в год за одну обследованную женщину), при этом персональная и общественная польза от мероприятия остается неясной.

*L'actualite medicale. –
Numero 18, mai 2008: 3-5.*



Себорейный дерматит*

Luigi Naldi, доктор медицины, Исследовательский центр эпидемиологии и дерматологии, Бергамо, Италия
Alfredo Rebora, доктор медицины, Департамент эндокринологии и медицинских наук университета Генуи, Италия

Себорейный дерматит (СД) – хроническое рецидивирующее воспаление, охватывающее участки кожи, богатые на сальные железы [1]; клинически проявляется в виде шелушений, эритематозных пятен и бляшек на различных участках тела. Морфологические характеристики высыпаний зависят от области поражения (рисунок и табл. 1). В остром периоде заболевания чешуйки слегка покрывают жирные участки кожи. В процесс вовлекается почти вся кожа волосистой части головы, лицо, грудная клетка и другие характерные зоны. Изолировано или вместе с кожными поражениями может наблюдаться блефароконъюнктивит. В местах поражения, в том числе в области волосистой части головы, наружного слухового прохода возникает ощущение зуда. Заболевание может вызывать социальную дезадаптацию и причинять определенное неудобство, особенно поражения волосистой части головы (из-за ассоциации с нечистоплотностью) [2].

СД считается одним из наиболее частых поражений кожи. Однако не существует единых критериев диагностики и классификации тяжести заболевания. Весьма распространены детские формы СД, которые обычно включают поражение волосистой части головы, лица, области пеленания. Они выявляются примерно у 70% новорожденных в течение первых 3 мес и обычно исчезают к первому году жизни [3]. Проведенный в 1971-1974 гг. национальный опрос (National Health and Nutrition Examination Survey), охвативший среднестатистических граждан США в возрасте от года до 74 лет, показал наличие СД у 11,6% населения (на основании последующей оценки результатов опроса дерматологом), и лишь у 2,8% лиц проявления заболевания были причиной обращения к врачу. Согласно этому опросу, клинические признаки СД наиболее редко встречались у детей младше 12 лет (< 1%) и наиболее часто – у респондентов в возрасте 35-44 лет (4,1%) [4].

У ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с неинфицированными СД является более распространенным и более тяжелым заболеванием, особенно у тех, чей уровень CD4-лимфоцитов ниже 400 клеток/мм³, и может регрессировать только после интенсивной антиретровирусной терапии [5-7]. Поражения кожи редко наблюдаются у чернокожих африканцев, а



Рисунок. Клинические проявления СД

Типичные очаги при СД: эритематозные, с желтоватым оттенком, покрыты большими, легко отделяемыми сальными чешуйками. На волосистой части головы поражения могут варьировать от сухих чешуек (перхоти) до желтых, сальных чешуек и эритемы (А). На лице заболевание поражает преимущественно медиальную часть бровей и надпереносье (В), носогубные складки (С), ушную раковину, позадиушную область (D). Поражения зависят от тяжести течения СД и варьируют от эритематозных очагов до множественных мелких чешуек (Е).

когда они все же выявляются в этой популяции, то преимущественно связаны с ВИЧ-инфекцией [8]. Описаны случаи, когда СД ассоциировался с тяжелыми состояниями, такими как нейролептический паркинсонизм, наследственный амилоидоз с полинейропатией и трисомией по 21-й паре хромосом, однако такая взаимосвязь мало подтверждена [9-11].

Также СД может быть вызван стрессом, однако нет информации, достоверно подтверждающей это. Больные, страдающие СД, часто сообщают об улучшении состояния в результате воздействия солнечного света [12]. Вместе с тем также сообщается о повышенном уровне распространенности СД у горных проводников, которые подвергаются длительному воздействию солнечного ультрафиолетового облучения [13]. Себорейноподобный дерматит кожи лица может развиваться у больных псориазом, принимающих псорален и облучающихся ультрафиолетовыми лучами типа А. Развитие этого типа дерматита можно предупредить путем экранирования лица во время процедур облучения [14].

* New England Journal of Medicine. – January 22, 2009. – Number 4. – Volume 360: 387-396.



Таблица 1. Некоторые клинические формы СД

Формы	Описание
Питириаз головы (перхоть)	СД легкой степени тяжести волосистой части головы. Наиболее характерной особенностью является шелушение. Перхоть при СД не имеет каких-либо специфических признаков
Блефарит	Шелушение и эритема края век, которые могут сочетаться с конъюнктивитом. Наиболее частая причина краевого блефарита – СД
Питириазоподобный СД	Редкая форма, поражает туловище и конечности, с генерализированной эритематозно-сквамозной сыпью
Флексуральный СД	Поражает любые складки кожи на теле, особенно позадишную область, внутреннюю поверхность бедра, гениталии и складки грудной клетки, иногда с сочащимися выделениями
<i>Malassezia</i> -фолликулит	Зудящие эритематозные фолликулярные папулы, иногда пустулы, обычно расположены на участках, богатых сальными железами; могут быть осложнением СД, часто наблюдаются у лиц со сниженным иммунитетом
Эритродерма (эксфолиативный дерматит)	Систематически возникающее генерализованное покраснение и шелушение кожи; очень частое осложнение СД в результате неадекватного лечения локализованных форм заболевания с местным применением раздражающих средств. Наиболее частыми осложнениями воспаления кожи могут быть тахикардия и нарушение терморегуляции
ВИЧ-ассоциированный СД	СД у ВИЧ-инфицированных часто более тяжелый, распространенный, со склонностью к воспалению
Себорейноподобный дерматит, обусловленный приемом лекарств	Развивается у пациентов, принимающих эрлотиниб или сорафениб; также может возникать у лиц, получающих рекомбинантный интерлейкин-2, изотретиноин, псорален + облучение ультрафиолетовыми лучами типа А. Эффективно лечится теми же препаратами, что и обычный СД

Причины СД окончательно не выяснены. Несмотря на название, СД не всегда связан с чрезмерной секрецией кожного сала (т.е. себорей) и с первичным вовлечением в процесс сальных желез. Однако активное функционирование сальных желез может являться предрасполагающим фактором, поскольку СД возникает преимущественно в период активной продукции кожного сала сальными железами (например в неонатальном периоде) и на участках кожи, богатых сальными железами. Четкая генетическая предрасположенность к заболеванию не выявлена.

Грибы рода *Malassezia* (*Pityrosporum ovale*) – липидозависимые повсеместно распространенные обитатели кожи – рассматриваются как потенциальные патогены, так как они выявляются на пораженных заболеванием участках [15–17]. Поэтому при лечении СД применяются противогрибковые средства [18, 19]. Однако отсутствие корреляции между количеством этих грибковых организмов и тяжестью клинических проявлений СД озадачивает. Воспалительный процесс у пациентов с повышенной чувствительностью может быть опосредованно вызван грибковыми метаболитами – свободными жирными кислотами, способствующими освобождению триглицеридов из секрета сальных желез [18]. Слой липидов у грибов рода *Malassezia* также может обуславливать провоспалительную выработку цитокинов кератиноцитами [20].

Диагностика

Диагностика СД основывается преимущественно на выяснении анамнеза заболевания и клинического обследования (табл. 2). Дифференциальная диагностика зависит от возраста, области поражения, расы и этнической группы больного. Наиболее часто СД путают с такими заболеваниями, как псориаз, атопический дерматит, а у детей – с лишаям волосистой части головы. Отличить тяжелый СД от начинающегося псориаза лица практически очень сложно. Микроскопия поверхностных соскобов кожи, обработанных раствором гидроксида калия, может применяться для исключения опоясывающего лишая. Диагностическая биопсия кожи требуется редко, но в отдельных случаях может быть полезной для исключения другой патологии, например красной волчанки.

Лечение

Наиболее часто для лечения СД применяются препараты местного действия (табл. 3). Однако рандомизированные исследования подтверждают целесообразность назначения не всех из них.

Топические противогрибковые препараты

Топические противогрибковые препараты являются основой лечения СД. Хорошо изучены кетоконазол, бифоназол и циклопироксоламин (циклопирокс), которые выпускаются в различных лекарственных формах, таких как крем, гель, пена и шампунь.



Таблица 2. Дифференциальная диагностика СД

Заболевание	Клинические проявления	Диагностические критерии
Частые заболевания		
Псориаз	Шелушение волосистой части головы; поражение лица может напоминать СД; эритематозные очаги в складках кожи четко ограничены, по локализации – двусторонние	Псориазические бляшки с серебристо-белыми чешуйками, имеют тенденцию к уплотнению, более обособлены и менее зудящие, чем при СД. Обычно поражаются ногти, поверхности разгибателей, ладони, подошвы, крестцовая область. Приблизительно в 10% случаев имеется артрит, который не характерен для детей, но иногда наблюдается при каплевидной форме заболевания
Лишай волосистой части головы	Возбудители заболевания, особенно грибок <i>Trichophyton tonsurans</i> , могут выявляться вместе с чешуйками в волосистой части кожи головы при отсутствии алопеции	Наиболее часто заболевание наблюдается у детей в экономически слаборазвитых странах; может отмечаться у лиц, контактировавших с больными. Возбудитель обнаруживается путем микроскопического исследования и культуральной диагностики
Атопический дерматит	У детей поражается преимущественно кожа лица и волосистая часть головы; у взрослых наблюдается сухое шелушение волосистой части головы, сухость и ломкость волос	Начало более позднее, чем у СД; обычно заболевание появляется после третьего месяца жизни. Характерны зуд, раздражение и бессонница. У детей поражаются кожа лица и поверхность разгибателей, у взрослых – сгибательные поверхности. Характерен ксероз (сухость) кожи, а также часто выявляется семейный анамнез атопических заболеваний (например астма или аллергический ринит)
Контактный дерматит	Могут наблюдаться эритема и шелушение. Заболевание может быть осложнением СД как реакция на местное лечение	Характерен полиморфизм поражений, включающий эритему, отек, образование пузырьков и гиперкератоз в хронической стадии. Для подтверждения диагноза применяется исследование бляшек. Дерматит, возникший у ребенка как раздражение от пеленок, ограничен областью пеленания и в отличие от СД щадит кожные складки
Розацеа	Ранняя стадия розацеа – эритематозно-телеангиэктатическая – проявляется в рецидивирующем покраснении центральных участков лица	Десквамация отсутствует. Характерны телеангиэктазии и рецидивирующий отек. Заболевание может наблюдаться и при СД
Эритразма	Характеризуется четко ограниченными эритематозными очагами	Вызывается сапрофитом <i>Corynebacterium minutissimum</i> . Поражения стойкие и бессимптомные, со временем изменяют цвет с красного на коричневый, обуславливают мацерацию кожи. Диагноз подтверждает кораллово-красное свечение очагов в лучах лампы Вуда
Редкая патология		
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	Болезнь Леттерера-Сайва, развивается у детей младше года. Проявляется в виде телесного цвета папул, чешуек и корок на волосистой части головы, изгибах шеи, подмышечных впадинах и промежности	Полисистемное заболевание, проявляющееся остеолитизмом костей и вялотекущим диабетом. Кроме папул, кожные поражения включают пустулы, везикулы или и то, и другое одновременно. Поражения имеют тенденцию к сливанию и распространению. Также характерны петехии и пурпура; могут быть поражения кожи ладоней и подошв стоп
Синдром Вискотта-Олдрича	Заболевание поражает кожу лица, волосистую часть головы, сгибательные поверхности и развивается в течение первых месяцев жизни. Иногда возникает эксфолиативный дерматит	Преимущественно развивается у мальчиков, проявляется атопической триадой; из-за тромбоцитопении могут наблюдаться кровотечения; часто бывают рецидивирующие синусно-легочные инфекции
Красная волчанка	Для детей характерна подострая красная волчанка кожи; преимущественно поражает лицо (особенно кожу вокруг орбит глаз) и волосистую часть головы. У взрослых острая красная волчанка кожи проявляется покраснением кожи лица в виде бабочки; билатеральное расположение этой эритемы может напоминать СД	Подострая волчанка проявляется кольцевыми эритематозными очагами. Также характерна светочувствительность, врожденная блокада сердца с или без кардиомиопатии, поражение гепатобилиарного тракта, тромбоцитопения. Покраснение в виде бабочки иногда локализуется на носогубных складках и взаимосвязано с воздействием света. Поражения кожи обычно сочетаются с клиническими проявлениями системной красной волчанки
Дерматомиозит	Легкая эритема и шелушение в задней части волосистой кожи головы	Пойкилодермия с сильным зудом и выпадением волос. Также имеются другие кожные проявления (например четко ограниченные папулы на локтях и коленях и изменение кожи ногтевых валиков). Всегда выявляются клинические и лабораторные признаки воспалительной миопатии проксимальных разгибателей



Таблица 3. Топические препараты для лечения СД¹

Препарат	Лекарственная форма	Применение	Побочные эффекты	Комментарии
Противогрибковые средства				
Кетоконазол	2% шампунь, пена, гель или крем ²	Волосистая часть головы: обрабатывать 2 раза в неделю, затем ежедневно для поддержания эффекта. Другие участки: от 2 раз в сутки до 2 раз в неделю, затем ежедневно для поддержания эффекта	В результате раздражающего действия у < 1% пациентов возникает контактный дерматит, примерно у 3% – зуд и жжение. Препарат относится к категории безопасности С при беременности	Общедоступен. В поддержку эффективности кетоконазола в лечении поражений волосистой части головы в отличие от других участков поражения данных больше. Некоторые формы лекарства (пена) весьма дорогостоящие
Бифоназол	1% шампунь или крем	Волосистая часть головы: 3 раза в неделю, до исчезновения поражений. Другие области: ежедневно до исчезновения поражений	Примерно у 10% пациентов возникают местные реакции раздражения	Недоступен в продаже в США. Недостаточная доказательная база в пользу его применения
Циклопироксоламин (циклопирокс)	1% или 5% шампунь или крем	Волосистая часть головы: 3 раза в неделю, до исчезновения поражений, затем еженедельно или каждые 2 нед для поддержания эффекта. Другие области: 2 раза в сутки, до исчезновения поражений, затем ежедневно для поддержания эффекта	В результате раздражения у < 1% пациентов возникает контактный дерматит, примерно у 2% – зуд и жжение; изредка бывают случаи аллергического контактного дерматита. Препарат относится к категории безопасности В при беременности	Общедоступен. Изучена эффективность краткосрочных режимов лечения поражений лица и волосистой части головы. По стоимости дороже кетоконазола
Кортикостероиды				
Гидрокортизон	1% крем	Участки поражения, кроме волосистой части головы: 1 или 2 раза в сутки	При длительном применении могут развиваться атрофия кожи, чрезмерный рост волос и системные эффекты при интенсивном применении. Препарат группы С для беременных	Общедоступен. Недостаточная доказательная база в пользу его эффективности
Бетаметазона дипропионат	0,05% лосьон	Волосистая часть кожи головы и другие участки: 1 или 2 раза в сутки	–//–	Общедоступен. Недостаточная доказательная база в пользу его применения. Сильнодействующий местный кортикостероид, поэтому его не следует наносить на лицо
Клобетазола 17-бутират	0,05% крем	Участки поражения, кроме волосистой части головы: 1 или 2 раза в сутки	–//–	–//–
Клобетазола дипропионат	0,05% шампунь	Волосистая часть кожи головы: 2 раза в неделю наносить не более чем на 10 мин, затем смыть	–//–	Недостаточная доказательная база в пользу его применения. Один из наиболее дорогостоящих препаратов
Дезонид	0,05% лосьон	Волосистая часть кожи головы и другие участки: 2 раза в сутки	–//–	Общедоступен. Недостаточная доказательная база в пользу его применения



Препарат	Лекарственная форма	Применение	Побочные эффекты	Комментарии
Соли лития				
Сукцинат лития + сульфат цинка	Мазь, содержащая 8% сукцинат лития и 0,05% сульфат цинка	Участки поражения, кроме волосяной части кожи головы: 2 раза в сутки	Местные реакции раздражения возникают приблизительно у 7% пациентов	Недоступен в США. Эффективность препарата изучена у пациентов, получающих терапию ≤ 8 нед. Действие препарата изучали в небольших исследованиях ВИЧ-инфицированных больных
Глюконат лития	8% гель	—/—	Местные реакции раздражения развиваются у ≤ 7% пациентов	Недоступен в США. Эффективность препарата изучена у пациентов, длительность терапии которых составила ≤ 8 нед
Ингибиторы кальциневрина				
Пимекролим	1% крем	—/—	Высокая частота местных реакций по сравнению с плацебо (26 против 12%); при длительном применении возможен риск развития рака кожи. Относится к категории C для беременных	Эффективность препарата при тяжелых поражениях кожи лица была доказана немногочисленными исследованиями. Имеет преимущество по сравнению с кортикостероидами – не вызывает атрофии при длительном применении
Смешанные препараты				
Сульфид селена	2,5% шампунь ³	Волосистая часть кожи головы: 2 раза в неделю	Местное раздражающее действие возникает у 3% пациентов; известны случаи осветления и обесцвечивания волос. Препарат группы C для беременных	Общедоступен. Недостаточная доказательная база в пользу его применения. Менее дорогостоящий по сравнению с другими препаратами данной группы
Цинка пиритион	1% шампунь	—/—	Местное раздражающее действие развивается у 3% пациентов	Малая доказательная база в пользу его применения

¹ Шампуни, пены, лосьоны лучше подходят для лечения волосистой части кожи головы; кремы, гели и мази – для туловища.

² Кетоконазол также выпускается 1-процентный; но только 2-процентный оказался эффективным в рандомизированных исследованиях.

³ Сульфид селена также выпускается 1-процентный; но только лечение 2,5-процентной формой оказалось эффективным в рандомизированных исследованиях.

Проведено как минимум десять рандомизированных исследований по изучению эффективности кетоконазола (в некоторых из них препарат применяли для лечения поражений волосистой части головы, в других – различных участков тела). В наибольшем двойном слепом исследовании, включавшем 1162 больных СД разной локализации с различной степенью тяжести (от легкой до тяжелой), выявлено, что четырехнедельное лечение кетоконазолом в форме пены было эффективно у 56% пациентов (применялся 2 раза в сутки), в то время как в группе плацебо лечение было результативно у 42% лиц ($p < 0,001$). Похожие результаты были получены в исследовании, где сравнивали кетоконазол в форме крема с плацебо [22]. В исследовании, включившем 459 пациентов с СД разной

локализации и различной тяжести (от легкой до тяжелой), в котором сравнивали 2-% кетоконазол в форме геля, принимаемый раз в день, с плацебо, было выявлено, что на 28-й день лечения кожа стала почти или полностью чистой у 25% больных группы кетоконазола и у 14% лиц группы плацебо ($p = 0,001$) [30].

Интермиттирующее (с интервалами) применение кетоконазола может поддерживать СД в состоянии ремиссии. 312 пациентов с вылеченным СД волосистой части головы в результате применения 2% шампуня кетоконазола 2 раза в неделю впоследствии были включены в 6-месячное плацебо-контролируемое исследование по профилактическому лечению СД. В результате такой терапии рецидив заболевания



наблюдался у 47% пациентов, получавших плацебо, у 31% — использовавших кетоконазол в форме шампуня 1 раз в неделю, и у 19% — еженедельно применявших активное лечение [23].

Бифоназол также был эффективным в лечении СД. В ходе рандомизированного исследования, в которое вошли 100 участников, выявлено, что в течение 4-недельного применения 1% крема бифоназола раз в день почти полностью очистилась кожа у 43% пациентов по сравнению с 23% больных, принимавших плацебо [24]. Бифоназол в форме шампуня, применяемый 3 раза в неделю, также был более эффективен при СД волосистой части головы по сравнению с плацебо [31].

Рандомизированным исследованием (949 участников с СД волосистой части головы), в котором сравнивали циклопироксоламин (шампунь), применяемый 1 или 2 раза в неделю, с плацебо, установлено, что 4-недельная активная терапия препаратом была эффективна у 45% больных в режиме 1 раз в неделю и у 58% в режиме 2 раза в неделю по сравнению с группой плацебо, эффективность лечения в которой составила 32% ($p < 0,001$ для обоих режимов). 428 пациентов, у которых лечение было эффективным, в дальнейшем были рандомизированы на 4-недельный профилактический прием циклопироксоламина 1 раз в неделю, на группу приема препарата каждые 2 нед и на прием плацебо. Эффективность такой терапии составила соответственно 15; 22 и 35% [25].

Данных, которые позволили бы сравнить различные противогрибковые средства, недостаточно. В исследовании неудовлетворительного качества, включавшего 303 пациента с СД лица, применение циклопироксоламина в форме крема 2 раза в сутки в течение 28 дней, а затем 1 раз в сутки в течение последующих 28 дней показало существенно более высокую эффективность терапии по сравнению с использованием кетоконазола в форме геля 2 раза в сутки в течение 28 дней, а затем 1 раз в неделю (соответственно 57 против 44% на 56-й день лечения; $p = 0,03$). Однако эти результаты сложно интерпретировать из-за того, что кетоконазол применялся реже, чем циклопироксоламин [32]. Местная переносимость, так же как и полная приемлемость, были лучше у циклопироксоламина, чем у кетоконазола [26]. Не отмечено побочных эффектов от применения топических противогрибковых средств, хотя имелись данные о редких случаях появления контактной чувствительности при их длительном использовании [33].

Топические кортикостероиды

В ряде рандомизированных исследований (наибольшее из них включало 72 пациента) сравнивали короткодействующие топические кортикостероиды (гидрокортизон, бетаметазона дипропионат, клобетазола 17-бутират и клобетазола дипропионат) с местными противомикробными средствами и не выявили принципиальной разницы [34, 35]. В одном рандомизированном

плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что 0,05 % лосьон дезонида был эффективнее, чем плацебо, у 81 больного с поражениями лица, обусловленными атопическим дерматитом или СД, но уровень ответа среди пациентов, имеющих только СД, отдельно не исследован [36]. Существует единое мнение, что топические кортикостероиды следует применять кратковременно, преимущественно при эритеме и зуде. Данных относительно того, какие средства эффективнее (комбинация топических кортикостероидов или топических противогрибковых) по сравнению с монотерапией препаратами этих групп, не существует. При длительном использовании кортикостероидов развивается атрофия кожи и гипертрихоз.

Препараты сульфида селена

В рандомизированном исследовании, включавшем 246 пациентов с перхотью, сравнивали эффективность 2,5% шампуня сульфида селена, 2% шампуня кетоконазола и плацебо. Все препараты применялись 2 раза в неделю. На 4-й неделе терапии уменьшение перхоти наблюдалось у 67% пациентов, применявших сульфид селена, у 73% лиц группы кетоконазола и у 44% больных группы плацебо [29]. При этом при использовании сульфида селена чаще наблюдались зуд и жжение, чем при применении кетоконазола. Данные исследований, посвященных лечению сульфидом селена других очагов, помимо волосистой части головы, отсутствуют.

Топические препараты солей лития

Препараты солей лития для местного применения — лития сукцинат и лития глюконат — альтернативные средства для лечения обусловленных СД поражений кожи, кроме волосистой части головы. Механизм их действия до конца не установлен. В перекрестном плацебо-контролируемом исследовании установлено, что при использовании мази лития сукцината 2 раза в сутки в течение 4 нед (между которыми был 2-недельный период мытья головы) существенно уменьшались эритема, шелушение и объем поражения [37]. В небольшом рандомизированном исследовании (12 пациентов) сукцинат лития был более эффективен в сравнении с плацебо при лечении СД у ВИЧ-инфицированных [38]. Применение лития глюконата дважды в день показало лучшую эффективность, чем плацебо в 8-недельном исследовании 129 пациентов с СД лица [27]; также это лечение было более результативным, чем использование 2% кетоконазола в 8-недельном исследовании неудовлетворительного качества, включавшего 288 больных с СД лица. Проведенный в дальнейшем анализ свидетельствует, что полная ремиссия заболевания наблюдалась у 52% лиц, применявших лития глюконат, и у 30% больных, использовавших кетоконазол; при этом последний наносили только дважды в неделю [39]. При местной терапии препаратами солей лития наиболее распространенным неблагоприятным эффектом лечения является раздражение кожи.



Топические препараты ингибиторов кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина препятствуют активации Т-лимфоцитов путем снижения активности Т-хелперов 1-го и 2-го типов. В рандомизированном исследовании, в которое вошли 96 пациентов с различной тяжестью СД, выявлено, что базисная 4-недельная терапия зон поражения 1% пимекролимом, наносимым 2 раза в сутки, была существенно эффективнее по сравнению с плацебо. Однако это было оценено по протоколам лечения, а не в ходе терапии [28]. В двух небольших рандомизированных исследованиях не выявили существенных различий между пимекролимом и топическими кортикостероидами, однако эти исследования недостаточно статистически достоверны [40, 41].

Другие виды местной терапии

Недостаточно данных в поддержку целесообразности местного применения цинка пиритиона. В одном исследовании 4-недельное использование 1% пиритиона цинка было менее эффективно по сравнению с 2% кетоконазолом (оба препарата применялись в виде шампуня 2 раза в неделю) в отношении уменьшения выраженности перхоти – 67 против 73% соответственно ($p < 0,02$) [42]. Также недостаточно данных об эффективности геля метронидазола – в крупном исследовании не выявили существенных отличий в результативности между препаратом и плацебо [43]. Иногда при СД рекомендуется применение шампуня угольного дегтя, однако данных в поддержку целесообразности такого лечения недостаточно. В одном рандомизированном испытании сравнивали использование 4% шампуня угольного дегтя с плацебо, в результате чего установлено, что препарат более эффективен в устранении перхоти [44].

Во многих исследованиях различных групп препаратов отмечен высокий уровень ответа пациентов на терапию только одним плацебо. Однако неизвестно, была ли эта эффективность обусловлена только эффектом плацебо или же смягчающим действием средств, используемых в качестве плацебо [22, 28].

Фототерапия

Фототерапия ультрафиолетовыми лучами типа В иногда применяется в качестве альтернативного лечения СД при больших площадях поражения и/или при упорном течении и неподдающемся лечению заболеванию. Однако рандомизированные

исследования, в которых бы изучали этот способ лечения СД, не проводились. При длительном применении фототерапии могут наблюдаться жжение и зуд. Кроме того, такое лечение повышает риск развития рака кожи.

Системная противогрибковая терапия

Информации об эффективности системной противогрибковой терапии при СД недостаточно. В рандомизированном исследовании, включавшем 63 пациента с разной степенью тяжести СД, прием флуконазола в дозе 300 мг/нед через 2 нед лечения не был эффективнее, чем плацебо [47]. Еще в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (174 пациента) пероральный прием тербинафена в дозе 250 мг/сут в течение 4 нед не превышал эффективности плацебо у пациентов, у которых были поражены открытые участки кожи (например лицо). В то же время у больных с очагами поражения, которые не локализовались в уязвимых местах (волосистая часть кожи головы, грудина, межлопаточная область) препарат был более эффективен [48]. Однако заключение об эффективности системной противогрибковой терапии на основании анализа этих подгрупп представляется сомнительным.

Следует отметить, что при планировании лечения таких хронических заболеваний, как СД, необходимо тщательно проанализировать профиль безопасности системных противогрибковых препаратов.

Рекомендации

Пациентов следует обучить методике проведения повторных курсов терапии СД. При этом они должны понять, что лечение не всегда может полностью очистить кожу. Выбор препарата для лечения СД необходимо проводить с учетом его стоимости и предпочтений пациента относительно лекарственной формы.

Руководство, основанное на данных доказательной медицины, разработанное Finnish Medical Society Duodecim (Финляндия) и пересмотренное в апреле 2007 г., доступно на сайте National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>). Рекомендации, представленные в данной статье, базируются на указанном руководстве.

Список литературы находится в редакции



Конизация шейки матки и исходы последующей беременности

Только незначительное количество из всех случаев диагностированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) в дальнейшем прогрессирует в инвазивный рак шейки матки (ШМ). Однако прогнозировать течение предракового процесса практически невозможно. В связи с этим при выявлении ЦИН стандартно проводится хирургическое лечение – конизация ШМ (КШМ).

В последние годы наблюдается увеличение численности пациенток, планирующих реализацию репродуктивной функции после перенесенной КШМ. Обоснованно встает вопрос о возможной взаимосвязи перенесенного хирургического лечения с последующим развитием осложнений беременности.

Норвежские ученые провели когортное исследование с целью оценки влияния перенесенной КШМ на гестационный возраст (ГВ) плода и массу тела при рождении (МТР) при последующей беременности, а также оценки значения других вероятных факторов риска.

Методы и ход исследования

Были сопоставлены сведения из двух медицинских регистров: злокачественных опухолей и родового регистра.

В регистре злокачественных опухолей с 1953 г. осуществляется регистрация сведений о всех случаях заболеваний, в том числе и ЦИН, с указанием стадии. В период с 1953 по 1979 г. и с 1986 г. в качестве метода хирургического лечения ЦИН выполнялась КШМ. С 1980 по 1985 г. регистрировали только результат гистологического исследования удаленного материала.

В основную группу были включены пациентки, возраст которых на момент выполнения КШМ не достигал 45 лет.

В 1967 г. был создан родовой регистр, в который заносятся сведения о всех родах и о случаях мертворождений после достижения срока беременности полных 16 нед. ГВ определяли на основании данных родового регистра. Сведения о ГВ отсутствовали в отношении 5,3% пациенток, а данные о МТР были представлены полностью. ГВ < 24 нед или МТР < 500 г расценивались как поздний выкидыш. МТР в пределах 500-2499 г или ГВ 24-36 нед рассматривались как преждевременные роды.

Пациентки оценивались с позиции выполнения КШМ до или после родоразрешения и составляли две группы сравнения. В одну из них вошли женщины, которым не проводили хирургическое лечение ШМ, во вторую – пациентки, которым после родоразрешения была выполнена КШМ.

Результаты

В период с 1967 по 2003 г. в популяции зарегистрировано 15 108 (0,7%) родов у пациенток, которым ранее была выполнена КШМ. У 57 136 (2,6%) женщин КШМ была проведена после родов. Роды после КШМ чаще регистрировали среди пациенток старше 34 лет (23,5%); КШМ после родов выполнена у 4,2% женщин этого возраста. Также в основной группе преобладали женщины, имеющие в анамнезе 2 или ≥ 3 родов (соответственно 37,7 и 34,5%).

Показатель преждевременных родов среди лиц, которым была выполнена КШМ, соответствовал 17,2%. В группе пациенток с КШМ после родов частота последующих преждевременных родов составила 6,7%, а в группе сравнения – 6,2%.

Среди беременных, ранее перенесших КШМ, зарегистрировано снижение риска преждевременных родов по мере увеличения ГВ (относительный риск [ОР] при ГВ 24-27 нед составил 4,4; при ГВ 28-32 нед – 3,4; при ГВ 33-36 нед – 2,5). Аналогичная зависимость зарегистрирована и в отношении МТР. Повышение риска также отмечено при позднем выкидыше (ОР 4). Поправки на возраст матери и паритет практически не оказывали влияния на полученные результаты.

В группе пациенток, которым КШМ была выполнена после родов, и среди женщин, которым не проводили хирургическое лечение, кривые распределения по ГВ были однотипными, с некоторым преобладанием более низкого ГВ в первой группе. Кривые распределения по МТР характеризовались более выраженными различиями. Представляет интерес факт, что при сравнении групп пациенток с КШМ до и после родов в первой группе риск преждевременных родов был также выше (например для ГВ 24-27 нед – ОР 3).

В течение исследуемого временного периода отмечено снижение риска преждевременных родов у пациенток, которым выполнялась КШМ, особенно при ГВ до 28 нед.

Частота преждевременных родов существенно не различалась среди пролеченных по поводу ЦИН пациенток в возрастной группе до 25 лет и более старшего возраста.

Популяционный процентный риск преждевременных родов, сопряженный с КШМ, составил для ГВ < 28, < 33 и < 37 нед соответственно 2; 1,7 и 1,2%.

Выводы

КШМ оказывает неблагоприятное влияние на течение последующей беременности – повышает риск преждевременных родов, в частности при очень низком ГВ, что, в свою очередь, имеет огромное клиническое значение.

Установленная тенденция к снижению риска преждевременных родов за исследуемый временной период, по мнению авторов, связана с совершенствованием методики КШМ. На основании этого наблюдения исследователи пришли к выводу, что преждевременные роды в большей степени зависят непосредственно от методики удаления пораженной ткани ШМ.

Авторы считают, что необходимо тщательное наблюдение за течением беременности у пациенток, ранее перенесших КШМ, при этом женщине следует предоставить полную информацию о возможных рисках позднего выкидыша и преждевременных родов. Об указанных осложнениях также следует помнить при выборе тактики ведения пациенток с ЦИН в молодом возрасте.

Albrechtsen S. et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. BMJ. 2008; 337; a1343

**Задача № 1**

Женщина 54 лет обратилась к дерматологу с жалобами на чувство болезненности, жжение в области папилломатозного невуса. Объективно: на коже спины определяется плотное припухлое образование с выраженной синюшно-черной пигментацией, воспалительным ободком по периферии. Со слов больной невус неоднократно подвергался травматизации. Какое заболевание следует заподозрить?

1. Меланому.
2. Базалиому.
3. Эпителиому.
4. Нейрофибробластому.
5. Болезнь Бовена.

**Задача № 2**

В гинекологическое отделение поступила больная с температурой тела 39 °С, жалобами на боль внизу живота, рвоту, понос; психически возбуждена. Четыре дня назад ей был сделан криминальный аборт. АД 80/60 мм рт. ст., дыхание затрудненное. Живот напряженный, определяется положительный симптом Щеткина-Блюмберга. Матка увеличена до 9 нед беременности, ограничено подвижная, безболезненная. При осмотре выявлены кровянисто-гнойные выделения из влагалища. Каков диагноз?

1. Перфорация матки.
2. Пельвиоперитонит.
3. Инфекционно-токсический шок.
4. Острый аппендицит.
5. Острый аднексит.

**Задача № 3**

Новорожденному проводят комплекс мероприятий первичной реанимации. Несмотря на вентиляцию легких 100% кислородом и закрытый массаж сердца, частота сердечных сокращений не превышает 80 уд/мин. Какой препарат следует назначить при непрерывной брадикардии у новорожденного в родовом зале?

1. Адреналин.
2. Мезатон.
3. Кофеин.
4. Бемеград.
5. Бензогексоний.

**Задача № 4**

В стационар поступила больная с декомпенсацией сахарного диабета. Жалуется на слабость, жажду. Объективно: кожа сухая, тургор снижен, язык сухой. Уровень глюкозы в крови 28,2 ммоль/л. Какие инфузионные растворы необходимо использовать для коррекции гипертонической дегидратации?

1. 5% раствор глюкозы.
2. 10% раствор натрия хлорида.
3. 0,9% раствор натрия хлорида.
4. 0,45% раствор натрия хлорида.
5. Реополиглюкин.

**Задача № 5**

Беременная З., 29 лет, поступила в приемное отделение с жалобами на боль в эпигастрии, тошноту, рвоту, мерцание «мушек» перед глазами. АД на обеих руках 170/100 мм рт. ст. Наличие генерализованных отеков. Ваш диагноз?

1. Преэклампсия средней степени тяжести.
2. Преэклампсия тяжелой степени.
3. Эклампсия.
4. Отслоение сетчатки глаза.
5. Угроза кровоизлияния в головной мозг.

**Задача № 6**

У женщины 32 лет во время профосмотра выявлен узел в правой доле щитовидной железы. Жалобы отсутствуют. Со стороны внутренних органов отклонений от нормы нет. В правой доле щитовидной железы пальпируется подвижный узел до 25 мм в диаметре, плотный, безболезненный. Шейные лимфатические узлы не увеличены. Какое исследование наиболее информативно для уточнения диагноза?

1. УЗИ.
2. КТ.
3. Тонкоигольная пункционная биопсия.
4. Сцинтиграфия.
5. Термография.

**Ответы**

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

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

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 и за внимание к нашему изданию.

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж, г. Киев, 04123 или по e-mail: health-zu@mail.ru; mazz@health-ua.com (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя

Ф.И.О. Возраст

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Специальность Должность, ученая степень

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ?

2. Назовите три лучших материала номера:

.....

.....

3. Какие разделы в нашем журнале вам наиболее интересны?

Кардиология

Терапия

Эндокринология

Междисциплинарные проблемы

Антибиотикотерапия

Стандарты лечения

Неонатология

Гинекология

Репродуктология

Акушерство

Сексология

Дерматовенерология

Маммология

Психиатрия

Юридическая консультация

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.: e-mail:

Согласны ли вы подписаться на рассылку анонсов мероприятий и выходов журнала? да нет



Інформація про передплату журналу «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Шановні читачі! Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві України за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Зацікавить терапевтів, неонатологів, акушерів-гінекологів, дерматовенерологів, ендокринологів, кардіологів, психіатрів

Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 10 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

на півріччя – 125 грн

Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки»

ЄДРПОУ 32775808

МФО 322153 філія «Залізничне відділення Промінвестбанку в м. Києві» р/р 26000301362820

01034, м. Київ, вул. Ярославів Вал, 21-П

Відділ передплати: тел./факс: 391-54-76

E-mail: podpiska@health-ua.com