



# Редакционная коллегия

## 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  
Arefieva@id-zu.com

## Ответственный секретарь

Алла Яворская

## Медицинский редактор

Леся Коломиец

## Литературные редакторы

Алла Яворская  
Виктория Лаворик

## Дизайн/верстка

Андрей Антонов

## Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

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

Регистрационное свидетельство  
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 16.12.09  
Заказ № 16/12  
Печать — ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим».  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,  
не разделяя точки зрения авторов.  
За достоверность фактов, цитат, имен,  
географических названий и иных сведений  
отвечают авторы. Статьи с пометкой \*\*\*  
публикуются на правах рекламы.  
Ответственность за содержание рекламных  
материалов несет рекламодатель.  
Перепечатка материалов допускается только  
с разрешения редакции.  
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

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

© Иванченко И.Д., 2006.

## Бигер Давид

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

## Воробьева Людмила Ивановна

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

## Гнатко Елена Петровна

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

## Гомель Виктор

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

## Давыдова Юлия Владимировна

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

## Дубоссарская Зинаида Михайловна

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

## Ефименко Анатолий Фёдорович

к.м.н., руководитель Центра женского здоровья Универсальной клиники «Обериг»

## Жабченко Ирина Анатольевна

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

## Жилка Надежда Яковлевна

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

## Калюжная 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

## Мегведь 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

## Смолянко Иван Иванович

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

## Татарчук Татьяна Феофановна

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

## Фернандес Эрвэ

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

## Шулько Елизавета Евгеньевна

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

# Содержание



## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- Венозная тромбоземболическая болезнь и беременность  
Paul E. Marik, Lauren A. Plante ..... 11
- Профилактика остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе  
Национальный институт здоровья и клинического совершенства,  
Великобритания ..... 51

## АКУШЕРСТВО

- Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности  
у беременных с ранним токсикозом  
И.В. Игнатко, Г.Г. Гониянц ..... 17
- Оптимизация родоразрешения с помощью геля Дианатал®  
Ю.В. Давыдова ..... 28

## ГИНЕКОЛОГИЯ

- Медицинские аспекты применения метода экстренной контрацепции  
Ю.Н. Мельник ..... 32
- Рекомендации по антибиотикопрофилактике в гинекологии  
Американский колледж акушеров и гинекологов ..... 36
- Применение препарата Линдинет 30 в реабилитационной терапии  
больных с ВЗОМТ  
Г.Д. Коньков, И.Ю. Полищук ..... 42

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Многоликие гиперандрогении и основа благополучного материнства  
О.П. Танько, М.В. Самойлова, Г.В. Мальцев и др. .... 5

## ДЕРМАТОЛОГИЯ

- Антибиотики в лечении угревой болезни  
Л.Д. Калужная ..... 54

## МАММОЛОГИЯ

- Вагітність та фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз  
І.А. Жабченко ..... 24

## СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Руководство по лечению трихомониаза  
Ассоциация сексуального здоровья и ВИЧ Великобритании ..... 39
- Липидомодифицирующая терапия  
Национальный институт здоровья и клинического совершенства,  
Великобритания ..... 46

## КОНФЕРЕНЦИИ

- Новое лицо гинекологической хирургии. Памяти А.Ф. Ефименко ..... 63

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Розродження при доношеній черевній вагітності  
М.М. Токарчук, О.С. Карголь, М.Г. Герук та ін. .... 58
- Церебральный токсоплазмоз у молодой женщины без ВИЧ-инфекции  
или иного иммунодефицита  
А.Г. Набатова; С.М. Панкратов, М.С. Набатов ..... 64

## ДАЙДЖЕСТ

- Связь между задержкой внутриутробного развития новорожденных  
с экстремально низкой массой тела и заболеваниями легких ..... 38
- Перспективы профилактики врожденной цитомегаловирусной инфекции .... 61

## СПРАШИВАЛИ — ОТВЕЧАЕМ

- Доктор Хаус советует ..... 60

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

- Анонс ..... 69

## ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

- С.А. Кубанский ..... 66

# Медицинские журналы для врача-практика

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



Нейро News:  
психоневрология  
и нейропсихиатрия  
**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://mzg.com.ua>



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



# Многоликие гиперандрогении и основа благополучного материнства

О.П. Танько, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2

М.В. Самойлова, Г.В. Мальцев, Е.В. Благовещенский

Харьковский национальный медицинский университет

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

**С**интез андрогенов в женском организме имеет генетическую обусловленность и детерминирован экспрессией гена P450c17, которая является зависимой от концентрации тропных гормонов: лютеинизирующего гормона (ЛГ) в яичниках и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в надпочечниках [1, 4, 7].

Наличие в организме женщины определенного количества мужских половых гормонов – андрогенов (тестостерона, андростендиона) – является биологической необходимостью. Андрогены выступают основой для синтеза в яичниках, жировой и нервной тканях женских половых гормонов (эстрогенов), стимулируют эритропоэз, анаболизм белков, секрецию кожного жира, рост волос на определенных поверхностях тела, активируют либидо. Однако гиперандрогении, обусловленные повышением уровня мужских половых гормонов в женском организме, приводят к тяжелым последствиям: нарушениям овариально-

менструального цикла, бесплодию, изменениям углеводного и липидного обмена, росту волос на лице и теле по мужскому типу, появлению акне на коже, выпадению волос на голове (алопеции), снижению тембра голоса (барифонии), повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований органов малого таза [2, 8].

В настоящее время отмечено повышение уровня гиперандрогенных состояний, которые согласно первоисточникам встречаются у 10-20% женщин [1, 3].

Гиперандрогения может быть истинная (изменение уровня андрогенов крови доказано клинико-лабораторными исследованиями или повышена чувствительность тканей-мишеней к андрогенам) (рис. 1), а также транспортная, рецепторная, ятрогенная, гиперандрогения при системных заболеваниях и патологии гипоталамо-гипофизарной системы [5, 8].



Рис. 1. Формы гиперандрогении



**Истинная** гиперандрогения может быть овариального и надпочечникового происхождения. К функциональным надпочечниковым гиперандрогениям относятся неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников – дефект 21-гидроксилазы и системные заболевания, при которых происходит стимуляция сетчатой зоны коры надпочечников (АКТГ-эктопированные опухоли, болезнь Иценко-Кушинга, гиперпролактинемия, акромегалия). К андрогенпродуцирующим опухолям относятся андростеромы, кортикоандростеромы, морфогенез которых связан с текальными и стромальными элементами яичников или клетками сетчатой зоны коры надпочечников. Лабораторная диагностика гиперандрогении надпочечникового генеза основывается на определении повышенной продукции андрогенов надпочечниками (дигидроэпиандростерон-сульфата, 17-гидроксипрогестерона) в сочетании со снижением продукции глюкокортикоидов (кортизола), снижением или возрастанием продукции минералокортикоидов.

**Яичниковая** форма гиперандрогении вызывает синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и стромальным текоматозом яичников. Согласно международным рекомендациям Rotterdam Consensus on Diagnostic Criteria for PCOS (2003), критериями для установления диагноза СПКЯ считаются следующие: двустороннее увеличение объема яичников  $> 10 \text{ см}^3$ , наличие более 12 фолликулов в яичниках диаметром 6-9 мм, повышение уровня общего и свободного тестостерона, увеличение соотношения ЛГ/фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)  $> 2$  [6, 7].

**Транспортная** форма. Тестостерон относительно нерастворим в воде и транспортируется кровью в

связанном с белками виде. Только 3% тестостерона находится в плазме крови в свободном виде, однако именно этот свободный тестостерон и определяет клинические проявления гиперандрогении, остальные 60% – связаны с альбумином и другими белками, а 30% – с синтезирующимся в печени особым пептидом – секс-стероид-связывающим глобулином (СССГ). Под действием эстрогенов концентрация СССРГ в плазме повышается в 5-10 раз. Тиреоидные гормоны также повышают уровень СССРГ, а гиперинсулинемия, избыток глюкокортикоидов, введение прогестинов способствуют его снижению.

**Рецепторная** форма. Реализация эффекта стероидных гормонов и тестостерона основывается на взаимодействии с внутриклеточными цитоплазматическими рецепторами в тканях-мишенях и дальнейшей транслокации гормон-рецепторного комплекса в ядро с последующей регуляцией процессов синтеза белка. Если при установлении диагноза гиперандрогении наблюдаются нормальный уровень основных андрогенов плазмы крови и неизменная связывающая способность СССРГ, можно предположить наличие рецепторной формы гиперандрогении.

**Ятрогенная** форма гиперандрогении может быть обусловлена приемом медицинских препаратов, обладающих андрогенными свойствами, – анаболических стероидов, «чистых» андрогенов, некоторых допинговых препаратов, гестагенов, норэтистеронов, линестренола, антигонадотропинов (даназола). К трихогенам (веществам, усиливающим рост волос) относятся изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, глюкокортикоиды, транквилизаторы и некоторые седативные средства, противосудорожные препараты (финлепсин), циклоспорины, интерферон.

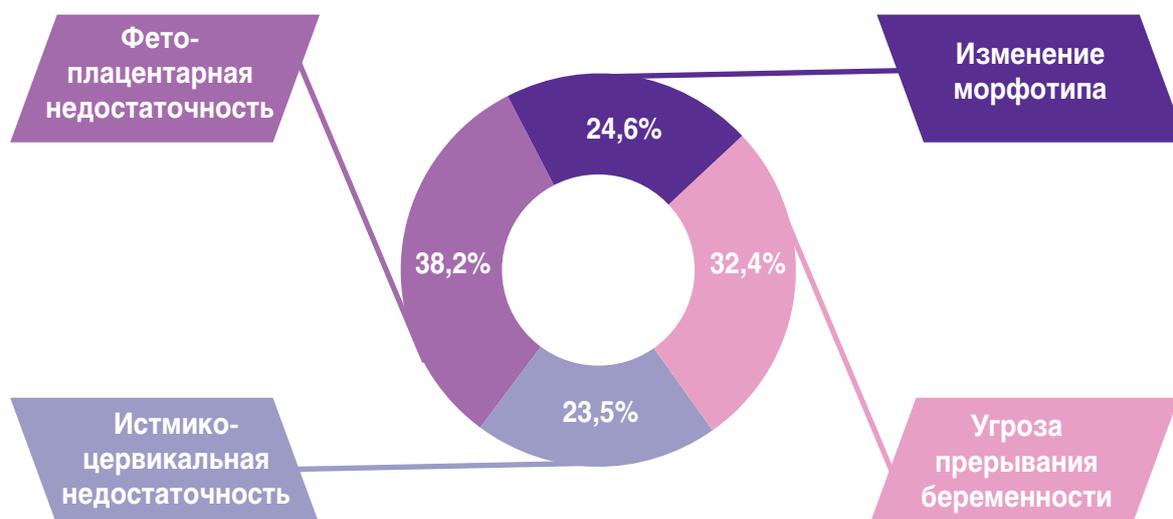


Рис. 2. Влияние гиперандрогении на течение беременности и перинатальные показатели



Следует отметить, что гиперандрогения может развиваться как при патологии гипоталамо-гипофизарной системы (болезнь Иценко-Кушинга, акромегалия, гиперпролактинемия), так и при некоторых системных заболеваниях (нервная анорексия, шизофрения, ожирение, сахарный диабет 2-го типа).

Проявлениями гиперандрогении могут быть изолированные клинические симптомы, однако чаще мы наблюдаем сочетание признаков в различных комбинациях и степени их выраженности. Акне и себорея представляют собой не только косметические изменения кожи, а прежде всего первые сигналы гормональных нарушений. В многочисленных исследованиях установлено, что гиперандрогении представляют серьезную угрозу для репродуктивного здоровья женщины [1, 4, 7].

В предыдущих испытаниях нами проанализировано влияние гиперандрогенных состояний на течение беременности и перинатальные показатели (рис. 2). При проведении рандомизированных исследований, соответствующих принципам доказательной медицины, установлено влияние гиперандрогенных состояний на формирование морфотипа: у 24,6% женщин межакромиальный размер превышал межтросхантерный, отмечено увеличение расстояния между вертелами бедер, увеличение прямого диаметра входа в таз, уплощение крестцовой впадины, узкая лонная дуга, нарушение обменных процессов в сторону повышения индекса массы тела.

У пациенток с гиперандрогенией наблюдалась высокая частота угрозы прерывания беременности (32,4%). При проведении доплерометрического исследования у каждой третьей женщины выявлены нарушения кровотока в маточных и спиральных артериях с повышением индекса резистентности и пульсационного индекса. Во II триместре беременности у 23,5% пациенток с гиперандрогенией наблюдалось развитие функциональной истмико-цервикальной недостаточности, что требовало тщательного наблюдения и своевременной коррекции. Вторая половина беременности (особенно III триместр) характеризовалась развитием компенсированной и декомпенсированной форм фетоплацентарной недостаточности (ФПН) по данным определения биофизического профиля плода и маркеров ФПН (эстриола, плацентарного лактогена,  $\alpha$ -фетопротеина) у 38,2% беременных.

Все вышеизложенное обусловило необходимость поиска путей коррекции гиперандрогенных состояний для повышения индекса репродуктивного здоровья и улучшения перинатальных показателей.

Цель данного исследования состояла в выяснении возможностей коррекции яичниковой формы гиперандрогении с учетом патогенетической составляющей.

### Методы и материалы исследования

Нами были обследованы 52 женщины в возрасте от 18 до 40 лет с яичниковой формой гиперандрогении. Для исследования были отобраны пациентки согласно Rotterdam Consensus on Diagnostic Criteria for PCOS (2003) с двусторонним увеличением яичников  $> 10 \text{ см}^3$ , наличием более 12 фолликулов в яичниках диаметром 6-9 мм, повышением уровней общего и свободного тестостерона, андростендиона, увеличением соотношения ЛГ/ФСГ.

Для достижения поставленных целей женщины с гиперандрогенией были распределены на две группы. Пациенткам первой группы назначали комбинированный оральный контрацептив (КОК) Жанин (Schering, Германия), содержащий в одной таблетке 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ). Во второй группе лица в возрасте до 20 и после 35 лет с целью обеспечения минимальной гормональной нагрузки получали микродозированный КОК Новинет (Рихтер Гедон, Венгрия), содержащий в одной таблетке 20 мкг ЭЭ и гестаген 3-го поколения – дезогестрел (150 мкг) (рис. 3). Женщины в возрасте 25-30 лет принимали Регулон, содержащий в одной таблетке 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела.

Определение гирсутного числа проводили по шкале Ферримана-Голлвея, диагностировали наличие акне, учитывали состояние менструальной и репродуктивной функций, проводили исследование гормонального профиля пациенток, ультразвуковое сканирование органов малого таза.

Гормональный профиль изучали по определению секреции пептидных (ФСГ, ЛГ, пролактин) и стероидных гормонов: эстрадиола, тестостерона общего, свободного, андростендиона, 17-ОН-прогестерона, дигидротестостерона, дигидроэпандростеронсульфата, кортизола на 5-7-й и 21-23-й дни менструального цикла методом иммунофлюоресценции. Результаты лечения оценивали через 4-6 мес.

### Результаты исследования

Клиническая манифестация гиперандрогении у наблюдавшихся пациенток проявлялась гирсутизмом, нарушением генеративной и менструальной функций (олигоменорея, опсо- и аменорея) (рис. 4). У 62% женщин отмечалось наличие акне, в основном высыпания локализовались на коже щек, висков, лба, носогубных складок, реже —

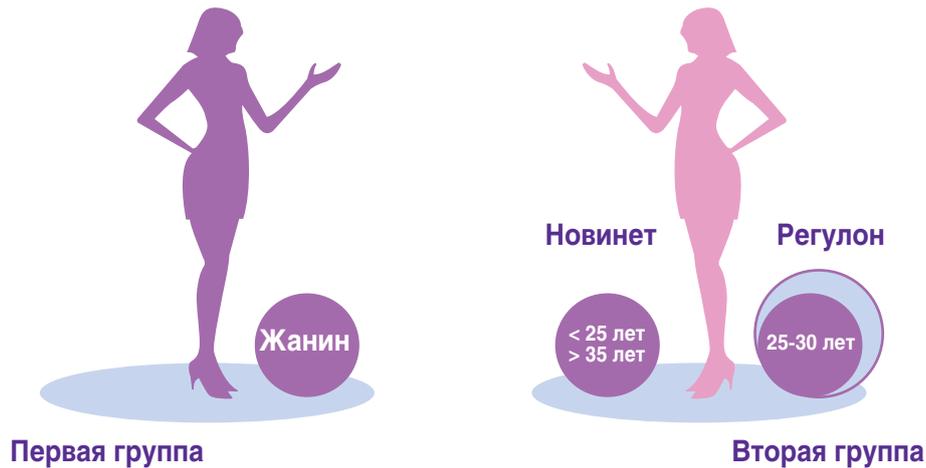


Рис. 3. Назначение КОК женщинам первой и второй групп

на боковой поверхности шеи, спине, груди, плечах. При оценке гирсутизма по шкале Ферримана-Голлвея локализация оволосения в 4, 5, 6 и 8-м участках тела (верхняя половина спины, на плечах) выявлена у 38% лиц, степень гирсутизма при этом составила  $11,18 \pm 1,04$  балла.

Нарушения менструальной функции выявлены у всех пациенток, при этом наиболее часто встречались опсоменорея (42,4% случаев), аменорея (32,7%), менометроррагии (11,5%).

По данным оценки гормонального профиля пептидных гормонов, соотношение ЛГ/ФСГ было достоверно повышено и составило  $2,68 \pm 0,21$  мМЕ/л.

После проведенного лечения у пациенток первой и второй клинических групп отмечалось статистически достоверное снижение гирсутизма ( $9,04 \pm 0,42$  и  $8,82 \pm 0,24$  балла соответственно), наличие акне наблюдалось у 25% пациенток первой и у 26,9% – второй групп (рис. 4).

Эффективность проведенного лечения с целью нормализации менструальной функции составила 84,7% в первой группе и 85,6% – во второй. Величина соотношения ЛГ/ФСГ снизилась до  $0,92 \pm 0,14$  и до  $0,89 \pm 0,07$  мМЕ/л в обеих группах соответственно. Как в первой, так и во второй группе в результате лечения отмечена положительная динамика в содержании гормонов – маркеров гиперандрогении (тестостерона, андростендиона, дигидротестостерона), однако статистически достоверных различий в этих показателях при приеме Жанина и Регулона (Новинета) выявлено не было (рис. 5, 6).

Таким образом, несмотря на выраженный антиандрогенный эффект диеногеста, входящего в состав Жанина, снижение уровня гирсутизма, уменьшение акне, улучшение показателей менструальной функции, стабилизация гормонального фона наблюдались у пациенток как принимавших Жанин, так и использующих Регулон и Новинет, в состав которых входит гестаген дезогестрел.

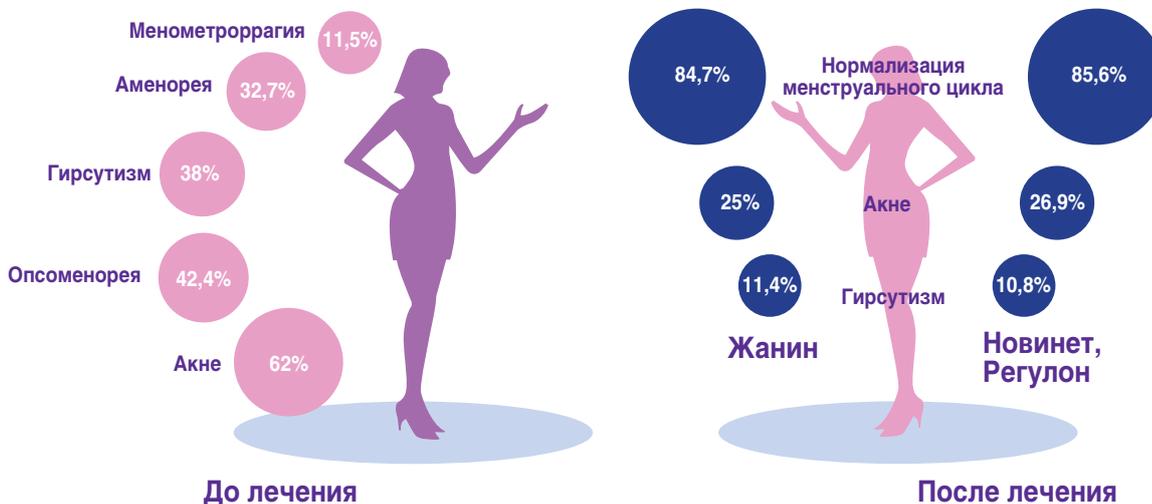


Рис. 4. Клиническая манифестация гиперандрогении до и после лечения

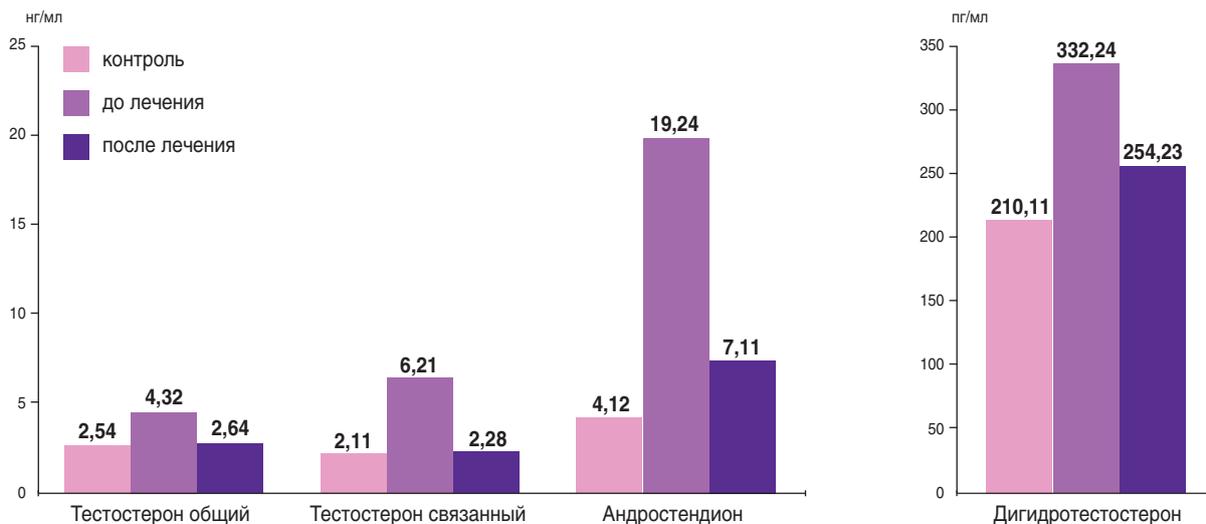


Рис. 5. Динамика гормональных показателей в процессе лечения Жанином

При этом статистически достоверных различий в эффективности этих препаратов (Жанин, Новинет, Регулон) с целью лечения гиперандрогенных состояний нами не выявлено.

Основными регуляторами синтеза андрогенов являются ЛГ, инсулиноподобный фактор роста I и цитохром P450c17. В механизме возникновения яичниковой гиперандрогении ведущую роль играет повышенный уровень ЛГ в результате нарушения цирхорального ритма выделения гонадотропного релизинг-гормона в ядрах клеток медиобазального гипоталамуса. КОК имеют выраженный антиандрогенный эффект за счет следующих механизмов. Под влиянием гормонов снижается секреция ЛГ, вследствие чего синтез андрогенов в яичниках также значительно снижается. При этом под влиянием ЭЭ происходит повышение синтеза СССГ и соответственно снижение

уровня свободного тестостерона в крови. Многие врачи отождествляют антиандрогенное действие прогестинов и антиандрогенные эффекты КОК. Эти понятия не равнозначны. Согласно данным Кокрановского обзора, термины «антиандрогенные свойства прогестинов» и «антиандрогенные свойства КОК» отличаются по клиническому значению. Интрига теста Хершбергера (рис. 7) состоит в том, что лечение гиперандрогенных состояний производится не только прогестинами, указанными в данном тесте. Антиандрогенный эффект КОК связан с сочетанным действием прогестинов и ЭЭ; изолированный антиандрогенный эффект диеногеста, показанный *in vivo* в тесте Хершбергера, не имеет клинического значения.

При этом немаловажным является содержание ЭЭ в КОК. ЭЭ повышает уровень СССГ, совместно с прогестинами снижает уровень ФСГ и ЛГ,

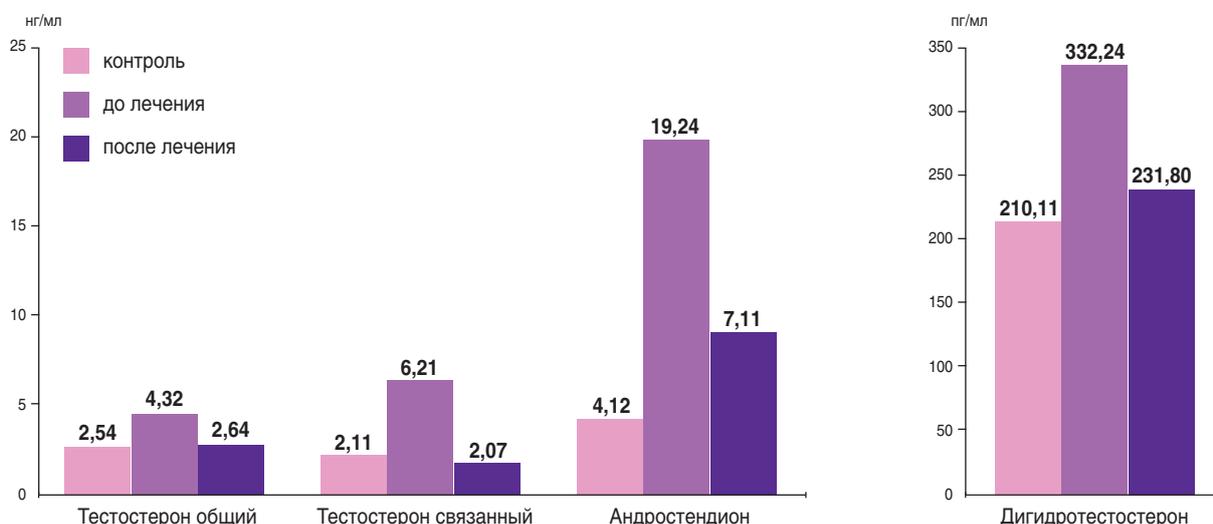


Рис. 6. Динамика гормональных показателей в процессе лечения Регулоном, Новинетом

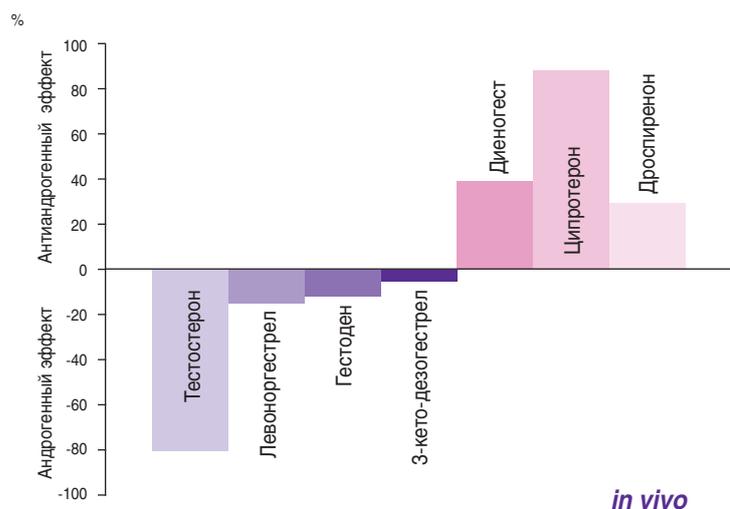


Рис. 7. Интерпретация теста Хершбергера

в результате чего снижается концентрация андрогенов. Остаточная андрогенная активность свойственна в большей степени прогестинам и в меньшей – КОК. Именно поэтому прогестины в низких дозах и в сочетании с эстрогенами не дают данного эффекта, а ЭЭ, обладая антагонистическими свойствами, устраняет этот эффект. Сниженный уровень эстрогена, наличие высокоселективных прогестагенов с низкой андрогенной активностью в препаратах Новинет и Регулон дают возможность свести к минимуму влияние этих лекарственных средств на метаболические показатели. Одновременно дезогестрел обладает прямым антиандрогенным эффектом, блокируя фермент  $5\alpha$ -редуктазу кожи, в сочетании с ЭЭ повышает содержание СССГ, снижает уровень ФСГ и ЛГ. Способность дезогестрела избирательно блокировать только прогестероновые рецепторы (высокая селективность) и оставлять свободными рецепторы эстрогенов объясняет усиление эстрогенных эффектов ЭЭ на органы-мишени, что, несомненно, при данной патологии способствует нормализации менструальной функции.

### Выводы

В результате проведенного исследования не были получены данные о преобладающей клинической эффективности Жанина в лечении яичниковых гиперандрогений в сравнении с Новинетом и Регулоном. Эти препараты, не оказывая отрицательного влияния на метаболизм, нормализуют менструальный цикл, стабилизируют гормональный профиль, значительно снижают проявления гирсутизма и акне, способствуют повышению индекса здоровья у женщин с яичниковой формой гиперандрогении.

### Литература

1. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в акушерстве и гинекологии. – М.: Медпресс-информ, 2006. – 415 с.
2. Добротина А.Ф., Егорова Н.А., Струкова В.И. Беременность и роды у женщин с нейроэндокриннообменными заболеваниями. – Н. Новгород, 2004. – 50 с.
3. Иванов Е.Г. Гиперандрогенные состояния у женщин // Вопросы диагностики. – 2002. – № 2. – С. 27-31.
4. Пищулин А.А., Бутов А.В., Удовичко А.В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза // Проблемы репродукции. – 1999. – № 3. – С. 6-16.
5. Раисова А.Г. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогемией // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 23-27.
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада X, 2002. – 303 с.
7. Norman R. Hyperandrogenaemia and the ovary // Molecular and Cellular Endocr. – 2002. – Vol. 191. – P. 113-119.
8. White P.C. Congenital adrenal hyperplasia due to  $21$ -hydroxylase deficiency // Endocr. Rev. – 2000. – Vol. 21. – № 3. – P. 245-291.

\*\*\*



# Венозная тромбоземболическая болезнь и беременность\*

Paul E. Marik, доктор медицины, отделение пульмонологии и неотложной терапии

Lauren A. Plante, доктор медицины, отделение акушерства и гинекологии  
Университет Томаса Джефферсона, Филадельфия, США

Основными компонентами венозной тромбоземболии (ВТЭ) являются легочная эмболия (ЛЭ) и тромбоз глубоких вен (ТГВ). Приблизительно 30% случаев изолированной ЛЭ связано с бессимптомным ТГВ, а у пациентов с клиническими проявлениями ТГВ частота ЛЭ варьирует от 40 до 50% [1, 2]. ВТЭ является более вероятным диагнозом у беременных по сравнению с небеременными женщинами. Частота этого заболевания составляет 0,76-1,72 случая на 1000 беременностей, что в четыре раза выше, чем среди небеременных [3, 4]. Метаанализ показал, что две трети случаев ТГВ регистрируются в родовом периоде и равномерно распределяются по всем трем триместрам [5], а 43-60% связанных с беременностью ЛЭ возникают в послеродовом периоде [4, 6, 7].

ЛЭ – главная причина материнской смертности в развивающихся странах. В США и Европе частота смертности от ЛЭ составляет 1,1-1,5 случая на 100 000 родов [4, 8, 9]. В Великобритании ВТЭ является причиной материнской смертности в 30% случаев [8, 9]. Запоздалая диагностика, несвоевременное или неадекватное лечение, недостаточная профилактика тромбоза обуславливают высокую смертность от ВТЭ. Сегодня разработана успешная терапевтическая тактика ведения небеременных пациенток с ВТЭ. К сожалению, большое число рекомендаций по лечению беременных с данной патологией основаны на доказательствах невысокого качества – в лучшем случае они получены в результате наблюдения и экстраполяции результатов исследований, проведенных с участием небеременных пациенток. В представленной статье изложены рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭ у беременных.

## Факторы риска

Беременность является причиной гиперкоагуляционного состояния женского организма. В частности, усиливается синтез фибрина, снижается фибринолитическая активность, повышается уровень факторов свертывания II, VII, VIII, X, снижается концентрация свободного протеина S и развивается резистентность к активированному протеину C [10]. При неосложненной беременности происходит выраженная активация гемостаза, что сопровождается активацией таких маркеров свертывания, как протромбиновый фрагмент F1+2 и D-димер [11]. Также, начиная с 25-29-й недели беременности, происходит снижение скорости венозного кровотока в нижних конечностях прибли-

зительно на 50%, которое сохраняется вплоть до 6 нед после родов, после чего кровоток восстанавливается к исходному состоянию [12, 13]. Кроме того, наличие наследственной тромбофилии и антифосфолипидного синдрома, а также тромбоз в анамнезе повышают риск развития ВТЭ в течение беременности и в послеродовом периоде [4].

К дополнительным факторам риска относятся: чернокожая раса, заболевания сердца, серповидноклеточная анемия, диабет, волчанка, курение, многоплодная беременность, возраст > 35 лет, ожирение, кесарево сечение (особенно экстренное кесарево сечение в родах) [4, 14-17]. Характерно, что возраст 35 лет, ожирение и кесарево сечение из-за своей высокой распространенности являются основными факторами риска ВТЭ. При этом наблюдается склонность к ТГВ левой ноги (около 70-90% случаев), вероятно, из-за того что правая подвздошная артерия, которая перекрещивает левую общую подвздошную вену, более интенсивно ее сдавливает [18]. Считается, что частота изолированного тромбоза подвздошной вены у беременных выше, чем у небеременных. Это осложняет диагностику ТГВ у женщин с клиническими проявлениями заболевания, поскольку компрессионная ультрасонография, являющаяся основным методом диагностики у небеременных пациенток с подозрением на ТГВ, не всегда выявляет тромбоз подвздошной вены. Изолированный тромбоз подвздошной вены может проявляться абдоминальной болью, болью в спине, отеком всей ноги; однако у некоторых пациенток протекает асимптоматично, и признаки патологии при физикальном обследовании у них не выявляются [19, 20].

## Наследственная тромбофилия и ВТЭ

Частота наследственных тромбофилий зависит от популяции (табл. 1) [21-23]. Как минимум 50% случаев ВТЭ у беременных связаны с наследственной или приобретенной тромбофилией [24, 25]. В целом наследственные тромбофилии являются более распространенными и обуславливают около 50% случаев ВТЭ у беременных. Тем не менее ВТЭ наблюдается только у 0,1% беременных. Поэтому наличие тромбофилии, даже в сочетании с гиперкоагуляционным состоянием во время беременности, не обязательно приведет к тромботическому исходу. Следовательно, оценка распространенности ВТЭ и частоты случаев наследственных тромбофилий путем глобального скрининга

\* New England Journal of Medicine. – November 6, 2008. – Number 19. – Volume 359: 2025-2033.



**Таблица 1. Распространенность врожденной тромбофилии и риск тромбозов у беременных европейской популяции [21-23]**

Фактор риска	Частота, %	Отношение шансов
Мутация фактора V Лейдена гетерозиготы	2-7	9
гомозиготы	0,2-0,5	34
Мутация протромбина G20210A гетерозиготы	2	7
гомозиготы	редко	26
Дефицит антитромбина (активность < 80%)	< 0,1-0,6	5
Дефицит протеина С (активность < 75%)	0,2-0,3	5
Дефицит протеина S (активность < 65%)	< 0,1	3

беременных не целесообразны с точки зрения соотношения стоимость/эффективность [26, 27]. Скрининг на тромбофилию показан ограниченному числу женщин с острой тромбозом в период беременности, но его результаты не влияют на меры экстренной терапевтической помощи. Также такой скрининг следует проводить в конце беременности и в случаях, когда был прекращен прием антикоагулянтов; при этом его результаты могут влиять на последующее ведение беременности.

### Диагностика ВТЭ

Основным способом диагностики заболевания является выявление его клинических признаков. Однако многие классические симптомы ТГВ и ЛЭ, такие как отек нижних конечностей, тахикардия, тахипноэ, диспноэ, могут быть проявлениями нормально протекающей беременности. Единая стратегия прогнозирования развития ЛЭ у беременных на сегодня не утверждена [28]. ВТЭ подтверждается всего лишь менее чем в 10% случаев среди беременных, у которых подозревалось ее наличие, и у 25% небеременных [29]. Учитывая, что у беременных с признаками тромбозов возможно развитие внезапной смерти, всем пациенткам с такими симптомами необходимо в срочном порядке провести диагностику на наличие этого заболевания. Терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ) или нефракционированным гепарином (НФГ) рекомендуют проводить до тех пор, пока объективные методы диагностики не исключат диагноз; после этого такое лечение строго противопоказано [30].

Компрессионная ультразвуковая диагностика является неинвазивным методом диагностики, чувствительность и специфичность которой в выявлении тромбоза проксимальных глубоких вен, проявляющегося клинически, составляет 97 и 94% соответственно [31]. Она является методом выбора для диагностики у беременных, у которых подозревается ВТЭ, поскольку не представляет никакого риска (схема). Компрессион-

ное УЗИ имеет меньшую диагностическую точность в случае изолированного тромбоза вен голени и подвздошных вен [32]. Если в процессе ультразвуковой диагностики требуется сильный нажим, чтобы сдавить бедренную вену в паховой области, или если при доплер-УЗИ отсутствует кровоток, это позволяет предположить тромбоз подвздошных вен. Магниторезонансная томография (МРТ) вен обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике тромбоза подвздошных вен, при этом метод не несет лучевой нагрузки и поэтому не влияет на плод [20, 33]. В случае если МРТ недоступна, то для выявления тромбоза подвздошных вен могут применяться пульсовая доплерография подвздошной вены или компьютерная томография (КТ) [34, 35]. При КТ, в отличие от УЗИ и МРТ, плод подвергается облучению.

Уровень D-димера повышается с прогрессированием нормально протекающей беременности. Интерпретация его уровня зависит от того, с помощью какого теста он определялся. Рекомендуется использовать тест на D-димер совместно с другими исследованиями [30, 36]. Установлено, что отрицательный результат высокоспецифического теста на D-димер в I и II триместрах имел отрицательный прогностический уровень в 100% случаев; при этом его чувствительность и специфичность составляли соответственно 100 и 60% [37]. Однако отрицательный результат теста на D-димер не всегда свидетельствует об отсутствии тромбозов [38]. Данный тест может быть полезен в случае, если компрессионным УЗИ не выявлено изменений (если при этом D-димер-тест положительный, следует провести дополнительные диагностические исследования).

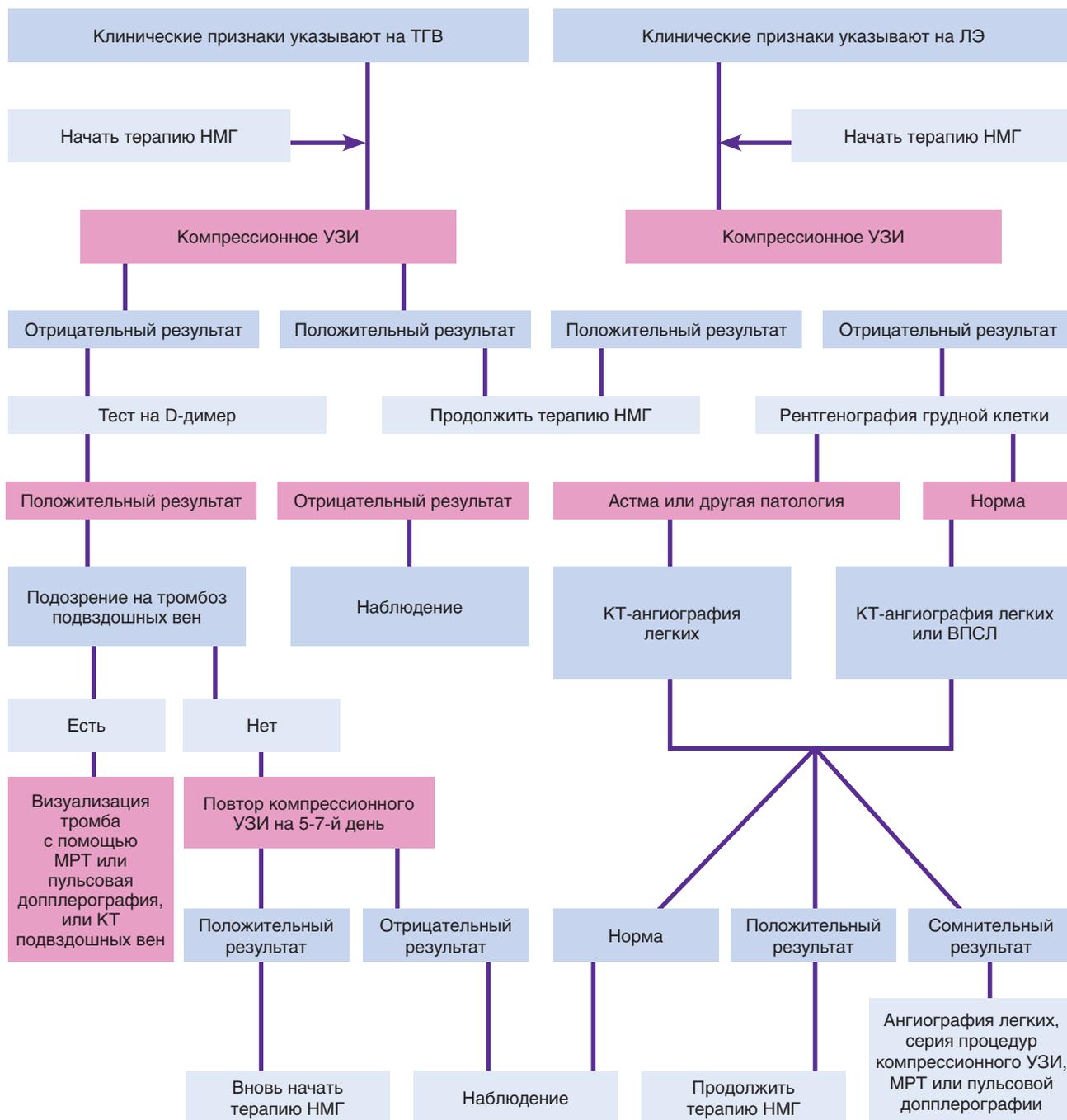
Пациенты, у которых предполагается наличие ЛЭ, но с помощью компрессионного УЗИ у них не выявлено патологии, нуждаются в проведении дополнительной диагностики (схема). Рентгенографию грудной клетки следует применять для исключения другой патологии; она является основанием для проведения последующих диагностических тестов. Также необходимо выполнить вентиляционно-перфузионное сканирование легких (ВПСЛ) или КТ-ангиографию легких. При этом при использовании первого метода диагностики по сравнению со вторым уровень облучения плода выше (соответственно 640-800 против 3-131 мкГр); изолированное ВПСЛ имеет меньшую лучевую нагрузку. Доза облучения беременных при КТ-ангиографии легких выше, чем при скинтиграфии (соответственно 2,2-6 против 1,4 мЗв) [30, 39, 40]. Женщин, у которых предполагается наличие тромбозов, следует уведомить, что ВПСЛ оказывает несколько больший риск в отношении развития рака у ребенка в детстве (1 случай на 280 000 пациентов), чем КТ-ангиография (1 случай на 1 млн), но имеет более низкий риск развития рака молочной железы у пациентки (со временем риск развития рака после КТ-ангиографии на 13% выше, чем при ВПСЛ) [30].

### Лечение тромбозов в течение беременности

Лечение и профилактика ВТЭ проводятся в роддоме с помощью НФГ или НМГ. Варфарин для этого использовать не следует, так как известно, что он проникает



## Схема. Диагностический алгоритм обследования при подозрении на ТГВ и ЛЭ у беременных\*



\* Если с помощью компрессионного УЗИ ничего не выявлено, следует отменить терапию НМГ и выполнить МРТ.

через плаценту и оказывает влияние на плод [41]. Варфаринная эмбриопатия развивается у 5% плодов, матерям которых препарат назначали между 6 и 9-й неделями беременности, и характеризуется гипоплазией лица, кальцификацией хрящей, сколиозом, укорочением проксимальных отделов конечностей и проксимальных фаланг пальцев [42]. Применение варфарина во II и в начале III триместра беременности вызывает у плода внутричерепное кровоизлияние и шизэнцефалию [43, 44]. А поскольку ни НФГ, ни НМГ не проходят через плаценту, отсутствует возможность их тератогенного действия на плод [45].

Несмотря на то что в течение длительного времени НФГ был стандартом антикоагуляционной терапии во время беременности и в послеродовом периоде, сегодня рекомендуется применять НМГ [29, 30, 41].

Преимущества применения НМГ:

- снижает риск возникновения кровотечения;
- имеет прогнозируемую фармакокинетику, что позволяет рассчитать дозу на основании веса;
- снижает риск развития гепарин-индуцированных тромбоцитопении и остеопоротических переломов [29, 46-48].

Тактика ведения пациенток с изолированным тромбозом вен голени остается спорной, руководств по



**Таблица 2. Стартовые дозы НМГ для лечения ВТЭ в начале беременности (рекомендации Королевского колледжа акушеров и гинекологов, Великобритания)**

НМГ	Масса тела в начале беременности, кг			
	< 50	50-69	70-90	> 90
Эноксапарин	40 мг 2 раза в сутки	60 мг 2 раза в сутки	80 мг 2 раза в сутки	100 мг 2 раза в сутки
Дальтепарин	5000 Ед 2 раза в сутки	6000 Ед 2 раза в сутки	8000 Ед 2 раза в сутки	10 000 Ед 2 раза в сутки
Тинзапарин	175 Ед/кг 1 раз в сутки	175 Ед/кг 1 раз в сутки	175 Ед/кг 1 раз в сутки	175 Ед/кг 1 раз в сутки

ней не существует. Однако поскольку большинство илеофemorальных тромбозов происходят из-за тромбоза вен голени, лицам с клиническими проявлениями заболевания может быть рекомендован полный курс антикоагулянтной терапии с применением НМГ. Установку извлекаемых фильтров в полую вену следует выполнять только тем, кому антикоагуляционная терапия противопоказана, а также в случае, если за 2 нед перед родами развилась массивная ВТЭ [49].

Небеременным больным ВТЭ назначают НМГ 1 раз в сутки; дозу рассчитывают в зависимости от веса пациентки. Существуют различные мнения об оптимальном режиме терапии НМГ беременных. Из-за усиленной почечной экскреции период полураспада НМГ у них сокращается [50, 51]. Поэтому НМГ рекомендуется применять 2 раза в сутки; дозу рассчитывают по весу (табл. 2). Тем не менее много врачей назначают НМГ 1 раз в день для упрощения его приема. Клинический опыт позволяет сделать вывод, что у большинства больных, за исключением пациентов с очень большим весом и с нарушенной функцией почек, определение в динамике активности антифактора Ха и коррекция дозы препарата необязательны [29, 30, 41, 52, 53].

Иногда могут возникать кожные аллергические реакции на НМГ, которые проявляются в виде зуда, крапивницы, кольцевидной эритемы и очень редко — в виде некроза кожи. Эти проявления чаще характерны для беременных при длительном приеме препарата, чем при кратковременном приеме у небеременных [55, 56]. Перекрестная реактивность к препарату наблюдается приблизительно у трети женщин, которым после НМГ был назначен другой гепарин. Небольшое число данных относительно применения фондапарина (синтетического пентасахариды и прямого ингибитора фактора Ха) позволяют предположить, что этот препарат может быть безопасной альтернативой для женщин с перекрестной чувствительностью к некоторым НМГ [57]. Несмотря на то что проникновение фондапарина через плаценту не было исследовано *in vitro*, клинический опыт его применения позволяет сделать вывод о том, что препарат проходит через плацентарный барьер *in vivo* и обуславливает хотя и низкую, но доступную для определения активность антифактора Ха в пуповинной крови [59]. Управ-

ление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration) классифицировало фондапарин как препарат категории В для беременных, т.е. в репродуктивных исследованиях на животных не выявлено влияния препарата на плод; контролируемые исследования с включением беременных не проводились.

Лицам с ТГВ постельный режим не рекомендуется, за исключением больных с флегмазией (циркуляторной венозной гангреной) [60]. Применение НМГ показало хорошую эффективность в амбулаторном лечении небеременных пациенток группы низкого риска с ТГВ [61]. Такая терапия может использоваться в некоторых случаях и для беременных.

### Антикоагуляционная терапия при схватках и в родах

Проведение антикоагуляционной терапии в конце беременности требует взвешенного подхода, поскольку начало родовой деятельности не предсказуемо заранее, а роды как *per vias naturalis*, так и кесарево сечение, связаны с кровопотерей и часто проводятся под местной анестезией. Если у женщины, которая прошла полный курс антикоагуляционной терапии, начались спонтанные роды, ей противопоказана нейроаксиальная анестезия из-за риска развития спинномозговой гематомы [29, 62].

В руководстве Американского общества региональной анестезии и лечения боли (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine) спинную анестезию рекомендуется проводить через 12 ч после приема последней профилактической дозы НМГ и спустя 24 ч после приема последней терапевтической дозы НМГ (принимаемого 1 или 2 раза в сутки). Внутривенное введение НФГ следует прекратить за 6 ч до проведения нейроаксиальной блокады; при этом необходимо определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [63]. Женщины, которые продолжают принимать НМГ, должны быть проинформированы, что после первой же схватки им необходимо прекратить прием препарата. Из-за относительно высокой вероятности кесарева сечения и сложности прогнозирования начала родовой деятельности многие акушеры вынуждены назначать НМГ в течение всей беременности, поэтому эффект от такой терапии сохраняется довольно длительно.



**Таблица 3. Дозы НМГ для предродовой профилактики тромбозов (рекомендации Королевского колледжа акушеров и гинекологов, Великобритания)**

НМГ	Масса тела, кг			Очень высокий риск
	< 50	50-90	> 90	
Эноксапарин	20 мг/сут	40 мг/сут	40 мг каждые 12 ч	0,5-1 мг/кг каждые 12 ч
Дальтепарин	2500 Ед /сут	5000 Ед /сут	5000 Ед каждые 12 ч	50-100 Ед/кг каждые 12 ч
Тинзапарин	3500 Ед/сут	4500 Ед/сут	4500 Ед каждые 12 ч	4500 Ед каждые 12 ч

В большинстве случаев женщин на последних неделях беременности переводят на подкожные инъекции НФГ, хотя преимущества от такой тактики в клинических исследованиях не изучались. Учитывая, что фармакокинетика и фармакодинамика подкожных инъекций НФГ в III триместре беременности непредсказуема, следует проводить тщательный мониторинг АЧТВ с корректировкой дозы при необходимости [64]. Более того, фармакокинетика подкожного введения НФГ и НМГ полностью идентична, несмотря на распространенное мнение об обратном [65]. Указанные особенности, касающиеся безопасности применения НФГ, ограничивают его достоинства.

Терапию НМГ рекомендуется возобновить в течение 12 ч после родов при отсутствии постоянного кровотечения [41]. Профилактическое лечение НМГ следует отложить как минимум на 12 ч после удаления эпидурального катетера. После нейроаксиальной анестезии начинать лечение НМГ необходимо не раньше, чем через 24 ч после операции или после родов при нормальном гемостазе [63]. Антикоагуляционную терапию НМГ или варфарином рекомендуется проводить в течение как минимум 6 нед после родов [29]. Перед прекращением лечения следует оценить риск тромбоза. У 60% пациенток с ТГВ после лечения наблюдается посттромботический синдром, который является причиной серьезных осложнений. Ношение компрессионных чулок снижает риск развития этого синдрома почти на 50%. Их нужно носить в течение двух лет после острого случая тромбоза [30, 67, 68].

### Тромболитическая терапия

Опыт применения тромболитических препаратов у беременных изучен недостаточно, тем не менее тромболитическая терапия может спасти жизнь пациенткам с массивной ЛЭ и с тяжелыми гемодинамическими нарушениями [69]. Существует мнение, что такое лечение может привести к отслойке плаценты, однако сообщений о конкретных случаях этого осложнения нет. Несмотря на то что тромболитическая терапия противопоказана в течение 10 дней после кесарева сечения или родов, выявлены клинические случаи успешного применения тромболитика в течение 1 ч после родов через естественные родовые пути и в течение 12 ч после кесарева сечения [70].

### Лечение ЛЭ на поздних сроках беременности и при схватках

Женщинам с ЛЭ на поздних сроках беременности рекомендуется применять кислородотерапию (сатурация кислорода > 95%) и внутривенные инъекции гепарина. Таких больных следует перевести в специализированный медицинский центр, в котором есть отделения для пациентов группы высокого риска (материнское, неонатальное, кардиоторакальное) [49]. Гепарин нужно отменить (при необходимости заменить его на протамин) как можно раньше после того, как начались родовые схватки или было принято решение о проведении кесарева сечения. Не следует выполнять кесарево сечение, если у пациентки имеет место полная несвертываемость крови, поскольку это может привести к неконтролируемому кровотечению и летальному исходу.

Тактика ведения беременных с массивной ЛЭ, которая может повлиять или влияет на состояние плода, требует экстренного родоразрешения путем кесарева сечения, а также комплексной и скоординированной врачебной стратегии со стороны акушера, реаниматолога, кардиоторакального хирурга, анестезиолога и рентгенолога. Лечение пациенток с массивной ЛЭ подбирается индивидуально и корректируется в зависимости от изменения состояния. Терапия может включать сердечно-легочное шунтирование с эмболэктомией хирургическим путем после кесарева сечения или чрескожное механическое дробление тромба и помещение в полую вену фильтра. Несмотря на то что тромболитическая терапия при ЛЭ противопоказана, сообщаются случаи эффективного ее применения в период родов [71, 72].

### Профилактика тромбозов в течение беременности и после родов

У женщин с анамнезом тромбозов очень повышен риск их повторных случаев во время беременности по сравнению с пациентками без такого анамнеза [73, 74]. Риск развития ВТЭ также высок и в послеродовом периоде. Всем женщинам, у которых в прошлом имела место ВТЭ, до и после родов рекомендовано ношение сдавливающих эластических чулок. Также таким пациенткам рекомендована послеродовая медикаментозная профилактика НМГ или варфарином в течение как минимум 6 нед [29].



**Таблица 4. Оценка риска развития тромбозов у женщин после кесарева сечения**

Риск	Меры тромбопрофилактики	Условия
Низкий	Раннее начало передвижений после операции	Кесарево сечение при неосложненной беременности и при отсутствии других факторов риска
Умеренный	Показано применение НМГ или ношение компрессионных чулок	Возраст > 35 лет Ожирение (индекс массы тела > 30) Количество родов в анамнезе > 3 Варикозное расширение вен Наличие на текущий момент инфекции Преэклампсия Неподвижность в течение > 4 дней до операции Наличие у женщины серьезных заболеваний Экстренное кесарево сечение в ходе родов
Высокий	Назначается НМГ и ношение компрессионных чулок	Наличие 2 и более факторов умеренного риска Гистерэктомия в ходе кесарева сечения Предшествующий ТГВ или установленная тромбофилия

Ацетилсалициловую кислоту с целью профилактики тромбозов использовать не рекомендуется [75].

Показания к предродовой медикаментозной профилактике не однозначны – следует оценивать все риски и преимущества для каждой конкретной пациентки. Беременным с двумя эпизодами ВТЭ и более в прошлом, а также женщинам группы высокого риска тромбофилий (например с дефицитом антитромбина, антифосфолипидным синдромом, гетерозиготам по мутации протромбина типа G20210A и фактора V Лейдена, гомозиготам по мутации протромбина типа G20210A или мутацией фактора V Лейдена) независимо от того, есть ли у них анамнез ВТЭ, необходимо проводить предродовую профилактику тромбоза (табл. 3) [29]. В предродовой антикоагуляционной терапии не нуждаются женщины, у которых случаи ВТЭ в прошлом не связаны с беременностью и были обусловлены факторами риска, отсутствующими на данный момент. Однако такое лечение требуется в том случае, если у этой категории беременных появятся дополнительные факторы риска или тромбофилия [54, 73, 74, 76, 77]. Решение о проведении предродовой профилактики тромбозов беременным с единичным идиопатическим эпизодом ВТЭ в течение текущей беременности, а также тем, у кого был единичный случай тромбоза в прошлом, при этом имеющим низкий риск тромбофилии, принимается индивидуально в каждом конкретном случае. При этом, если врач отказывается от такой профилактики, клиническое наблюдение за женщиной необходимо проводить в течение всей беременности [29]. Профилактика тромбозов также показана пациенткам с выраженным избыточным весом (индекс массы тела > 40); им назначают постельный режим, особенно если имеются другие факторы риска [9].

#### **Профилактика тромбозов после кесарева сечения**

ВТЭ после кесарева сечения встречается весьма редко, но приводит к серьезным осложнениям и может

быть фатальной. При этом частота тромбозов после кесарева сечения превышает таковую после родов естественным путем. В Великобритании более 3/4 случаев послеродовой материнской смерти вызваны ВТЭ, которая развилась после кесарева сечения [8, 78]. Несмотря на то что хорошо организованными проспективными рандомизированными контролируемые исследования доказана высокая эффективность профилактики тромбозов в снижении частоты ВТЭ после урологических и гинекологических оперативных вмешательств (при умеренном и высоком риске развития ВТЭ), ни в одном из этих исследований не изучали эффективность профилактики тромбоза после кесарева сечения [75]. Королевский колледж акушеров и гинекологов Великобритании и Американский колледж пульмонологов разработали рекомендации по оценке риска и профилактике тромбообразования после кесарева сечения (табл. 4) [29, 80].

Длительность тромбопрофилактики после кесарева сечения не изучалась. Известно, что большинство случаев ТГВ развивается в течение первой недели после родов [3]. Решение о проведении профилактики тромбозов следует принимать индивидуально в каждом случае на основе оценки риска для пациентки. У женщин группы высокого риска, у которых после родов имеются серьезные факторы риска, применять НМГ и компрессионные чулки следует в течение 6 нед после родов [29]. Другие больные из группы риска (например с ожирением или которым было выполнено экстренное кесарево сечение в ходе родов) могут быть выписаны домой; при этом им следует принимать НМГ в течение короткого курса. Вместе с тем не имеется опубликованных исследований, доказывающих преимущества такой профилактической стратегии.

*Список литературы находится в редакции*



# Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранним токсикозом\*

И.В. Игнатко, Г.Г. Гониянц, Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

**В** последние годы, несмотря на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, отмечена постоянная тенденция к увеличению числа заболеваний, детерминированных морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе и осложненным течением беременности [6, 8, 13].

Одной из важных проблем, обуславливающих высокую частоту материнских и перинатальных осложнений, является гестоз. Гестозом называют патологические состояния беременных, возникающие в связи с развитием всего плодного яйца или отдельных его элементов, характеризующиеся множественностью симптомов, из которых наиболее постоянными и выраженными являются нарушение функции ЦНС, сосудистые расстройства и нарушения обмена веществ. При удалении плодного яйца или его элементов заболевание, как правило, проходит. Эти состояния беременных классифицируют по сроку возникновения. Нарушения, проявляющиеся на ранних сроках беременности (чаще в I триместре), называются токсикозами (ранними токсикозами) [2, 6-8, 10, 11, 14].

Рвота – проявление токсикоза беременных, представляющее собой осложнение нормально протекающей беременности и характеризующееся диспептическими явлениями и нарушениями всех видов обмена. Рвота на ранних сроках (до 12 нед гестации) отмечается у 40-60% женщин. В большинстве случаев нарушения в организме беременной мало выражены и не требуют лечения. У подавляющего числа женщин рвота появляется между 4-й и 7-й неделями гестации. Общеизвестно, что к факторам, предрасполагающим к развитию токсикоза, относятся хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания печени, астенический синдром, нарушения функции щитовидной железы, нервно-психические заболевания, юный возраст беременной (до 18 лет), трофобластические заболевания (пузырный занос) в анамнезе, сахарный диабет, бронхиальная астма и др. [1, 4, 5, 7, 15-17, 20].

Рвоту беременных связывают с отравлением токсичными продуктами обмена веществ (токсическая теория); сенсibilизацией материнского организма антигенами плода при гистосовместимости (иммуногенетическая теория); психогенными факторами (отрицательные эмоции, страх перед родами) или прояв-

лением истерических реакций (нервно-психическая теория); нарушением взаимоотношений деятельности ЦНС и внутренних органов (нервно-рефлекторная теория) [4, 5].

Предполагается вовлечение различных гормональных, механических и физиологических факторов (гормональная теория). Исследования показывают прямую связь между тяжестью рвоты беременных и биохимической степенью выраженности гипертиреоза и уровнем хорионического гонадотропина (ХГЧ). Уровень ХГЧ быстро повышается в I триместре беременности и имеет максимальное значение на 10-12-й неделе. Состояния, при которых уровень ХГЧ повышается особенно сильно (трофобластическая болезнь, многоплодная беременность), ассоциированы с тяжелым ранним токсикозом беременных. В патогенезе рвоты беременных определяющим звеном является нарушение нейроэндокринной регуляции всех видов обмена веществ вследствие частичного (или полного) голодания и обезвоживания.

На сегодня общепризнанно, что в патогенезе раннего токсикоза ведущую роль играет нарушение функционального состояния ЦНС. Огромное значение в возникновении раннего токсикоза имеют нейроэндокринные и обменные нарушения. В связи с этим при прогрессировании заболевания постепенно развиваются изменения водно-солевого, углеводного и жирового, а затем и белкового метаболизма на фоне нарастающего истощения и уменьшения массы тела. Нарушение гормонального состояния может вызывать патологические рефлекторные реакции. При прогрессировании заболевания постепенно нарушаются водно-солевой (гипокалиемия), углеводный, жировой и белковый обмен в организме матери. Изменения в органах женщины первоначально носят функциональный характер, а затем (по мере нарастания обезвоживания, катаболических реакций, интоксикации недоокисленными продуктами) переходят в дистрофические процессы в печени, почках и других органах. По данным К. Narish et al., у 55,8% беременных с тяжелой рвотой наблюдаются выраженные нарушения функции печени, выявляемые по данным ряда лабораторных тестов (коагулограммы, повышение уровня остаточного азота, печеночных ферментов), которые в дальнейшем могут привести к серьезным осложнениям второй половины беременности, в том числе к HELLP-синдрому [16]. Первоначально

\* Журнал «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», 2008 г., т. 7, № 6.



нарушаются синтез белка, антиоксидантная и другие функции печени, выделительная функция почек. В дальнейшем дистрофические изменения наблюдаются в ЦНС, легких, сердце.

Позднее у беременных с ранним токсикозом значительно повышается риск развития гестоза и плацентарной недостаточности. При исследовании абортусов от женщин, страдавших тяжелыми ранними токсикозами, выявлена выраженная патология хориона, характеризующаяся снижением инвазивной активности интерстициального цитотрофобласта, отсутствием внутрисосудистого компонента первой волны инвазии и наличием маточно-плацентарных артерий с неполноценной гестационной перестройкой [10]. Указанные факторы объясняют тяжесть повреждения плаценты при раннем токсикозе в виде несовершенного ангиогенеза, очаговой атрофии синцитиотрофобласта, отека и фиброза стромы ворсин. Следует подчеркнуть, что выявленные существенные изменения маточно-плацентарного кровообращения представляют собой инициальный этап развития гестозов, который у большинства беременных купируется, но, вероятно, оставляет «структурный след» для дальнейшего возникновения гестоза во II или III триместре. Указанные нарушения инвазии трофобласта и становления маточно-плацентарного кровотока, сочетающиеся с нарушениями гормонального статуса пациентки и метаболическими изменениями в ее организме, повышают риск невынашивания и недонашивания беременности (ранних и поздних репродуктивных потерь) до 11-17,6% [10, 11, 14].

Таким образом, клинически значимым представляется применение медикаментозной коррекции не только нарушений метаболизма, но и гормонального статуса у беременных с ранним токсикозом для профилактики плацентарной недостаточности и репродуктивных потерь у женщин с ранним токсикозом.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности применения дидрогестерона (Дуфастон®) в комплексной терапии беременных с ранними токсикозами для профилактики репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности при данной патологии.

### Пациенты и методы исследования

Для решения поставленной цели проведено проспективное обследование 138 беременных. Основную группу составили 76 женщин с ранним токсикозом (рвотой среднетяжелой и тяжелой степени). Им проводили профилактику репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности с I триместра, сразу после купирования рвоты, до 20 нед гестации дидрогестероном (в дозировке 10 мг 2 раза в сутки и 10 мг 3 раза в сутки при среднетяжелой и тяжелой (чрезмерной) рвоте соответственно). Группу сравнения составили 32 женщины с ранним токсикозом (рвотой среднетяжелой и тяжелой степени), которые не получали дидрогестерон в профилактических и лечебных целях. В контрольную группу вошли 30 пациенток с нормальным течением одноплодной беременности с неотягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом.

Все беременные с ранним токсикозом получали патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии со степенью тяжести, наличием сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии.

Дидрогестерон (Дуфастон, Solvay Pharma) представляет собой прогестаген, эффективный при приеме внутрь, оказывающий разнообразные эффекты, подобно эндогенному прогестерону и являющийся ретроизомером натурального женского прогестерона растительного происхождения. Препарат вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует развитию и росту миометрия и его васкуляризации, поддерживает миометрий в нормотонусе путем нейтрализации действия окситоцина и снижения синтеза простагландинов. Дидрогестерон усиливает пролиферацию и секреторную активность желез эндометрия, вызывая повышение в секрете концентрации липидов и гликогена, необходимых для развития эмбриона.

В период беременности материнский прогестерон играет крайне важную роль в угнетении опосредованной через Т-лимфоциты реакции отторжения плода. Доказано, что под его влиянием иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF). Данный фактор увеличивает продукцию регуляторных цитокинов и, напротив, блокирует продукцию провоспалительных цитокинов. Дидрогестерон (Дуфастон) является уникальным гестагеном для сохранения беременности, так как помимо гестагенного эффекта оказывает иммуномодулирующее влияние на систему мать-плод, аналогично эндогенному прогестерону. По гестагенной активности дидрогестерон в 10-30 раз превышает пероральный микронизированный прогестерон. Пространственные структурные отличия обуславливают повышение биодоступности дидрогестерона по сравнению с прогестероном при приеме внутрь и отсутствие метаболитов с андрогенной или эстрогенной активностью.

Для беременных с ранним токсикозом крайне важно отсутствие эффектов дидрогестерона на метаболизм матери. Он не повышает уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности, не влияет на электролитный баланс и не обладает прокоагуляционными свойствами. Препарат безопасен как для матери, так и плода. Случаев тератогенного действия, связанных с применением дидрогестерона, не зарегистрировано.

Средний возраст обследованных женщин с неосложненным течением беременности составил  $25,45 \pm 1,75$  года с индивидуальными колебаниями от 19 до 34 лет. При этом перво- и повторнородящими были 22 (73,33%) и 9 (26,67%) женщин соответственно, из них 16 (53,33%) – первобеременных и 68 (46,67%) – повторнобеременных. Экстрагенитальные заболевания в анамнезе были у 6 (20,0%) беременных, однако ни в одном наблюдении тяжелая экстрагенитальная патология не установлена. Средний возраст менархе в



контрольной группе составил  $13,1 \pm 1,4$  года. Все пациентки имели регулярные, умеренные, безболезненные менструации продолжительностью от 3 до 7 дней.

Настоящая беременность у женщин контрольной группы протекала без осложнений и закончилась своевременными родами на сроке 38-41 нед. При этом средний срок беременности к моменту родов составил  $39,3 \pm 1,04$  нед. Среди обследуемых одна (33,3%) пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения в связи с предполагаемыми крупными размерами плода и анатомическим сужением таза. Все беременности в контрольной группе лиц закончились рождением живых доношенных детей массой  $3560,87 \pm 342,59$  г, ростом  $50,91 \pm 2,01$  см, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Дальнейшие неонатальный, послеродовой и послеоперационный периоды протекали без осложнений.

Основную группу составили 76 беременных – с рвотой средней степени тяжести 57 (75%) женщин и чрезмерной рвотой 19 (25%) беременных. Средний возраст обследованных составил  $27,18 \pm 3,32$  года с индивидуальными колебаниями от 22 до 34 лет и достоверно не отличался от аналогичного показателя в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) и в группе сравнения. Возраст менархе в основной группе пациенток –  $13,47 \pm 1,03$  лет. При этом регулярный менструальный цикл отмечен у 59 (77,63%) женщин. Наличие в анамнезе болезненных, обильных или нерегулярных менструаций выявлено в 17 (22,37%) наблюдениях.

В анамнезе у беременных с ранним токсикозом наиболее часто отмечались заболевания:

- желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, дискинезия желчевыводящих путей, желчекаменная болезнь) – 26 (34,21%);
- почек и мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, хронический цистит) – 17 (22,37%);
- эндокринной системы (нарушения функции щитовидной железы, адреногенитальный синдром, нарушения жирового обмена, метаболический синдром и другие) – 14 (18,42%);
- реже – сердечно-сосудистой системы (вегетососудистая дистония по гипотоническому типу, варикозное расширение вен нижних конечностей) – 10 (13,16%).

Сочетание двух и более экстрагенитальных заболеваний выявлено более чем у 20% лиц с ранним токсикозом.

В целом доля беременных с соматической патологией в основной группе и группе сравнения была практически одинаковой и составила 35,53 и 34,4% соответственно. При сборе гинекологического анамнеза у 42 (55,26%) женщин основной группы гинекологический анамнез был отягощен дисфункцией яичников по типу недостаточности лютеиновой фазы, двусторонним сальпингоофоритом, функциональными кистами яичников, патологией шейки матки. При этом 28 (36,84%) женщинам ранее проводилось лечение по поводу наличия генитальных

инфекций: уреоплазмоза, хламидиоза, кандидоза и бактериального вагиноза.

Акушерский анамнез у 17 (22,37%) пациенток основной группы был отягощен ранним токсикозом, причем у 5 (29,41%) из них предыдущая беременность была прервана по поводу чрезмерной рвоты, не поддающейся терапии. У 20 (26,32%) беременных в анамнезе были ранние самопроизвольные выкидыши (от 1 до 3), у 7 (9,21%) – поздние, а у 6 (7,89%) – произошли преждевременные роды в сроки от 29 до 35 нед.

Течение настоящей беременности в I триместре у всех женщин основной группы осложнилось токсикозом первой половины беременности (рвотой средней степени тяжести и чрезмерной), у 11 (14,47%) – угрозой выкидыша.

При УЗИ пациенток основной группы (получавших дидрогестерон) с привычным невынашиванием в анамнезе и угрозой прерывания в сроки 5-14 нед ни в одном наблюдении не было выявлено признаков отслойки хориальной ткани и плодных оболочек.

В группе сравнения течение настоящей беременности в I триместре у всех женщин осложнилось токсикозом первой половины беременности, причем у 26 (81,25%) – рвотой средней степени тяжести, у 6 (18,75%) – чрезмерной рвотой, у 15 (46,88%) – угрозой выкидыша, что в 3,2 раза чаще, чем у беременных основной группы.

При УЗИ пациенток группы сравнения в пяти (15,65%) наблюдениях обнаружена ретрохориальная гематома объемом от 8 до 35 мл.

В этой же группе при анализе исходов в I триместре беременности у одной (3,13%) женщины диагностирована неразвивающаяся беременность на сроке 8-9 нед гестации, в четырех наблюдениях произошел самопроизвольный выкидыш на сроках от 8 до 12 нед, у двух – на сроках 16-18 нед. У остальных 25 женщин наблюдалось дальнейшее прогрессирование беременности с явлениями угрозы прерывания. Следует отметить, что медицинских показаний для прерывания беременности (чрезмерная рвота с выраженными метаболическими нарушениями, поражением ЦНС, почек, печени на фоне терапии) в основной и группе сравнения не было.

У всех беременных основной группы репродуктивных потерь в I триместре не отмечено, у всех 76 женщин беременность прогрессировала.

За время наблюдения всем пациенткам с осложненным течением беременности проводили комплексную патогенетическую терапию, основанную на современных принципах лечения выявленной патологии.

При динамическом наблюдении у 4 (12,5%) пациенток группы сравнения на сроках 34-36 нед произошли преждевременные роды. Масса новорожденных составила от 1890 до 2560 г, что соответствовало сроку гестации. В неонатальном периоде двое детей были переведены в специализированное отделение, где им проводили интенсивную терапию с положительным эффектом.

У всех 76 женщин основной группы родились доношенные дети. В 72 (94,74%) наблюдениях их вес составил от 2850 до 4120 г с нормальным массо-ростовым индексом и оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов.



У четырех новорожденных со сниженными значениями массо-ростового индекса и массой тела от 2250 до 2760 г диагностирована гипотрофия 1-2-й степени.

В доношенном сроке 13 (17,1%) женщин родоразрешены путем операции кесарева сечения. Из них в 11 (84,62%) наблюдениях операцию проводили в плановом порядке в связи с наличием миопии высокой степени, отягощенного акушерского анамнеза у первородящих старше 30 лет, осложненного течения беременности, с предполагаемыми крупными размерами плода у женщин с общеравномерносуженным тазом I-II степени. Две пациентки были родоразрешены в экстренном порядке в связи с клинически узким тазом [1], развитием слабости родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной коррекции [1].

Послеродовой и послеоперационный периоды у беременных основной группы и группы сравнения протекали без осложнений.

Клиническая часть обследования включала детальное изучение анамнеза, объективное исследование, а также клиничко-лабораторное обследование в динамике.

С целью оценки состояния эмбриона/плода в I триместре беременности проводили УЗИ на сроках 5-14 нед с помощью ультразвуковых приборов, работающих в режиме импульсного и цветного доплеровского картирования. С помощью трансвагинального датчика частотой 4-7 МГц в I триместре беременности оценивали развитие эмбриона и внезародышевых структур плодного яйца [9, 12, 13]. Во II-III триместре беременности УЗИ включало фетометрию, тщательную оценку анатомии плода, поиск маркеров хромосомных аномалий и внутриутробного инфицирования, плацентографию, оценку качества и количества околоплодных вод, доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, артерии и вене пуповины, средней мозговой артерии, аорте, венозном протоке и нижней полой вене плода.

Кардиотокографическое исследование проводили всем женщинам с 32-й недели беременности. При выявлении нарушений маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотока проводили их медикаментозную коррекцию.

Уровень лептина определяли иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов DSL (USA) в сыворотке крови беременных с ранним токсикозом обеих групп исследования и в группе контроля в сроки 6-12 нед. Лептин представляет собой гормон (атомная масса 16 кДа), продуцируемый жировыми клетками и циркулирующий в крови в свободной и связанной формах. Уровень лептина в сыворотке крови отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани и может изменяться при кратковременных нарушениях энергетического баланса и изменениях концентрации некоторых цитокинов и гормонов, также циркулирующих в крови. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме. Поэтому лептин играет важную роль в развитии ожирения и нарушений

аппетита. Считается, что он участвует в развитии нейроэндокринной ответной реакции на голодание. Кроме этого, лептин секретируется зародышевыми тканями сердца, костной ткани, клетками амниона и трофобластом. Предполагается, что концентрация лептина играет роль физиологического сигнала о достаточности энергетических ресурсов организма для выполнения репродуктивной функции и влияет на стероидогенез в яичниках. В период пубертата происходит повышение концентрации в крови лептина. У женщин концентрация лептина в сыворотке крови варьирует в пределах 1,1-27,6 нг/мл.

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста и фактор роста плаценты определяли в лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) является гепарин-связывающим гомодимером массой 34-42 кДа, обладающим потенциальной ангиогенной, митогенной активностью и свойством повышать проницаемость стенок сосудов. В организме здорового человека он вырабатывается активированными макрофагами, кератиноцитами, эпителием мезангия и гломерулярным эпителием, гепатоцитами, гладко-мышечными клетками, фибробластами эмбриона. *In vivo* СЭФР способен индуцировать ангиогенез и повышать проницаемость микроваскулярного русла, непосредственно воздействуя на эндотелиальные клетки. К семейству СЭФР относится фактор роста плаценты (ФРП). В отличие от СЭФР роль ФРП в неоваскуляризации недостаточно ясна. Повышенный уровень экспрессии ФРП в плаценте и особенно в ворсинчатом цито- и синцитиотрофобласте доказывает его роль в формировании плаценты. ФРП может защищать трофобласт от апоптоза. Уровни ФРП во время беременности колеблются: повышаются в течение 29-32 нед беременности и далее снижаются. Определение СЭФР и ФРП в сыворотке крови основано на количественном иммуноферментном анализе (quantitative sandwich enzyme immunoassay technique).

### Результаты и их обсуждение

Все беременные основной группы получали после купирования основного клинического симптома раннего токсикоза – рвоты – дидрогестерон (Дуфастон) по 10 мг 2 или 3 раза в сутки.

Кроме того, 57 беременных с рвотой средней степени тяжести получали дидрогестерон (Дуфастон) в дозировке 10 мг 2 раза в сутки до 20 нед гестации, а 19 беременных с чрезмерной рвотой после ликвидации клинической картины токсикоза – в дозировке 10 мг 3 раза в сутки также до 20 нед гестации.

В группе сравнения 32 беременные терапию дидрогестероном не получали. На наш взгляд, представляется особенно актуальным использование разработанных нами эхографических критериев, которые позволяют не только своевременно диагностировать ранние нарушения, но и помогают выбрать наиболее рациональную лечебную тактику в отношении каждой пациентки с данной патологией.



Таблица 1. Эхографические особенности эмбриона и фетоплацентарной системы у беременных с ранним токсикозом

Эхографический признак	Частота	
	Основная группа (n = 76)	Группа сравнения (n = 32)
Отставание копчико-теменного размера плода (КТР) от срока > 7 дней	-	2 (6,25%)
Брадикардия	-	1 (3,13%)
Тахикардия	3 (3,95%)	3 (9,38%)
Раннее маловодие	-	4 (12,5%)
Многоводие	3 (3,95%)	3 (9,38%)
Изменение структуры хориона	4 (5,26%)	5 (15,63%)
Отслойка хориальной ткани	-	5 (15,63%)
Гипертонус миометрия	13 (17,11%)	15 (46,88%)
Изменение структуры желточного мешка	6 (7,89%)	6 (18,75%)
Нарушения кровотока в маточных артериях	5 (6,58%)	5 (15,63%)
Нарушения кровотока в спиральных артериях	7 (9,21%)	10 (31,25%)

При проведении УЗИ у беременных основной группы и группы сравнения были получены следующие данные (табл. 1).

Как видно из приведенных в таблице данных, маркеры угрожающего (повышение тонуса миометрия) и начавшегося (наличие отслоек хориальной ткани и плодных оболочек) прерывания беременности, а также нарушений развития эмбриона (отставание КТР эмбриона, бради- и тахикардия, мало- и многоводие) выявляли у беременных, получавших дидрогестерон, в 2,4-3,9 раза реже или не выявляли совсем.

При изучении кровотока в маточных артериях у 5 (6,58%) беременных основной группы и у 5 (15,63%) – группы сравнения было установлено повышение сосудистого сопротивления в сроки от 8 до 14 нед. При оценке кровотока в спиральных артериях в указанные сроки также отмечено повышение сосудистого сопротивления у 7 (9,21%) женщин основной группы и у 10 (31,25%) – группы сравнения. Следует подчеркнуть, что лишь в одном случае в основной группе наблюдался рецидив клиники среднетяжелой рвоты беременных.

С целью оценки степени тяжести нарушений метаболизма и контроля за эффективностью терапии нами было проведено исследование уровня лептина у беременных основной группы и группы сравнения при поступлении в стационар (на пике клинической картины рвоты средней степени тяжести и чрезмерной) на сроках гестации 6-12 нед

и 16-18 нед по завершении плацентации (начало активной плацентарной гормонпродукции). Как установлено последними исследованиями, отмечается связь между уровнем лептина и выраженностью клинических симптомов раннего токсикоза. В работе N. Aka et S. Atalay, обследовавших 36 беременных с неосложненным течением гестационного процесса и чрезмерной рвотой, в сыворотке крови последних отмечено значительное повышение уровня лептина, инсулина. В то же время уровни кортизола, хорионического гонадотропина и тиреотропного гормона были ниже, чем при нормальном течении беременности. Таким образом, авторы рассматривают лептин как маркер тяжелого течения раннего токсикоза [14]. В указанные сроки нами также было проведено исследование уровня лептина в контрольной группе (соматически здоровые женщины с неосложненным течением беременности). Полученные нами данные представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, при чрезмерной рвоте и в основной группе, и в группе сравнения исходные значения лептина в сыворотке крови были достоверно выше, чем при неосложненной беременности. При рвоте средней степени тяжести достоверных отличий в уровне лептина выявлено не было. Средние значения лептина у беременных основной группы (получавших дидрогестерон) к 16-18-й неделе при среднетяжелой и чрезмерной рвоте в I триместре достоверно не

Таблица 2. Значения лептина в сыворотке крови у беременных с ранним токсикозом (нг/мл)

Срок беременности, недели	Контрольная группа	Основная группа		Группа сравнения	
		Рвота средней тяжести	Чрезмерная рвота	Рвота средней тяжести	Чрезмерная рвота
6-12	8,6 ± 1,8	9,7 ± 2,4	31,3 ± 3,1*	10,7 ± 2,2	29,4 ± 2,3*
16-18	11,3 ± 1,6	10,6 ± 2,1	14,2 ± 2,8	12,9 ± 1,6	47,1 ± 3,1*

\* При сравнении аналогичных показателей при неосложненной беременности разница достоверна.



**Таблица 3. Показатели сосудистого сопротивления в маточных и спиральных артериях в группе беременных с выявленными нарушениями на сроках 16-19 нед**

Показатель сосудистого сопротивления	Маточные артерии	Спиральные артерии
Систола-диастолическое соотношение (СДО)	2,55 ± 0,14	1,9 ± 0,14
Пульсационный индекс (ПИ)	2,08 ± 0,04	1,23 ± 0,09*
Индекс резистентности (ИР)	0,61 ± 0,07	0,47 ± 0,04

\* При сравнении аналогичных показателей при неосложненной беременности разница достоверна.

**Таблица 4. Показатели сосудистого сопротивления в артерии пуповины в группе беременных с выявленными нарушениями на сроках 16-18 нед**

Показатель сосудистого сопротивления	Артерия пуповины
СДО	4,03 ± 0,17
ПИ	1,63 ± 0,08
ИР	0,74 ± 0,07

отличались от нормативных параметров. Высокие значения его сохранялись лишь у 2 (2,63%) беременных с метаболическим синдромом, у которых впоследствии манифестировал гестационный сахарный диабет на сроках 24-26 нед.

При повторном эхографическом и доплерографическом исследованиях в 16-19 нед беременности нами было отмечено, что у женщин основной группы, которые получали дидрогестерон (Дуфастон), биометрические параметры плода (бипариетальный размер, окружность головки, окружность живота, длина бедра) соответствовали нормативным параметрам или даже превышали их на 7-10 дней. В группе же сравнения у беременных, не получавших дидрогестерон, во всех трех наблюдениях с исходным отставанием КТР эмбриона от срока беременности снижение биометрических параметров сохранялось и в дальнейшем.

При контрольном доплерографическом исследовании параметров маточно-плацентарного кровотока было выявлено, что в спиральных артериях повышенные индексы сосудистого сопротивления сохранялись лишь у 2 из 7 (28,57%) беременных, получавших дидрогестерон, и у 6 из 10 (60%) — не получавших препарат. Аналогичные значения были выявлены при изучении кровотока в маточных артериях. Значения сосудистого сопротивления в маточных и спиральных артериях у пациенток группы сравнения представлены в таблице 3.

Вместе с тем сохраняющиеся гемодинамические нарушения в маточных и спиральных артериях потребовали продолжения комплексной терапии с использованием дидрогестерона с повторным контрольным доплерографическим исследованием на 20-22-й неделе беременности. При этом у 3 (42,86%) из 7 беременных основной группы патологические изменения носили односторонний характер, а у одной — двусторонний с наличием дикротической выемки. При дальнейшем контроле за течением беременности выявлено развитие у этих пациенток клиники нефропатии. У 6 (5,0%) беременных на сроках от 32 до 34 нед диагностирована субкомпенсированная форма

почечной недостаточности с присоединением нарушений в плодово-плацентарном звене системы мать-плацента-плод. У женщин группы сравнения окончательная нормализация гемодинамических параметров маточно-плацентарного кровотока к 20-22-й неделе беременности произошла лишь в 4 из 10 (40%) наблюдений. Гемодинамические нарушения сохранялись у 6 (60%) женщин. В дальнейшем у них были диагностированы плацентарная недостаточность различной степени тяжести и гестоз. При доплерографическом исследовании кровотока в артерии пуповины в 16-19 нед у 65 (85,52%) обследуемых основной группы получены значения, соответствующие неосложненному течению беременности. Для них установлено достоверное уменьшение величин углозависимых индексов в течение всего периода наблюдения. При этом к доношенному сроку беременности отмечено максимальное снижение значений ПИ и ИР до  $0,75 \pm 0,09$  и  $0,52 \pm 0,04$  соответственно.

В то же время в 11 (14,47%) наблюдениях в основной группе на сроке 16-19 нед выявлено повышение сосудистого сопротивления в артерии пуповины. В группе сравнения повышение сосудистого сопротивления в артерии пуповины плода было выявлено в 11 (34,4%) наблюдениях (табл. 4).

На сроках 20-22 нед при контрольном доплерографическом исследовании у всех беременных основной группы нами выявлена нормализация параметров кровотока. Однако в группе сравнения нарушения сохранялись у 7 (63,6%) из 11 женщин.

Во всех указанных наблюдениях при сохранении нарушений плодово-плацентарного кровотока на сроках 32-34 нед диагностирован синдром задержки роста плода I-II степени. При этом в половине из них выявлено сочетание нарушений кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном звеньях (II степень гемодинамических нарушений) системы мать-плацента-плод, что дало основание диагностировать субкомпенсированную плацентарную недостаточность.



Таблица 5. Осложнения во II и III триместрах беременности у женщин с ранним токсикозом

Осложнения	Абсолютное и относительное количество женщин с данным осложнением	
	Основная группа	Группа сравнения
Угрожающий поздний выкидыш	11 (14,5%)	15 (46,9%)
Угрожающие преждевременные роды	9 (11,8%)	10 (31,3%)
Анемия беременных	13 (17,1%)	10 (31,3%)
Гестационный пиелонефрит	7 (9,2%)	3 (9,38%)
Гестоз	9 (11,8%)	6 (18,75%)
Плацентарная недостаточность	7 (9,2%)	9 (28,1%)
Синдром задержки развития плода	5 (6,6%)	7 (21,9%)
Гипоксия плода	2 (2,63%)	2 (6,25%)

Полученные нами данные свидетельствуют, что на начальных этапах формирования плацентарной недостаточности большое значение имеют нарушения маточно-плацентарного кровообращения с вовлечением в патологический процесс плодово-плацентарного звена. Следует отметить, что в нашем исследовании у всех беременных были исключены пороки развития плода и хромосомные аномалии, так как для плацентарной недостаточности при данной патологии характерны другие патогенетические механизмы развития. Всем включенным в группы исследования пациенткам в дальнейшем проводили определение уровня СЭФР и ФРП в материнской крови в 16-18, 27-29, 35-37 нед беременности. Полученные результаты показали, что при неосложненной беременности уровень СЭФР повышался на протяжении всего срока гестации с наиболее быстрым повышением после 30 нед беременности, а именно к началу II триместра беременности. Средние значения СЭФР – 21,7 пкг/мл, к концу II триместра составили 34,9 пкг/мл, а в III триместре – 94,4 пкг/мл.

В те же сроки определяли количество ФРП в материнской крови: к началу II триместра беременности средние значения ФРП составили 133,66 пкг/мл, продолжавшие неуклонно расти и достигшие своего пика к концу II триместра, к началу III триместра составили 335,8 пкг/мл. Далее отмечалось снижение уровня ФРП (в III триместре он составил 221,2 пкг/мл), тем не менее его концентрация превышала таковую в начале II триместра беременности. У пациенток со среднетяжелой и чрезмерной рвотой меняется концентрация факторов роста. Так, у женщин основной группы (получавших в первой половине беременности дидрогестерон) средний уровень СЭФР достоверно не отличается от показателей при нормально протекающей беременности. У беременных с чрезмерной рвотой в I триместре, не получавших дидрогестерон, при развитии плацентарной недостаточности уровень СЭФР повышается в 6,4 раза. Однако несмотря на эффективность профилактических мероприятий, риск развития плацентар-

ной недостаточности у женщин с чрезмерной рвотой в I триместре сохраняется в III триместре. Так, концентрация ФРП у беременных основной группы с чрезмерной рвотой все равно ниже, чем при неосложненной беременности в 1,36 раза, у беременных группы сравнения со среднетяжелой рвотой в I триместре – почти в 2 раза, с чрезмерной – в 2,46 раза.

В процессе динамического клинико-лабораторного и ультразвукового мониторинга за дальнейшим течением беременности во II и III триместрах в основной группе и группе сравнения выявлены осложнения, представленные в таблице 5.

Таким образом, у женщин с ранним токсикозом, не получавших дидрогестерон в первой половине беременности, в 2,65 раза чаще сохраняются признаки угрожающего прерывания беременности и недонашивания беременности, в 3,1 раза чаще развивается плацентарная недостаточность (синдром задержки развития плода в 3,31 раза, гипоксии – в 2,37 раза), в 1,6 раза – гестоз.

### Выводы

Беременные с ранним токсикозом составляют группу риска по невынашиванию и недонашиванию беременности, плацентарной недостаточности, гестозу.

При назначении Дуфастона пациенткам со среднетяжелой и чрезмерной рвотой частота невынашивания беременности снижается более чем в 2,5 раза, плацентарной недостаточности – в 3,1; гестоза – в 1,6 раза.

Положительный эффект применения Дуфастона обусловлен нормализацией условий для формирования системы мать-плацента-плод в I-II триместре беременности, показателей метаболизма беременной (уровня лептина), параметров маточно-плацентарного кровотока, продукции факторов роста плаценты и сосудисто-эндотелиального фактора роста.

Список литературы находится в редакции

\*\*\*



# Вагітність та фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз

І.А. Жабченко, д.м.н.,  
завідувачка відділення патології вагітності та пологів  
Інституту педіатрії, акушерства і гінекології АМН України



**М**олочні залози (МЗ) є частиною репродуктивної системи жінки та являють собою класичний орган-мішень, на який діють близько 15 гормонів. Найбільш значущими з них є стероїдні статеві гормони, пролактин, лютеїнізуючий і фолікулостимулюючий гормони, гормони щитоподібної залози (тироксин, трийодтиронін), соматотропний гормон, кортизол, інсулін, андрогени, мелатонін. Такий широкий спектр гормональних впливів на МЗ може спричинити розвиток різних патологічних дисгормональних процесів – мастопатій, що в свою чергу є чинником ризику розвитку раку МЗ (РМЗ).

До передпухлинних захворювань передусім належать різні варіанти дисплазії МЗ, наприклад фіброзно-кістозна хвороба МЗ (ФКХМЗ), більш відома як фіброзно-кістозна мастопатія. Це одне із найпоширеніших захворювань у жінок: у популяції захворюваність складає 30-40%, а серед пацієток із гінекологічними захворюваннями – 58-80% [3, 19]. Найвища частота ФКХМЗ припадає на репродуктивний вік жінки (25-49 років), тобто на той період, коли найбільш актуально постає питання планування сім'ї та народження дітей [12]. Частота ФКХМЗ у вагітних, за даними М. Енкіна та співавт. (2003), становить від 3,7 до 18,7% (в залежності від расової, професійної приналежності та місця проживання). Аналогічних даних вітчизняних вчених та фахівців країн СНД в доступній літературі не знайдено. У той же час різні форми мастопатій можуть спричинити розвиток РМЗ: за наявності проліферативних форм мастопатій ризик розвитку раку підвищується у 3-5 разів. В Україні з 1995 р. РМЗ посідає перше місце серед усіх злоякісних новоутворень серед жіночого населення, і щорічно невпинно підвищується рівень захворюваності. Так, за даними А.С. Зотова та Е.О. Белик (2005), за останні 20 років частота РМЗ підвищилася більш ніж удвічі. Кожна жінка, що захворіла на РМЗ, в середньому втрачає 17-18 років життя, що становить 53% від усіх втрат жіночої популяції нашої країни. При цьому пацієнтки із давніми захворюваннями становлять 40%, а летальність упродовж першого року з дня встановлення діагнозу РМЗ – 12,6%.

На жаль, лікування РМЗ навіть на ранніх стадіях захворювання не дає стовідсоткової ефективності – понад 20% жінок помирають внаслідок метастатичних уражень різних органів [24, 26].

Таким чином, у протираковій боротьбі поряд із ранньою діагностикою злоякісних пухлин немаловажним є своєчасне виявлення та лікування передпухлинних захворювань МЗ.

Водночас досить часто доброякісні захворювання МЗ залишаються невиявленими, особливо у жінок, що належать до груп ризику, зокрема з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом: неплідність, невиношування вагітності, дисгормональні та запальні захворювання статевих органів, велика кількість штучних абортів; із патологією печінки та жовчовивідних шляхів, щитоподібної залози; ожирінням, цукровим діабетом тощо. За останнє десятиріччя спостерігається підвищення частоти доброякісних захворювань МЗ з одночасним зменшенням віку хворих [8]. Іноді першим сигналом про негаразди в організмі є болючість МЗ – мастодинія, яка може бути як циклічною, тобто пов'язаною з фазами менструального циклу (МЦ), так і нециклічною, що супроводжує інші захворювання. Циклічна форма мастодинії тісно пов'язана з гормональним балансом жінки та розвивається при виникненні абсолютної або відносної гіперестрогенії у II фазі МЦ за рахунок збільшення кількості електролітів (натрію) у клітинах залози. Утримуючи молекули води, вони спричиняють формування набряків тканин та появу болю [18, 20]. Цей симптом спостерігається у жінок із недостатністю лютеїнової фази та неплідністю. На фоні дифузної доброякісної дисплазії МЗ (мастопатії) циклічну мастодинію виявляють у 40-50% пацієток. Досить часто вона є одним із перших проявів дифузної мастопатії та регресує, коли захворювання набуває більш вираженої форми (кістозно-вузлової) [6].

Характерним для захворювань МЗ є відсутність чіткої диференціації фізіологічних і патологічних змін, що пов'язано передусім з тим, що залоза ніколи не перебуває у стані морфофункціональної стабільності через її високу чутливість до гормональних чинників, а також внаслідок впливу на її структуру



як генітальної, так і екстрагенітальної (соматичної та ендокринної) патології, особливо психоемоційного статусу [13].

Вагітність – процес динамічний, під час якого відбуваються постійні гормональні зміни відповідно до терміну гестації та потреб організму жінки і плода. Патологічні зміни МЗ посилюються за наявності зазначених вище чинників ризику та дисбалансу у співвідношенні естрогени/прогестерон у вагітних на фоні фізіологічної проліферації у процесі підготовки до лактогенезу та лактопоезу. У тканинах МЗ наявна певна концентрація прогестерону та естрадіолу, що взаємодіють із відповідними рецепторами. Слід зазначити, що концентрація прогестерону в МЗ у 2-10 разів вища, ніж у плазмі крові [13, 18]. Гормон пролактин разом з естрогенами та прогестероном суттєво впливає на формування та функціональну активність МЗ, стимулює процес лактації, а також збільшує кількість рецепторів естрогенів у залозі, підвищує їхню чутливість до найактивнішої фракції естрогенів – естрадіолу, що може впливати на розвиток проліферативних процесів у тканинах МЗ. У більшості пацієнок розвиток та прогресування мастопатії відбуваються на фоні гіперпролактинемії [5, 19].

Досить часто саме виражена мастодія при затримці менструації є причиною звернення пацієнок до акушера-гінеколога, а також ранньою ознакою вагітності у цього контингенту. Ознаки мастодії особливо виражені при дифузній формі мастопатії упродовж I та II триместрів вагітності та супроводжуються загрозою переривання вагітності, раннім гестозом, зниженням якості життя жінок, що також є проявом порушення адаптації до вагітності на фоні гормонального дисбалансу та потребує медикаментозного втручання.

Багато інших чинників ризику розвитку ФКХМЗ пов'язані із тривалістю естрогенної стимуляції МЗ. Серед них основну роль відіграють порушення репродуктивних змін у житті жінки: раннє менархе, пізні перші пологи (після 30 років) та останні (після 40 років); відсутність грудного вигодовування або його тривалість менше 5 міс, аборти в анамнезі [5, 9, 17]. До чинників ризику розвитку ФКХМЗ належать також такі гінекологічні захворювання, як лейоміома матки, ендометріоз, полікістоз яєчників, гіперплазія ендометрія, хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, порушення МЦ [3]. Велику роль у генезі патології МЗ відіграють екстрагенітальні захворювання (цукровий діабет, ожиріння, метаболічний синдром, гіпофункція щитоподібної залози, коліт, дисбактеріоз), інфекції (хламідіоз, уреоплазмоз, вірусні інфекції), інтоксикації (пріоритетні ксенобіотики – солі важких металів, хлорорганічні пестициди), психічні травми. Водночас сучасне забруднення довкілля хлорорганічними сполуками, що належать до репродуктивних токсикантів і мають естрогеноподібні властивості (ДДТ та його метаболіти), призводить до їхнього накопичення в тканинах організму,

особливо в жировій, яка превалює у структурі МЗ, та до зв'язування з рецепторами статевої системи на замісній основі.

Одним із загально визнаних чинників ризику розвитку патології МЗ як гормонозалежного процесу є порушення функції печінки та жовчовивідних шляхів, оскільки синтез та обмін стероїдних гормонів відбувається саме за участю цих органів. За наявності дисгормональних змін у МЗ ці порушення спостерігають у 50-70% хворих [9]. Печінка має важливе значення для регуляції різноманітних процесів, що пов'язані з обміном стероїдів, синтезом холестерину та гормонзв'язуючих білків крові, механізмами інактивації та виведення з жовчю естрогенів (у вигляді ефірів із сірчаною та глюкуроною кислотами) та прогестерону (шляхом трансформації останнього у неактивний прегнадіол) [14, 21]. Хронічна дисфункція печінки посилює місцево-тканинні розлади в МЗ та призводить до посилення вже існуючого гормонального дисбалансу. Визнано патогенний вплив гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, підвищення рівнів ліпопротеїдів дуже низької щільності з одночасним зниженням концентрації ліпопротеїдів високої щільності у крові на стан МЗ та процеси канцерогенезу [5, 9, 14]. Водночас у розвитку ФКХМЗ значна роль належить порушеній функції кишечника (хронічні закрепи, порушення мікрофлори, нестаток клітковини в харчових продуктах), що навіть при фізіологічній вагітності зумовлено особливостями гормонального фону, розташуванням та об'ємом вагітної матки у черевній порожнині. При цьому можлива реабсорбція з кишечника естрогенів, які вже були виведені з жовчю [18].

Порушення функції печінки набувають особливого значення за умов екологічного забруднення, оскільки внаслідок цього порушується метаболізм гормонів, знижується інактивація естрогенів і зменшується синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони [9, 21, 24]. Попередні дослідження за участю здорових вагітних і з лейоміомою матки свідчать про таке [7, 10]:

- в Україні у загальній популяції вагітних значно зменшилася кількість практично здорових жінок (без соматичної патології) і одночасно зросла кількість вагітних із доброякісними пухлинами матки;
- у всіх обстежених жінок під час вагітності та у період лактації виявлено носійство залишків хлорорганічних пестицидів та важких металів у таких біологічних середовищах і тканинах, як сироватка крові, плацента, пуповинна кров, волосся, грудне молоко.

Виходячи з викладених міркувань, нами була висунута гіпотеза, що у пацієнок із ФКХМЗ, кількість яких серед контингенту вагітних невпинно зростає, перебіг вагітності також відрізнятиметься від фізіологічного внаслідок тісного зв'язку між гормональною регуляцією стану МЗ та гормональним забезпеченням вагітності й впливу екологічних чинників довкілля.



Широко відома роль психоемоційного напруження як у генезі ФКХМЗ, так і в розвитку ускладнень вагітності у жінок із цим захворюванням [16, 19]. Слід зазначити, що у таких пацієнток вагітність частіше ускладнюється загрозою переривання, що потребує призначення великої кількості медикаментів, які не завжди дають позитивний ефект [2, 16]. Вивчення психоемоційного стану у жінок із ФКХМЗ з позицій психосоматичної медицини майже не проводилося, проте відомо, що наявність доброякісної пухлини є стресорним чинником для їхньої психіки. [15]. Високий рівень тривоги за стан новонародженого та його нормальний розвиток у пацієнток із ФКХМЗ формує хронічну стресорну реакцію, що призводить до вегетативних порушень, підвищення функції надниркових [1, 4]. За наявності складних відносин у родині та конфліктів психоемоційне напруження може переходити в психоемоційний синдром, який порушує гомеостаз та викликає різноманітні патологічні процеси. Організм відповідає на стресорні ситуації синтезом гормонів і медіаторів стресу, які є маркерами адаптаційних можливостей організму [11].

Вивчення психоемоційного стану вагітних із ФКХМЗ та його взаємозв'язок із нейроендокринним компонентом стресорної реакції є важливим як у вирішенні питання патогенезу ФКХМЗ, розробки своєчасних лікувально-профілактичних заходів, так і для можливості планування наступної вагітності. Відомо, що навіть у здорових жінок під час вагітності та після пологів відбуваються деякі зміни психоемоційного стану [1, 11]. Окремі автори пропонують застосовувати спеціальні психологічні методики для визначення психологічних відмінностей вагітних у нормі та у разі розвитку акушерської або соматичної патології, однак психологічні реакції у жінок, що страждають на ФКХМЗ, та вплив на них сучасних патогенних чинників до теперішнього часу вивчені недостатньо.

Спірним залишається питання фізичних травм МЗ як чинника ризику розвитку патологічних процесів залози.

Максимальний анатомічний та функціональний розвиток МЗ відбувається наприкінці вагітності, до періоду лактації, але підготовка триває впродовж усієї вагітності під впливом гормонів яєчників та плаценти. Під час вагітності процеси проліферації та мітотична активність клітин епітелію виражені особливо різко. У жінок, що вже годували груддю, епітеліальні клітини залози проходять стадію зворотного розвитку до часткового руйнування альвеол наприкінці періоду лактації. У жінок, що не годували груддю, часточки альвеол можуть частково зберегатися, оскільки процес зворотного розвитку залишається не завершеним. Ця обставина підвищує ризик розвитку проліферативних процесів [17, 23]. Таким чином, в осіб із ФКХМЗ під час вагітності досить часто зустрічаються мастодинія, галакторея, порушення стану плода, загроза переривання вагітності [1, 22].

Серед великої кількості праць, присвячених проблемі патології МЗ у жінок при різних формах гінекологічної патології та різних вікових груп, дуже мало досліджень, які б давали уявлення про особливості перебігу періоду вагітності у пацієнток із ФКХМЗ та про ті зміни, що відбуваються в МЗ у даного контингенту на етапах підготовки до лактогенезу та лактопоезу. Доведено, що ускладнений перебіг вагітності та пологів спостерігають у всіх жінок із зазначеними чинниками ризику щодо розвитку ФКХМЗ, що і зумовлює актуальність досліджень, які тривають у відділенні патології вагітності та пологів Інституту педіатрії, акушерства і гінекології АМН України.

Попередні результати роботи в зазначеному напрямку підтверджують нашу гіпотезу щодо наявності суттєвих відхилень у перебігу вагітності у жінок із ФКХМЗ. Причому вражає той факт, що понад 35% пацієнток дізналися про наявність патології МЗ лише під час вагітності [8]. Отже, на даному етапі можна стверджувати, що діагностика патологічних процесів МЗ у жінок активного репродуктивного віку є недостатньою. Тому виходом із цієї ситуації, на наш погляд, може стати:

- проведення низки організаційних заходів, серед яких обов'язковими є огляд та пальпація МЗ у всіх жінок на прийомі у лікаря в жіночій консультації або у стаціонарі;
- обов'язкове ультразвукове обстеження МЗ у всіх пацієнток, що стають на облік у жіночій консультації з приводу вагітності;
- мамографія або ультразвукове обстеження МЗ, у залежності від віку та індивідуальних особливостей анамнезу і стану здоров'я;
- проведення санітарно-просвітницької роботи з жінками щодо ризику розвитку РМЗ та необхідності регулярних оглядів у фахівців та самообстеження МЗ із залученням наочних засобів (плакати, брошури, інструкції з методики самообстеження МЗ, рекомендації щодо способу життя та особливостей харчування при ФКХМЗ).

Вищезазначені заходи сприяють виявленню прихованих форм патологічних процесів МЗ та зменшенню кількості ускладнень у даного контингенту жінок як упродовж усього життя, так і під час вагітності.

Враховуючи комплексний взаємний вплив змін гормонального статусу вагітних із ФКХМЗ, їхнього психоемоційного стану та порушень в роботі шлунково-кишкового тракту і печінки з наступним розвитком негативних наслідків щодо перебігу вагітності та основного захворювання, виникає необхідність у подальших поглиблених дослідженнях стану та функціонування окремих систем та органів вагітних із ФКХМЗ. На основі цього стане можливою розробка лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію виявлених порушень і покращання якості життя та стану здоров'я вагітних із доброякісними дисгормональними захворюваннями МЗ та їхніх нащадків.

**Література**

1. Абрамченко В.В., Каплун И.Б. Особенности психосоматического состояния беременных женщин // Медико-психологические аспекты брака и семьи. – Харьков, 1985. – С. 96-97.
2. Габуня М.С. Репродуктивное здоровье женщин и состояние молочных желез. Дис... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 29 с.
3. Громова А.М., Громова А.Л. Особенности гинекологического обследования больных с заболеваниями молочных желез // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 6. – С. 39-40.
4. Губин В.А., Черниченко И.И. Психологические аспекты проживания беременных женщин на радиоактивно загрязненной территории // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – № 2. – С. 56-58.
5. Дубоссарская З.М., Паливода Л.В., Сорока И.А., Заворотная Ю.В. Патогенетические подходы к лечению дисгормональной мастопатии // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Фенікс, 2001. – С. 250-251.
6. Дубоссарская З.М. и соавт. Теория и практика гинекологической эндокринологии. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2005. – 412 с.
7. Жабченко І.А., Демченко В.Ф., Демченко П.І. Роль пектинопрофілактики у зниженні негативного впливу чинників довкілля на організм вагітних та новонароджених // 36. наукових матеріалів науково-практичного семінару в рамках Всесвітнього дня проти дії СОЗ «Планета без стійких органічних забруднювачів (СОЗ)». – К., 2005. – С. 59-65.
8. Жабченко І.А., Бондаренко О.М. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз та вагітність: проблеми та шляхи їх вирішення // 36. доповідей Всеукраїнського наукового форуму «Здорова нація: здоров'я жінки та дитини». – К., 2008. – С. 113-115.
9. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатия и рак молочной железы. Краткое руководство. – М.: «МЕДпресс-информ», 2005. – 112 с.
10. Коломийцева А.Г., Жабченко И.А., Диденко Л.В. и др. Содержание некоторых ксенобиотиков и эссенциальных микроэлементов в организме женщин с лейомиомами матки в период лактации // Сб. трудов межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в диагностике и терапии гинекологических заболеваний и нарушений полового развития у девочек». – М., 2005. – С. 316-318.
11. Кочнева М.А., Сумовская А.Е., Орлова М.М. Психологические реакции у женщин при физиологическом течении беременности // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 3. – С. 13-16.
12. Ласачко С.А. Профілактика непланової вагітності при дифузній доброякісній гіперплазії молочних залоз. Автореф. дис... канд. мед. наук. – К., 1999. – 20 с.
13. Ласачко С.А., Квашенко В.П., Яшина Е.Г. Диагностика и возможности терапии мастодинии в практике акушера-гинеколога // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 3 (207). – С. 8.
14. Опухоли молочной железы. – К.: Книга плюс, 2003. – 208 с.
15. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Заболевания молочных желез. Возможности диагностики: в помощь практическому врачу // Вестник Российской Ассоциации акушеров и гинекологов – 2000. – № 4. – С. 72.
16. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. – Л.: Медицина, 1998. – 246 с.
17. Сидорова И.С., Овсянникова Т.В. Практическое руководство по клинической гинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 448 с.
18. Смоланка И.И., Досенко И.В. Дисгормональные гиперплазии молочных желез: этиология, клинические формы, принципы терапии // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 3 (6). – С. 42-43.
19. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Рось Н.В. Дисгормональные заболевания молочных желез в практике гинеколога-эндокринолога // Эндокринная гинекология. – К., 2003. – С. 147-181.
20. Татарчук Т.Ф., Давыдова Ю.В., Косянчук Н.Ю. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины. Клиническая лекция // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 3 (9). – С. 66-70.
21. Хаецкий И.К., Корицкая Л.Н. Ретиноиды, гепатобилиарные нарушения и опухоли молочной железы // Доктор. – 2003. – № 4. – С. 53-55.
22. Чайка В.К., Сергиенко М.Ю., Ласачко С.А. Молочная железа от 0 до 18. – Донецк: Альматео, 2006. – 120 с.
23. Чернуха Е.А. Нормальный и патологический послеродовой период. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 272 с.
24. Чистяков С.С. Лечебная тактика при фибронокистозной болезни молочных желез (учебное пособие). – М., 2005. – 20 с.
25. Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Д. и др. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка. – С.Пб.: Петрополис, 2003. – 480 с.
26. Porter P. «Европеизация» риска развития рака молочной железы // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 3 (12). – С. 70-71.



# Оптимизация родоразрешения с помощью геля Дианатал®

Ю.В. Давыдова, д.м.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины»



Во вступлении хочется привести слова выдающегося акушера XIX столетия Э. Бумма: «При физиологических условиях, которые, к счастью, имеются в преобладающем большинстве всех родов, изгнание плода и его придатков осуществляется силами природы в наиболее совершенном виде. Там, где природа предусмотрительна, для искусства остается мало дела, остается наблюдать за течением родов, чтобы своевременно распознать отклонения от нормы, заботиться о соблюдении известных мер и внушать роженице бодрость духа и доверие к своим действиям. Плох акушер, который не может выждать бережной тактики природы, хочет вести роды по хирургическим принципам и всегда хватается за щипцы и другие инструменты. Чем активнее родовспоможение, тем оно опаснее. Многоделанье и нетерпеливость только вредят».

Однако за двести последующих лет родовспоможение претерпело значительные изменения. В настоящее время преобладает мнение о том, что на исход родов у первородящих значительное негативное влияние имеют следующие факторы:

- увеличение продолжительности родов;
- повышенная заболеваемость матерей;
- повышение частоты оперативного родоразрешения (влагалищное оперативное родоразрешение, кесарево сечение);
- повреждения родового канала.

Число первородящих женщин в настоящее время увеличивается, коэффициент родов составляет 1,4 на женщину, что в свою очередь приводит к повышению частоты абдоминального родоразрешения и хирургических вмешательств при влагалищном родоразрешении.

Каждый специалист, участвующий в родоразрешении сегодня, осознает, что даже несколько минут про-

медления в случае негативного изменения акушерской ситуации может фатально повлиять на материнский и перинатальный исходы.

Одной из острых проблем акушерства и перинатологии является родовой травматизм плода и новорожденного, имеющий не только медицинское, но и социальное значение, поскольку родовая травма обуславливает и перинатальную смертность, и детскую инвалидность.

Так, например, в России отмечается повышение частоты родовой травмы новорожденных (в 1,6 раза) за счет так называемой «другой» родовой травмы, в то время как частота внутричерепной родовой травмы резко снизилась с 9,3 до 1,67‰ (табл. 1).

Такие результаты могут быть объяснены изменением тактики ведения родов (повышением частоты абдоминального родоразрешения), а также изменением статистического учета этой патологии с 1999 г., когда в рубрику «родовая травма» стали включать переломы ключицы и кефалогематомы. Все это в течение последних четырех лет определило повышение частоты всей родовой травмы (за счет «другой») до уровня 41,1-42,6‰, что, безусловно, свидетельствует о недостаточном уровне медицинской помощи в акушерском стационаре [1].

Следует также принять во внимание, что в последние десятилетия на исход родов стали влиять такие факторы, как макросомия плода, увеличение размера головки плода, поздний пубертат, поздняя менопауза. С момента приобретения людьми устойчивого вертикального положения процесс родов становился все более сложным и болезненным вследствие увеличения размеров головки плода и изменения угла наклона таза. John R. Skoyles (2006) предположил, что у современных людей размер головного мозга превышает размер предшественников (*homo erectus*). Хотя у *homo erectus* мог быть нормальный

Таблица 1. Заболеваемость новорожденных в России на 1000 родившихся живыми (1991-2002 гг.)

Заболевания	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2002/1991
Родовая травма	26,3	27,9	27,6	31,5	32,5	32,7	31,6	31,3	41,7	41,1	42,6	41,9	159,3
В т.ч. внутричерепная	9,3	10	9,9	9,8	9,6	8,74	7,37	6,75	3,06	2,15	1,8	1,67	18



IQ без увеличения размера головного мозга, это изменение стало необходимым для повышения резервных возможностей в процессе выживания наших предшественников.

Другим примером является исследование турецких ученых [7], в котором представлены результаты анализа 1000 историй родов в университетской клинике Стамбула. В ходе исследования было выявлено, что в группе женщин с массой плода  $4272 \pm 239$  г частота кесарева сечения составила 28,8 против 16,6% в контрольной группе. В 2,4% случаев отмечены повреждения плеча, в 2,3% – переломы ключицы у плода; перинатальная смертность в данной группе – 0,8%. В контрольной группе (вес плода  $3277 \pm 316$  г) подобных осложнений не наблюдалось.

Несмотря на то что за последние годы разработаны и внедрены методики для снижения материнской и перинатальной смертности, все еще недостаточно методов облегчения самого родового процесса и снижения заболеваемости родильниц.

Представляем данные анализа 5377 случаев вагинального родоразрешения за период 1999–2003 гг., проведенного в Австрии. Так, из 5044 беременных, у которых произошли спонтанные вагинальные роды, у 32 (0,6%) отмечены травмы с повреждением сфинктера, а из 333 женщин, которым были проведены хирургические манипуляции при вагинальном родоразрешении, подобные травмы отмечены у 14 (4,2%) [6]. Повышение риска травмы промежности было связано со следующими факторами: удлинение первого и второго периодов родов ( $p = 0,001$ ), первые роды ( $p = 0,003$ ; тест Манна-Уитни), крупный плод ( $p = 0,031$ ), проведение эпизиотомии ( $p = 0,004$ ; тест Фишера), применение акушерских щипцов ( $p = 0,002$ ). Независимыми факторами риска признаны: макросомия плода ( $p = 0,004$ ; отношение рисков [ОР] 1,68; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,18–2,41), а также сочетание наложения акушерских щипцов с медио-латеральной эпизиотомией ( $p < 0,001$ ; ОР 5,62; 95% ДИ: 2,16–14,62). Авторы исследования рекомендуют минимизировать наложение акушерских щипцов, а также точно оценивать риск для матери и плода при его макросомии.

В США в университетской клинике г. Майами проведен анализ историй родов 71 959 женщин за 7-летний период. Факторами риска для тяжелой травмы тканей родового канала являлись: возраст матери, вес плода, хирургические манипуляции при вагинальном родоразрешении [4]. В исследовании, выполненном в Бостоне, доказано, что при проведении вакуум-экстракции плода выполнение эпизиотомии сопряжено с повышенным риском травмы промежности [5].

В последние несколько лет для облегчения вагинального родоразрешения в Европе стали широко применять новый препарат – акушерский гель Дианатал. Дианатал представляет собой стерильный, изотонический гель со слабощелочным значением pH (5,5–6,5), практически без цвета и запаха. Препарат не содержит в своем составе каких-либо фармакологически активных компонентов и консервантов, следовательно, абсолютно безопасен для матери и ребенка.

Еще в I веке до нашей эры Соранус из Эфеса впервые применил смазывание маслом родовых путей, однако использование геля Дианатал может считаться нововведением в современном акушерстве. Действие этого препарата – чисто физическое и основано на его способности уменьшать силу трения, возникающую между родовыми путями матери и плодом в процессе родов. При нанесении Дианатала образуется биоадгезивная пленка на стенках вагинального родового канала, снижающая трение между ним и ребенком, что способствует сокращению продолжительности родов, увеличению резистентности мягких тканей к растяжению.

Введение Дианатала в течение всего периода родов позволяет влиять на статическое и динамическое трение, причем в первом периоде родов уменьшается статическое трение, а во втором – динамическое трение. Показания для его применения представлены в таблице 2.

Результаты применения геля Дианатал представлены в нескольких публикациях. Так, в двух акушерских отделениях женских госпиталей во Фрауэнфельде и Шаффхаузене (Швейцария) проведено рандомизированное контролируемое проспективное исследование с участием 251 первородящей. [2]. Цель испытания состояла в изучении эффективности введения геля в первом и втором периодах родов. По критериям включения анализ проведен у 183 женщин. Критериями включения в исследование являлись: возраст 18–40 лет, спонтанные роды, первородящие, одноплодная беременность, передний вид затылочного предлежания, без применения приема Кристеллера, предполагаемый вес плода 2000–4500 г. Все беременные были разделены на две группы. Группу А составляли 89 женщин, которым не назначали гель Дианатал; группу В – 94 женщины, которым вводили этот препарат. Оценивали следующие параметры: сокращение первого и второго периодов родов, уменьшение повреждений родового канала, побочные эффекты у матери и новорожденного.

В результате использования акушерского геля Дианатал сократился второй период родов на 26 мин (на 30%), что было статистически и клинически значимо ( $p = 0,026$ ).

Таблица 2. Показания для введения геля Дианатал®

С профилактической целью	С терапевтической целью
У первородящих при планируемом вагинальном родоразрешении	Затяжные роды
	Слабость родовой деятельности
	Преждевременные роды
	При планируемых хирургических манипуляциях при вагинальном родоразрешении
	При проведении родов у женщин с рубцом на матке, крупном плоде, слабости родовой деятельности в анамнезе



Таблица 3. Основные показатели течения родов в исследовании V. Geissbühler et al. (2008) [3]

Количество женщин	Неиспользование приема Кристеллера	Амниотомия	Эпидуральная анестезия	Длительность второго периода	Длительность первого периода
106	+	+/-	+/-	Уменьшилась на 21 мин (p < 0,0016)	Уменьшилась на 23 мин

У пациенток без эпидуральной анестезии также уменьшилась продолжительность первого периода родов на 65 мин (на 32%). Общая продолжительность первого и второго периодов родов в группе пациенток без эпидуральной анестезии и амниотомии сократилась на 106 мин (на 36%). Частота повреждений мягких тканей родового канала у всех женщин с использованием геля снизилась в два раза (n = 95; p < 0,024).

В другом рандомизированном контролируемом проспективном исследовании (V. Geissbühler et al. (2008) приводятся данные о 347 первородящих, которым вводили гель Дианатал в первом и втором периодах родов [3]. Критериям включения отвечали 276 женщин (первородящие со спонтанными родами в переднем виде затылочного предлежания, без применения приема Кристеллера), которые были рандомизированы на подгруппы по использованию эпидуральной анестезии и амниотомии (табл. 3).

Количество женщин с неповрежденными мягкими тканями промежности при введении геля составило 39%, а без введения геля – 25%.

Анализ приведенных данных свидетельствует о том, что применение геля Дианатал снижает продолжительность спонтанных вагинальных родов на 30%, а также позволяет в два раза снизить частоту повреждения мягких тканей родового канала и промежности. Следует отметить, что у женщин без эпидуральной анестезии с использованием геля снижалась продолжительность первого периода родов, что подтверждает гипотезу о том, что уменьшение силы трения имеет значение в течение первого периода родов. Во всех исследованиях не сообщалось ни о едином случае неблагоприятных или побочных эффектов для матери и плода, потенциально связанных с использованием геля.

С терапевтической целью 36 первородящим в университетской клинике г. Марбург (Германия) со слабостью родовой деятельности вводили гель Дианатал [8]. Оценку эффективности проводили по следующим критериям: переносимость, ускорение течения родов, снижение травматизации промежности. Переносимость составила 100%, ускорение родов произошло в 50% случаев, повреждения тканей промежности сократилось с 30 до 6%.

### Выводы

- В последние десятилетия отмечены тенденции к рождению макросомных детей, повышению частоты травматизации мягких тканей родового канала, что обуславливает необходимость разработки и внедрения методик, облегчающих прохождение плода по родовому каналу и снижающих повреждение промежности в родах.

- Специалисты практически всех ведущих акушерских школ отмечают необходимость снижения частоты абдоминального родоразрешения, повышения частоты управляемого вагинального родоразрешения, что требует разработки методик, облегчающих прохождение головки плода по родовому каналу.
- Применение геля Дианатал при слабости родовой деятельности имеет положительное влияние на проведение родов через естественные родовые пути.
- Использование геля Дианатал не оказывает побочных эффектов на роженицу и плод. Не отмечено негативного влияния на проведение вагинального родоразрешения или хирургических манипуляций при таком виде родоразрешения.

### Литература

1. Суханова Л.П. Перинатальная патология в России: уровень, структура заболеваемости (Часть главы «Динамика показателей здоровья рожденного потомства и перинатальная демография в России в 1991-2002 годах» книги Л.П. Сухановой Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходный период). – М., «Канон+Реабилитация», 2006. – 272 с.
2. Schaub A.F., Litschgi M., Hoesli I., Holzgreve W., Bleul U., Geissbuhler V. Obstetric gel shortens second stage of labor and prevents perineal trauma in nulliparous women: a randomized controlled trial on labor facilitation // J. Perinat. Med. 2008; 36 (2):129-135.
3. Geissbühler V., Hösli I., Litschgi M., Drewe J., Holzgreve W., Schaub A.F. The use of an obstetric gel reduces labor duration // Abstract. Annual Conference of the Swiss Society of Gynecology and Obstetrics, Interlaken, June 2008.
4. Angioli R., Gómez-Marín O., Cantuaría G., O'sullivan M.J. Severe perineal lacerations during vaginal delivery: the University of Miami experience // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000 May; 182 (5): 1083-5.
5. Robinson J.N., Norwitz E.R., Cohen A.P., McElrath T.F., Lieberman E.S. Episiotomy, operative vaginal delivery, and significant perinatal trauma in nulliparous women // Am. J. Obstet. Gynecol. 1999, Nov; 181 (5 Pt. 1): 1180-4.
6. Hudelist G., Gelle'n J., Singer C., Ruecklinger E., Czerwenka K., Kandolf O., Keckstein J. Factors predicting severe perineal trauma during childbirth: role of forceps delivery routinely combined with mediolateral episiotomy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005 Mar; 192 (3): 875-81.
7. Oral E., Çağdaş A., Gezer A., Kaleli S., Aydinli K., Oçer F. Perinatal and maternal outcomes of fetal macrosomia // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001 Dec 1; 99 (2): 167-71.
8. Kühnert M., Geissbühler V., Schaub A.F. et al. Dianatal Obstetric Gel. Scientific Expert Report. – Basel / Marburg / Zürich, August 2008. – P. 8.

\*\*\*

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](http://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

Actim Prom, Partus, Med 08.09



Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 8850/2009 від 11.08.09

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



# Медицинские аспекты применения метода экстренной контрацепции

Ю.Н. Мельник, заведующий отделением пренатальной диагностики Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины

Согласно данным ВОЗ и Международного консорциума по экстренной контрацепции, ежегодно из 220 млн зарегистрированных в мире беременностей около 80 млн – незапланированные; больше половины из них заканчиваются медицинским абортom. В некоторых странах мира аборт и его осложнения занимают первое место среди причин материнской смертности. Именно по этой причине проблема предупреждения нежелательной беременности и снижения количества абортom – одна из основных в работе систем здравоохранения в разных странах. Первым и одним из главных индикаторов в эффективности деятельности служб по планированию семьи является снижение абсолютного числа абортom, а этот показатель имеет обратную зависимость от частоты использования современных методов контрацепции. Так, в Украине в последнее время наблюдается снижение абсолютного количества абортom у женщин фертильного возраста. По данным Центра медицинской статистики МЗ Украины, в 2006 г. число абортom составляло 229 618, что намного меньше аналогичного показателя 2002 г. (Слабкий Г.А., Горбенко А.В., 2008).

К сожалению, аборт все еще остается одним из методов регуляции рождаемости для большого числа женщин. Использование методов плановой контрацепции позволяет решить данную проблему. Вместе с тем существует еще метод экстренной контрацепции (ЭК). Экстренная или неотложная контрацепция занимает особое место среди всех методов предупреждения беременности. Во-первых, это единственный метод, который используется после незащищенного полового акта и когда существует очень высокая вероятность забеременеть. Во-вторых, ЭК применяется в случаях, когда не использовались или неправильно использовались другие методы планирования семьи. Даже при регулярном применении традиционных методов контрацепции всегда существует риск контрацептивной неудачи, который количественно определяется индексом Перля. В случаях незащищенных сексуальных контактов ЭК может быть единственным методом предупреждения нежелательной беременности, однако только в огра-

ниченный срок после незащищенного полового акта. В-третьих, в некоторых критических ситуациях (изнасилование, незащищенный половой акт у подростков) ЭК – это жизненно необходимый метод предупреждения нежелательной беременности, который способен уменьшить эмоциональный и физический дискомфорт.

Отсутствие в некоторых случаях должной информации и консультирования в вопросах ЭК становится причиной ложной трактовки этого метода контрацепции среди населения, неправильного его применения, многократного использования без показаний, формирования негативного отношения к гормональным методам контрацепции и, как следствие, отказ в будущем от плановой гормональной контрацепции. Например, по данным исследований фармацевтического рынка Украины, проведенных ОАО «Фармстандарт» (Россия), в некоторых регионах на одну приобретенную упаковку комбинированных оральных контрацептивов (КОК) приходится 6-7 упаковок препарата для ЭК. Четко прослеживается приоритетность ЭК над плановой. В этой ситуации позитивный аспект ЭК заключается в том, что применение этого метода все же приводит к уменьшению количества абортom, говорит о хорошей его переносимости (отсутствие серьезных побочных эффектов, обуславливающих отказ от приема). И все же необходимо помнить, что согласно рекомендациям ВОЗ частое повторное использование метода ЭК свидетельствует о неправильном консультировании пациенток акушерами-гинекологами по вопросам плановой контрацепции. В течение многих лет среди медицинских работников сложилось предвзятое отношение к методам ЭК, и вместе с тем они согласны, что эти методы необходимы. Поэтому следует развеивать ложные представления об ЭК, поскольку существующие мифы и предрассудки могут усугубить стресс, в котором пребывает женщина, и подтолкнуть ее к принятию решения об аборте.

В ряде стран авторитетные международные организации и местные органы здравоохранения рекомендуют использовать методы ЭК как альтернативу аборту, ранние и отдаленные последствия



которого являются более серьезными, чем результаты применения ЭК. Так, согласно результатам проспективного исследования популяции женщин репродуктивного возраста, проведенного Институтом Алана Гудмахера в США, только использование методов ЭК в период 1994-2000 гг. позволило снизить количество абортс более чем наполовину, а в 2000 г. количество предупрежденных абортс составило 51 000 (Слабкий Г.А., Горбенко А.В., 2007). В соответствии с программой действий, принятой в 1994 г. на Международной конференции по населению и развитию (International Conference on Population and Development) ООН, предупреждение нежелательной беременности должно стать наивысшим приоритетом. Аборт ни в коем случае не должен выдвигаться на роль метода планирования семьи, а сама потребность в нем следует устранить (Lazdane G., 2005). Вот почему так необходимо донести до женщин нужную информацию о методах ЭК, механизме действия препаратов, дозировке и сроках их применения.

Таким образом, к методу ЭК следует прибегать в таких случаях:

- незащищенный половой акт (когда не применялись средства контрацепции);
- неправильное применение методов плановой контрацепции (неверное использование средств барьерной контрацепции, нерегулярный прием КОК и т.д.);
- сексуальное насилие.

ЭК является безопасным методом в период перименопаузы (при постепенном угасании менструальной функции), а также в период кормления грудью, когда существует риск нежелательной беременности (Бибнева Т., 2007). Современные методы ЭК могут безопасно применяться, в том числе и у женщин с предшествующей эктопической (внематочной) беременностью (Mittal S., 2008).

Противопоказания для применения ЭК:

- влагалищное кровотечение неизвестной этиологии;
- рак молочной железы;
- беременность;
- повышенная чувствительность к левоноргестрелу или компонентам КОК.

Все методы ЭК условно можно разделить на гормональные и механические.

Гормональные:

- высокие дозы эстрогенов;
- КОК в режиме ЭК;
- гестагены (Постинор, Эскапел);
- антигестагены (мифепристон в различных дозах в режиме ЭК).

Механические:

- внутриматочные спирали.

Необходимо отметить, что не существует классификации методов ЭК по принципу гормональный-негормональный, так как одни препараты являются производными гормонов (левоноргестрел), а другие – содержат антигормон (мифепристон). Эти препараты согласно классификации лекарственных средств относятся к рубрике G – «Средства, влияющие на мочеполовую систему и половые гормоны» (G03A C03 – «Гестагены» [Постинор, Эскапел]; G03X – «Прочие половые гормоны и средства, влияющие на половую сферу» [мифепристон, гинепристон]). Постинор и мифепристон имеют одинаковую стероидную основу, но по-разному взаимодействуют с гормональными рецепторами. Мифепристон, в отличие от левоноргестрела, способен влиять на рецепторы не только к прогестерону, но и к глюкокортикостероидам. Эти принципиальные отличия и определяют их фармакологические эффекты, которые объясняют определенные ограничения в приеме мифепристона, о чем сказано в инструкции.

Наибольшую популярность и распространение в мире приобрел режим ЭК с использованием препаратов, содержащих чистый левоноргестрел, из-за удобства применения, доступности и высокой эффективности, низкой частоты возникновения побочных эффектов (Johansson E., 2002).

Об оптимальном профиле безопасности левоноргестрела (прогестагена) свидетельствуют результаты 81 клинического исследования с участием более 45 тыс. женщин, цель которых состояла в сравнении эффективности различных методов ЭК. Левоноргестрел по эффективности предотвращения беременности превзошел комбинацию эстрогена и прогестерона. Его назначение сопровождалось меньшим количеством побочных эффектов и не оказывало существенного влияния на менструальный цикл (Cheng L. et al., 2008).

В Украине зарегистрированы два препарата на основе левоноргестрела – Постинор (0,75 мг левоноргестрела в 1 таблетке) и Эскапел (1,5 мг левоноргестрела в 1 таблетке) от компании «Гедеон Рихтер».

Постинор принимается по 2 таблетки (вторую принимают через 12 ч после первой) в течение 72 ч после полового акта. Эффективность Постинора напрямую зависит от времени применения – чем больше интервал между незащищенным половым актом и применением препарата, тем ниже его эффективность: в первые 24 ч препарат эффективен в 95% случаев; от 24 до 48 ч – в 85%; от 48 до 72 ч – в 58%.



ВОЗ стала инициатором исследований, направленных на поиск нового эффективного препарата с новой безопасной дозировкой. Согласно рекомендациям ВОЗ, левоноргестрел может применяться для ЭК в дозе 1,5 мг однократно (Cheng L. et al., 2008). Дозировка левоноргестрела в Эскапеле позволяет снизить риск контрацептивной неудачи. Так, Эскапел эффективен в течение 96 ч после незащищенного полового акта, что значительно расширяет временные рамки в сравнении с Постинором. Среди преимуществ Эскапела – однократный прием. Следовательно, женщине не нужно постоянно помнить о необходимости повторного приема препарата. К тому же по поводу средств ЭК в аптеку часто обращаются поздним вечером, а в таком случае Эскапел избавит женщину от необходимости следить за бегом секундной стрелки всю ночь напролет.

### **Механизм действия таблеток ЭК и безопасность метода**

Левоноргестрел является синтетическим производным гормона тестостерона. Механизм действия этого вещества обусловлен торможением овуляции, инактивацией (обездвиживанием) сперматозоидов, предупреждением оплодотворения, а также изменением свойств эндометрия, что препятствует имплантации. При этом, если имплантация уже произошла, левоноргестрел неэффективен и не вызывает аборта. Если беременность уже наступила, применение левоноргестрела безопасно и не нанесет вреда здоровью матери и плода (ВОЗ, 2005). Это особенно важно в том случае, если женщина не была уверена в своей беременности и применила левоноргестрел. Тогда решение о сохранении беременности может быть принято без опасений. Таким образом, предубеждение против применения ЭК является необоснованным, ведь безопасность этого метода подтверждена такими организациями, как ВОЗ и Food and Drug Administration (США), а также многолетним опытом его применения.

Постинор и Эскапел можно принимать в любой день менструального цикла. Как свидетельствуют результаты исследования с участием более 4 тыс. женщин, преимущество применения левоноргестрела для ЭК в сравнении с мифепристоном связано с более ранним началом менструации, а значит, женщины раньше избавляются от переживаний из-за возможной нежелательной беременности (Hertzen H. et al., 2002). По данным международного исследования (Lancet 1998, 352; 428-433), после применения методов ЭК у большинства женщин (57%) менструация наступает в срок, у 15% – наблюдается задержка в 3-7 дней.

Кровотечений при использовании методов ЭК, которые приводили бы к ухудшению общего самочувствия и госпитализациям, не наблюдалось; только были отмечены ранние менструации у 15% женщин.

Важной проблемой является использование Эскапела в период кормления грудью. Препарат следует применять сразу после кормления и воздержаться от кормления после его приема. Это еще одно из преимуществ левоноргестрела над мифепристоном и его аналогами. Если для ЭК используется мифепристон и его аналоги, нельзя кормить грудью в течение 14 дней.

### **Как часто можно прибегать к методу ЭК?**

Повторное применение этого метода возможно, однако, согласно рекомендациям ВОЗ, при этом женщине необходима врачебная консультация касательно средств плановой контрацепции.

На сегодня Эскапел – единственный препарат в Украине, в котором левоноргестрел представлен в дозировке 1,5 мг. Противопоказаниями к применению препарата являются повышенная чувствительность к его компонентам, а также возраст до 16 лет (учитывая недостаточный клинический опыт его применения у пациенток этой возрастной категории). Таким образом, Эскапел обладает такими преимуществами:

- является препаратом первого выбора при ЭК;
- эффективен и безопасен (не имеет тератогенного эффекта), что доказано исследованиями ВОЗ;
- эффективен в течение 96 ч после незащищенного полового акта (это дает больше времени на принятие верного решения) и может применяться в любой день менструального цикла;
- удобен в применении (однократный прием);
- может применяться во временной промежуток 72-96 ч после полового акта, когда женщина не успела принять Постинор;
- может использоваться во время кормления грудью;
- однократный прием не оказывает значительного влияния на менструальный цикл.

### **Мифепристон в режиме ЭК**

Механизм действия мифепристона заключается в блокаде прогестероновых рецепторов и угнетении предимплантационной трансформации. В случае когда происходит имплантация оплодотворенной яйцеклетки, мифепристон способствует ее отторжению вследствие блокирования прогестероновых рецепторов. Мифепристон вызывает аборт. Используя этот препарат, необходимо помнить, что если беременность продолжает



развиваться после применения мифепристона и его аналогов, рекомендуется ее прервать, так как мифепристон (в отличие от левоноргестрела) оказывает негативное действие на плод. При этом женщину следует проинформировать о возможных развитиях уродства у плода.

На стадии клинического изучения находятся режимы ЭК мифепристона в дозах 10; 25 и 50 мг. Необходимо отметить, что режим ЭК мифепристона в дозе 10 мг в сравнении с двумя режимами левоноргестрела (0,75 и 1,5 мг) имеет существенный недостаток, который отмечен экспертами. Так, на фоне применения мифепристона в дозе 10 мг выявляется более высокая частота задержек наступления менструаций (в разных источниках от 9 до 18%). Это может вызывать у женщин тревогу, что является дополнительным негативным аспектом такого режима ЭК (Hertzen H. et al., 2002). Еще одно из неудобств к использованию мифепристона — ограничение его применения во время лактации (после его приема в любой дозировке нельзя кормить грудью в течение 14 дней). Это временное противопоказание (14 дней), а также значительная продолжительность периода полувыведения мифепристона (18 ч) не позволяют говорить о коротком и обратимом действии этого препарата. Поскольку отсутствует заключение международных экспертов о биоэквивалентности доз мифепристона и левоноргестрела, неоправданно их сравнение по количеству действующих веществ (например 10 мг мифепристона с 0,75 и 1,5 мг левоноргестрела) и делать на основании их весовых характеристик выводы о безопасности этих препаратов.

На фоне приема мифепристона в различных дозировках возникают побочные эффекты — кровянистые выделения из половых путей, нарушение менструального цикла. Мифепристон, будучи антипрогестинном стероидного строения, стимулирует синтез простагландинов. В результате блокады рецепторов к глюкокортикостероидам и увеличения количества простагландинов на фоне приема мифепристона может отмечаться гипертермия, чего никогда не происходит на фоне левоноргестрела. Поскольку мифепристон блокирует рецепторы к прогестерону, применять его следует только тогда, когда уровень прогестерона в крови повышен еще незначительно (в первые 72 ч после незащищенного полового акта). Об использовании этого препарата в более поздние сроки не имеется достаточных данных, что требует дальнейшего изучения. Поскольку мифепристон, в отличие от левоноргестрела, блокирует рецепторы к глюкокортикостероидам, он имеет ограничения в приеме, нехарактерные для левоноргестрела.

Мифепристон следует назначать с осторожностью, когда существует риск или дефицит глюкокортикостероидов в организме (надпочечниковая недостаточность, длительное применение глюкокортикостероидных препаратов, острая и хроническая почечная или печеночная недостаточность, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии). Также мифепристон с осторожностью следует назначать при нарушении гемостаза (в т.ч. предшествующем лечению антикоагулянтами), хронических обструктивных заболеваний легких (например при бронхиальной астме), тяжелой артериальной гипертензии, нарушениях ритма сердца, хронической сердечной недостаточности. Также необходимо избегать одновременного приема мифепристона с нестероидными противовоспалительными средствами.

### Метод Юзпе

Согласно исследованиям (Hertzen H. et al., 2002), которые были инициированы ВОЗ, метод Юзпе необходимо применять только в том случае, когда недоступно использование левоноргестрела. В рекомендациях ВОЗ (1998) было отмечено, что «...переход со схемы Юзпе на схему с левоноргестрелом улучшит качество экстренной контрацепции». После этого были внесены соответствующие изменения в программы по планированию семьи (WHO, Geneva, 1998).

### Выводы

- ЭК — это прежде всего метод «пожарной контрацепции» и альтернатива абортам и их осложнениям.
- После ЭК женщине необходимо рекомендовать методы плановой контрацепции.
- Согласно имеющимся классификациям лекарственных средств, не существует негормональных методов ЭК.
- Однократный режим применения левоноргестрела (в Украине Эскапел) с практической точки зрения имеет преимущество над его применением в дозе 0,75 мг (WHO, Geneva, 2005). В частности, однократный режим применения левоноргестрела в дозе 1,5 мг (Эскапел) обладает высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. По данным ВОЗ, повышение дозы левоноргестрела до 1,5 мг не приводит к увеличению количества побочных эффектов в сравнении с его дозой в 0,75 мг (ВОЗ, 2005).

\*\*\*



# Рекомендации по антибиотикопрофилактике в гинекологии

## Американский колледж акушеров и гинекологов

В апреле 2009 г. Американским колледжем акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) был издан практический бюллетень по антибиотикопрофилактике (АБП) при проведении гинекологических процедур, который представляет обновленную версию руководства, опубликованного в 2006 г. Рекомендации основаны на доказательной базе (таблица) и предназначены для акушеров-гинекологов, кардиологов, инфекционистов, хирургов и терапевтов. Цель руководства – помочь практикующему врачу в выборе способа профилактики развития инфекционных осложнений при проведении акушерско-гинекологических вмешательств. АБП в гинекологии показана женщинам, которым проводятся хирургические гинекологические вмешательства или другие гинекологические процедуры.

Руководство основано на обзоре англоязычных источников базы данных Medline, Кокрановской библиотеки, собственных литературных источников ACOG за период 1961-2009 г. Рекомендации сформулированы экспертной комиссией.

Наиболее частым хирургическим осложнением продолжает оставаться хирургическая инфекция, развивающаяся у 5% пациентов после оперативных вмешательств, что увеличивает длительность госпитализации и повышает стоимость лечения. Несмотря на то что селективное применение АБП стало одним из основных достижений в контроле за инфекционным процессом, неразборчивое использование антибиотиков (АБ) повышает вероятность появления микроорганизмов, резистентных к АБ. Поэтому применение АБП должно быть разумным, целесообразным и оправданным.

Выбранный АБ для АБП должен обладать такими параметрами:

- низкой степенью токсичности;
- доказанной безопасностью;
- отсутствием практики его рутинного применения для лечения тяжелых инфекций;
- в спектр активности АБ должны входить микроорганизмы, являющиеся наиболее вероятными возбудителями предполагаемой инфекции;
- достигать терапевтической концентрации в тканях операционной области в течение проведения инвазивной процедуры;
- назначаться на короткий период времени;

- вводиться таким способом, чтобы на момент выполнения хирургического вмешательства его профилактические концентрации определялись в тканях оперируемой области.

Препаратами выбора для большинства оперативных процедур являются цефалоспорины, благодаря их широкому спектру действия, низкой частоте аллергических реакций и побочных эффектов. Наиболее часто применяется цефазолин в дозе 1 г по причине его длительного периода полувыведения (1,8 ч) и низкой стоимости. В большинстве клинических исследований установлено, что этот АБ равнозначен другим цефалоспорином с доказанной активностью *in vitro* против анаэробов при проведении «чистых» процедур, таких как гистерэктомия. Монопрофилактика метронидазолом и клиндамицином эффективна в снижении риска развития инфекционного процесса после гистерэктомии.

В целом АБП показана пациенткам при проведении следующих гинекологических процедур:

- вагинальной/абдоминальной гистерэктомии;
- гистеросальпингографии (если расширены маточные трубы);
- искусственного аборта (дилатации шейки матки и выскабливания);
- предоперационной подготовки кишечника;
- профилактики возможного эндокардита у пациенток, которым запланировано проведение инвазивных процедур на мочеполовой и желудочно-кишечной системах.

АБП не рекомендуется при выполнении таких процедур, как:

- лапароскопия и лапаротомия;
- введение или извлечение внутриматочных средств (ВМС);
- эндометриальная или цервикальная биопсия;
- исследование уродинамики или катетеризация мочевого пузыря (перед уродинамическими исследованиями рекомендован анализ мочи и/или культуральное исследование с целью выявления возможной инфекции).

### Рекомендации категории А

- Пациенткам, которым выполняется абдоминальная или вагинальная гистерэктомия, рекомендована однократная доза АБ с целью профилактики.
- Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), развивающиеся как осложнение



Таблица. Уровни доказательности и категории рекомендаций

Уровень доказательности	Значение
I	Доказательства получены на основании как минимум одного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), проведенного должным образом
II-1	Доказательства получены на основании хорошо организованных нерандомизированных контролируемых исследований
II-2	Доказательства получены на основании хорошо организованных когортных или аналитических исследований типа случай-контроль, проведенных более чем в одном центре или более чем одной исследовательской группой
II-3	Доказательства получены в результате многократно проведенных исследований с или без вмешательств. Результаты неконтролируемых экспериментов также могут рассматриваться в качестве доказательств
III	Доказательства основаны на отчетах экспертных комиссий или представляют собой мнение авторитетных специалистов, основанные на клиническом опыте, описательных исследованиях
Категория рекомендаций	Значение
A	Рекомендации основаны на хорошем и последовательном научном опыте
B	Рекомендации основаны на недостаточном или несоответствующем научном опыте
C	Рекомендации основаны преимущественно на консенсусах и экспертных мнениях

введения ВМС, возникают редко. Соотношение цена/эффективность для скрининга гонореи и хламидиоза перед введением ВМС неизвестно; применение АБ с профилактической целью у скрининг-отрицательных женщин не было эффективным. Поэтому АБП при введении ВМС нежелательна.

- АБП показана при проведении вакуумной аспирации с выскабливанием.
- АБП рекомендуется пациенткам, у которых в ходе хирургической операции был задет кишечник. Перед операцией следует провести механическую подготовку кишечника к операции без использования пероральных форм АБ, а сразу же после хирургического вмешательства — парентерально ввести АБ широкого спектра действия.
- АБП не показана пациенткам, которым проводится диагностическая лапароскопия.

### Рекомендации категории В

- У женщин, не имеющих в анамнезе инфекций органов таза, при проведении гистеросальпингографии профилактическое применение АБ не требуется. Если при выполнении этой процедуры выявлено расширение фаллопиевых труб, следует провести АБП с целью снижения риска развития ВЗОМТ после диагностического исследования.
- Большинству пациенток, которым планируется гистероскопическое хирургическое вмешательство, АБП в качестве рутинной процедуры не рекомендована.
- У женщин с анамнезом аллергии к пенициллину,

не проявляющейся в виде реакции гиперчувствительности немедленного типа, при АБП следует назначать цефалоспорины.

- Пациентки, у которых перед предстоящей операцией был обнаружен бактериальный вагиноз, нуждаются в предоперационном лечении этого заболевания.

### Рекомендации категории С

- АБП не рекомендована при проведении диагностической лапаротомии.
- У пациенток с анамнезом ВЗОМТ или с повреждением маточных труб в ходе инвазивной процедуры следует рассмотреть целесообразность проведения АБП при трансцервикальных манипуляциях, таких как гистеросальпингография, хромотубация и гистероскопия.
- При выполнении хирургических процедур большим группы высокого и среднего риска развития структурных дефектов сердца может быть полезно проведение АБП эндокардита.
- Пациенткам с анамнезом анафилактической реакции на пенициллин нельзя назначать цефалоспорины.
- Женщинам, которым планируется проведение уродинамических исследований, рекомендуется предварительно выполнить скрининг на бактериурию или наличие инфекции мочевой системы путем культурального исследования. Пациентки с положительными результатами скрининга нуждаются в антибиотикотерапии.



### Побочные эффекты

При проведении АБП следует помнить о возможных нежелательных эффектах АБ: аллергической реакции (от малых проявлений в виде кожной сыпи до анафилактики), псевдомембранозном колите, диарее, развитии бактериальной резистентности, тошноте, рвоте и/или абдоминальной боли.

### Анализ соотношения цена/эффективность

Из-за отсутствия достаточного количества данных остается неизвестным соотношение цена/эффективность при выполнении скрининга на наличие заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП) перед введением ВМС. Существует только одно РКИ, выполненное в США, в котором было доказано, что женщинам, прошедшим скрининг на ЗППП перед введением ВМС, проведение АБП при данной процедуре нецелесообразно.

Одним из наиболее эффективных и недорогих режимов АБП согласно проведенному метаанализу является прием 100 мг доксицилина за 1 ч перед абортom и 200 мг после процедуры. Установлено, что лечение единичных случаев постабортных ВЗОМТ у амбулаторных пациентов намного дороже стоимости АБП. АБП повышает стоимость хирургического лечения пациентов, однако профилактика послеоперационных инфекционных заболеваний снижает

общие больничные затраты на лечение, поскольку предупреждает развитие постоперационной инфекции и лихорадочных состояний. Однако такая экономия может нивелироваться, если в качестве АБП будут использованы более дорогостоящие АБ группы цефалоспоринов, за исключением случаев, когда они обладают большей эффективностью, чем цефазолин. Точно таким же соотношением цена/эффективность характеризуются недорогие профилактические режимы АБП для предупреждения постабортных ВЗОМТ. Выявлено, что АБП, проводимая женщинам со средним риском развития воспалительных осложнений после искусственного аборта, позволит сэкономить 500 тыс. дол. ежегодно.

Данный документ нельзя расценивать как единственно правильные рекомендации к применению АБП в качестве стандарта акушерско-гинекологической помощи. На практике способы и режимы АБП могут варьироваться в зависимости от конкретного случая.

*Реферативный обзор подготовлен редакцией журнала по материалам Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. ACOG: April 30, 2009*

*С полной версией руководства можно ознакомиться на сайте [www.acog.org](http://www.acog.org)*



## ДАЙДЖЕСТ

### Связь между задержкой внутриутробного развития у новорожденных с экстремально низкой массой тела и заболеваниями легких

В многоцентровом исследовании изучали взаимосвязь пренатальных и неонатальных факторов риска с развитием хронических заболеваний легких (ХЗЛ), главным образом задержки внутриутробного развития (ЗВУР).

В период с 2002 по 2004 г. в 14 клинических центрах производили отбор пациенток, у которых произошли роды до достижения полных 28 нед беременности.

В исследование вошел 1241 новорожденный. Риск ХЗЛ оценивали в зависимости от пренатальных и интранатальных факторов с учетом наличия любой степени ЗВУР, когда масса тела при рождении была -1 стандартного отклонения (СО), либо при массе тела при рождении не < -1 СО. Доля детей с ХЗЛ составила 74% при наличии ЗВУР и 49% – с ее отсутствием. Для каждого из пренатальных и интранатальных факторов риск ХЗЛ был выше при наличии ЗВУР. При преэклампсии количество новорожденных с ЗВУР составило 66% и при плодовых состояниях – 52%. В случаях, когда показанием для досрочного родоразрешения являлась преэклампсия и имелась ЗВУР, риск развития ХЗЛ повышался до 76 против 41% при отсутствии ЗВУР. Эти показатели при родоразрешении по плодовым показаниям составили соответственно 75 и 58%.

Также была выполнена оценка взаимосвязей гестационного возраста, показаний к родоразрешению, ЗВУР и ХЗЛ в зависимости от степени задержки роста плода (< -2 СО; от -2 до -1 СО; до -1 СО). Установлено, что ЗВУР сопровождается повышением риска ХЗЛ в любом гестационном возрасте. Наиболее показательная положительная взаимосвязь между наличием ЗВУР и развитием ХЗЛ установлена для группы новорожденных с гестационным возрастом 27 нед. Частота развития ХЗЛ у новорожденных без ЗВУР составила 25%, при умеренной ЗВУР (от -2 до -1 СО) – 60%, при тяжелой ЗВУР – 90% (< -2 СО). У детей, рожденных от матерей с преэклампсией, риск развития ХЗЛ повышался только при наличии ЗВУР. Риск развития ХЗЛ при умеренной ЗВУР повышался более чем в 3 раза и почти в 4,5 раза – при тяжелой форме.

Таким образом, у новорожденных с экстремально низкой массой тела наличие ЗВУР сочетается с существенным повышением риска развития ХЗЛ.

*Bos C., Van Marter L.J. et al. Fetal Growth Restriction and Chronic Lung Disease Among Infants Born Before the 28th Week of Gestation. Pediatrics 2009; 124; e450-e458*



# Руководство по лечению трихомониаза

Рабочая группа Ассоциации сексуального здоровья и ВИЧ Великобритании

**В** представленном руководстве изложены рекомендации по диагностике, лечению и скринингу трихомониаза у лиц 16-летнего возраста и старше. Рекомендации предназначены для дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, инфекционистов и других врачей, сталкивающихся с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), а также для клиницистов, работающих в сфере профилактической медицины. В качестве доказательной базы использованы медицинские исследования 1966–2006 гг., кокреновские данные относительно лечения трихомониаза женщин, руководства Центров контроля и профилактики заболеваний США (US Centers for Disease Control and Prevention) по лечению ИППП за 2006 г., Британский национальный формуляр (British National Formulary) 2006 г.

## Этиология

Возбудителем трихомониаза является *Trichomonas vaginalis* – простейший организм, принадлежащий к классу жгутиковых и роду трихомонад. У женщин трихомонады обнаруживают во влагалище, уретре и парауретральных железах. Как правило, в одной части мочевого тракта возбудитель выявляется только в 5% случаев, в 90% – трихомонада присутствует во всех его составляющих. Передача инфекции у подавляющего большинства взрослых происходит исключительно половым путем.

## Клиника

### Жалобы (уровень доказательности III\*)

Наиболее частыми симптомами заболевания являются вагинальные выделения с неприятным запахом, зуд вульвы, дизурия. Иногда у пациенток имеются жалобы на незначительный абдоминальный дискомфорт. У 10–50% женщин заболевание протекает асимптоматично.

### Признаки (уровень доказательности III)

- В среднем у 70% пациенток вагинальные выделения варьируют от скудных до обильных. «Классические» желтые пенные выделения наблюдаются у 10–30% женщин.
- С трихомониазом ассоциируются вульвиты и вагиниты.
- Примерно у 2% пациенток при гинекологическом обследовании обнаруживают покраснение шейки матки. Для выявления более детальных изменений следует выполнить кольпоскопию.
- У 5–15% лиц при гинекологическом обследовании изменений не обнаруживают.

## Осложнения

Имеется большое число доказательств в пользу того, что *T. vaginalis*-инфекция пагубно влияет на беременность и обуславливает преждевременные роды и низкий вес новорожденных (уровень доказательности III). Однако нужны дополнительные испытания для подтверждения прямой причинно-следственной взаимосвязи этого. Кроме того, в последних исследованиях было установлено, что лечение трихомониаза у беременных не улучшает исходы беременности и может иметь нежелательные эффекты (Klebanoff M.A. et al., 2001; Andrews W.W. et al., 2003; Kigozi G.G. et al., 2003). Поэтому проводить скрининг асимптоматичных пациенток на выявление инфекции не рекомендуется (уровень доказательности I–II, A).

Сегодня существуют доказательства того, что трихомониаз может способствовать (облегчать) инфицированию ВИЧ (Laga M. et al., 1993; Sorvillo F., Kernott P., 1998).

## Диагностика

### Лабораторные методы исследования

Бактериоскопическое исследование мазков имеет 70% чувствительность, но выявляет инфекцию у женщин только примерно в 30% случаев (Kreiger J.N. et al., 1988; Bickley L.S. et al., 1989; Kreiger J.N. et al., 1992). Микроскопическую диагностику на выявление *T. vaginalis* следует проводить как можно раньше после отбора образца, поскольку вследствие быстрого высыхания подвижность возбудителя в препарате снижается.

Культуральные исследования в настоящее время являются наиболее чувствительными и специфическими методами диагностики трихомониаза, за что получили название «золотой стандарт» (уровень доказательности III, B). Наилучшим способом диагностики считается посев на среду Даймонда (Dimond's Trypticase-Yeast Extract-Maltose Medium) или ее модификации.

В последнее время активно развиваются высокочувствительные и обладающие почти 100% специфичностью тесты диагностики трихомониаза, основанные на ПЦР. Однако сегодня в Великобритании диагностика *T. vaginalis* с помощью ПЦР не пользуется популярностью (уровень доказательности III, B).

Иногда трихомонады выявляются с помощью цервикальной цитологии, тем не менее метаанализ показал, что несмотря на то что это высокоспецифичный метод диагностики, его чувствительность в отношении трихомониаза составляет 58% (Weise W.,

\* Значение уровней доказательности см. в приложении.



Patel S.C. et al., 2000). У всех женщин, у которых *T. vaginalis* выявлены этим способом, диагноз трихомониаза следует подтвердить с помощью других методов диагностики, в частности культурального исследования вагинальных выделений (уровень доказательности Ia, A), а также провести скрининг на наличие других ИППП.

#### Забор материала (уровень доказательности III, B)

Материал для исследования берут во время гинекологического обследования из заднего свода влагалища с помощью вагинальной щеточки. Следует отметить, что во многих исследованиях последнего времени такой забор выполнялся непосредственно пациенткой, и последующая бактериологическая диагностика показала адекватные результаты (Tabrizi S.N. et al., 1997; Crucitti T., Van Dyck E., Tehe A. et al., 2003).

### Лечение

#### Общие положения

Одновременно с пациенткой необходимо лечить и ее полового партнера. Их следует предупредить, чтобы на период терапии они прекратили половую жизнь (включая оральный секс). Больную необходимо подробно проинформировать (в т.ч. предоставить письменную информацию, брошюры и т.п.) об особенностях трихомониаза и о возможном его неблагоприятном влиянии на здоровье как женщины, так и ее полового партнера (а также предупредить и об отдаленных последствиях заболевания).

Также необходимо провести обследование женщины и ее партнера на возможные сопутствующие ИППП.

#### Медикаментозная терапия

Высокая частота поражения трихомонадной инфекцией уретры и парауретральных желез обуславливает необходимость системной терапии, длительность которой зависит от ее эффективности. Большинство штаммов *T. vaginalis* высокочувствительны к метронидазолу и родственным к нему препаратам – эффективность лечения метронидазолом составляет 95% (уровень самопроизвольного излечения составляет 20-25%).

Рекомендованный режим фармакотерапии (уровень доказательности II b):

- метронидазол назначают перорально в дозе 2 г однократно или по 400-500 мг 2 раза в сутки в течение 5-7 сут.

Преимущества однократной дозы метронидазола заключаются в лучшей комплаентности и меньшей стоимости лечения, однако существует ряд доказательств в пользу того, что этой дозы бывает недостаточно, особенно если не проводится одновременное лечение полового партнера.

Альтернативный режим:

- 2 г тинидазола *per os* в качестве однократной дозы.

Тинидазол имеет сходную активность с метронидазолом, но стоит несколько дороже.

#### Меры предосторожности

Необходимо уведомить пациентов, что в ходе терапии и как минимум спустя 48 ч после нее нельзя употреблять алкоголь из-за возможности развития антабусной реакции.

### Аллергия

К сожалению, не существует эффективной альтернативы веществам, содержащим 5-нитроимидазол. При этом в настоящее время уже описаны случаи развития истинной аллергии и десенсибилизации к метронидазолу (Kurohara M.L. et al., 1991; Pearlman M.D. et al., 1996).

#### Беременность и лактация

В проведенных метаанализах не обнаружено доказательств тератогенного действия метронидазола на женщин в течение I триместра беременности (уровень доказательности I a) (Burtin P. et al., 1995; Caro-Paton T. et al., 1997; Czeizel A.E., Rockenbauer M., 1998). Британский национальный формуляр не рекомендует использовать высокодозированные режимы терапии у беременных. Метронидазол проникает в грудное молоко и может влиять на его вкус. Фармацевтические производители рекомендуют избегать назначения высоких доз кормящим матерям.

**Тактика при неэффективном лечении** (IV уровень доказательности или результаты случайных наблюдений)

- В случае неэффективной терапии трихомониаза необходимо выявить ее возможные причины. Ими могут быть:

- недостаточная комплаентность, рвота у пациентки;
- реинфекция;
- отсутствие лечения полового партнера женщины или его неадекватность.

- Пациентки с недостаточным ответом на первый курс лечения часто проявляют чувствительность к повторному курсу стандартной терапии. Если такой вариант исключен (в т.ч. отсутствуют вышеуказанные возможные причины неэффективной терапии), то лечение устойчивого к метронидазолу трихомониаза представляет собой существенную сложность, поскольку медикаментозные средства терапии инфекции ограничены.

- Предполагается, что некоторые микроорганизмы, присутствующие во влагалище, могут снижать эффективность нитроимидазолов, поэтому применение антибиотиков широкого спектра действия (таких как эритромицин или амоксициллин) перед терапией метронидазолом увеличивает шансы успешного лечения трихомониаза.

- При неэффективности обычных режимов лечения может быть использована терапия высокими дозами метронидазола:

- метронидазол по 400 мг 3 раза в сутки *per os* и в дозе 1 г/сут *per rectum* в течение 7 дней и более (некоторые специалисты в схему терапии добавляют вагинальные орошения однопроцентным сульфатом цинка или трехпроцентной уксусной кислотой согласно инструкции);

- метронидазол по 2 г/сут в течение 3-5 дней;
- внутривенные инъекции препарата в высоких дозах.

- Может проводиться лечение перорально высокими дозами тинидазола (например 2 г 2 раза в сутки в течение 2 нед) с или без интравагинального применения этого препарата.

Сравнение активности *in vitro* тинидазола и метронидазола против штаммов *T. vaginalis*, клинически



резистентных к метронидазолу, свидетельствует, что повышенная устойчивость к метронидазолу коррелирует с повышенной резистентностью к тинидазолу, однако минимальная летальная концентрация (МЛК) тинидазола существенно ниже, чем МЛК метронидазола. В ряде клинических исследований у пациентов с трихомониозом, устойчивым к терапии, эффективность лечения высокими пероральными и вагинальными дозами тинидазола составила 92% (Sobel J.D., Nyirjesy P., Brown W., 2001; Mannen-Tobin A., Wilson J.D., 2005).

Описаны эпизодические случаи, когда терапия устойчивого к метронидазолу трихомониоза нижеуказанными режимами была эффективной, однако они редко применяются в клинической практике в Великобритании. Следует помнить, что большинство из этих схем основаны на успешной терапии одного или нескольких пациентов, которые до этого могли получать лечение разнообразными препаратами. Кроме того, помимо описания случаев результативности нижеуказанных схем терапии, были также описаны случаи их неэффективности (уровень доказательности IV или результаты случайных наблюдений):

- pessaries, containing 6% metronidazole-9 at night for 2 weeks, and then 1 time a week for 7 weeks;
- pessaries containing 250 mg of metronidazole for 2 weeks;
- pessaries containing 250 mg of metronidazole sulfate – 1 or 2 times a day for 2 weeks.

#### Лечение полового партнера

Половому партнеру (партнерам) пациентки рекомендуется выполнить полный скрининг на ИППП и провести курс лечения трихомониоза при его выявлении (уровень доказательности I b, A).

Диагностические тесты эффективности лечения (на выявление возбудителя) рекомендовано проводить только тем пациентам, у которых остаются симптомы заболевания после терапии или же они через определенное время появляются вновь (уровень доказательности IV, C).

Авторы руководства отмечают, что изложенные в нем рекомендации не являются универсальными для всех случаев и могут не подойти в определенных клинических ситуациях. Решение о необходимости следования этому руководству должно приниматься врачебным консилиумом медицинского учреждения.

Приложение

#### Уровни доказательности и категория рекомендаций

Уровень доказательности	Значение
I a	Доказательства получены с помощью метаанализов или рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
I b	Информация основана как минимум на одном РКИ
II a	Доказательства получены в ходе как минимум одного хорошо контролируемого, но не рандомизированного исследования
II b	Доказательства получены в результате как минимум одного исследования-эксперимента другого типа
III	Информация основана на неэкспериментальных описательных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные и исследования типа случай-контроль
IV	Доказательства получены в результате отчетов экспертных комиссий или представляют собой взгляды и/или клинический опыт широко известных и авторитетных специалистов
Категория рекомендаций	Значение
A (уровень доказательности I a, I b)	Рекомендации нуждаются в подтверждении как минимум одним РКИ
B (уровень доказательности II a, II b, III)	Положения требуют проведения клинических исследований, но не РКИ
C (уровень доказательности IV)	Рекомендации нуждаются в доказательствах со стороны экспертных комиссий или в подтверждении на клиническом опыте широко известных и авторитетных специалистов и свидетельствуют об отсутствии выполненных исследований хорошего качества

Статья подготовлена редакцией журнала по материалам United Kingdom National Guideline on the Management of Trichomonas vaginalis-2007 (British Association of Sexual Health and HIV).

С оригинальным текстом руководства можно ознакомиться на сайте [http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc\\_id=11603&nbr=6015](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=11603&nbr=6015)



# Применение препарата Линдинет 30 в реабилитационной терапии больных с ВЗОМТ

Г.Д. Коньков, к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии  
Винницкого национального медицинского университета

И.Ю. Полищук, Медицинский центр НПП ООО «Медивин», г. Винница

**И**нфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают ведущее место в структуре гинекологических заболеваний. Несмотря на определенные успехи в диагностике и значительно возросшие возможности терапии воспалительных заболеваний придатков матки, их частота не имеет тенденции к заметному снижению. Они могут характеризоваться различными проявлениями. К ВЗОМТ относят острый или хронический сальпингоофорит, эндометрит, пельвиоперитонит, гнойные tuboовариальные образования. Частота их возникновения зависит от многих факторов: возраста, социальных, иммунологических особенностей организма, сексуального поведения. Наибольший пик заболеваемости наблюдают у лиц в возрасте от 15 до 24 лет; после 30 лет частота ВЗОМТ значительно снижается, что может быть обусловлено как изменением полового поведения, так и появлением защитных антител в канале шейки матки. Некоторыми авторами (Прилепская В.Н., Татарчук Т.Ф.) отмечается тот факт, что в современных условиях острое начало воспалительного процесса наблюдают редко.

В развитии воспалительного процесса большое значение имеют факторы, снижающие сопротивляемость организма: возбудители заболевания — стафилококк, стрептококк, кишечная палочка, синегнойная палочка; и специфические возбудители инфекций, передаваемых половым путем, — трихомонады, гонококки, хламидии, вирусы. Как известно, различают острые и хронические ВЗОМТ. В развитии острого и хронического воспалительных процессов имеются существенные различия. Если речь идет об этиологии ВЗОМТ в современных условиях, необходимо отметить, что частую их причиной являются не возбудители инфекций, передающихся половым путем,

а ассоциации анаэробно-аэробных микроорганизмов, в том числе условно-патогенных (смешанные инфекции), а также вирусные инфекции. ВЗОМТ характеризуются различными проявлениями в зависимости от уровня поражения и силы воспалительной реакции. В дальнейшем ВЗОМТ приводят к нарушению овариоменструального цикла, бесплодию, невоспалительной болезни органов малого таза (Жук С.И., Дзысь Н.П). Иными словами, ВЗОМТ — это не локальное поражение репродуктивных органов, а вовлечение в патологический процесс всех звеньев репродуктивной системы (гипоталамус-гипофиз-органы-мишени).

ВЗОМТ — причина дисгормональных нарушений с соответствующими последствиями для репродуктивного здоровья. Так, существование стойкого очага воспаления в малом тазу приводит к нарушению менструального цикла у 45-55% больных, что проявляется в виде мено- и метроррагий, гипоменструального синдрома и альгодисменореи. Нарушения сексуальной функции встречаются в 50-70% случаев и проявляются аноргазмией, вагинизмом, диспареунией. Нарушением репродуктивной функции страдают около 30% женщин с хроническим эндометритом, что в большинстве наблюдений связано с прерыванием беременности на ранних сроках гестации. Наиболее постоянным и характерным симптомом является боль. Боль, как правило, локализована в нижних отделах живота и может иррадиировать в поясничный или крестцовый отдел позвоночника. Боль чаще носит периодический характер, нередко сохраняется после исчезновения признаков воспалительной реакции и может усиливаться при охлаждении, физических и эмоциональных перегрузках. Формируется симптомокомплекс — невоспалительные болезни органов малого таза.



С учетом современных особенностей течения ВЗОМТ необходимо проводить комплексные и индивидуальные программы диагностики и лечения с последующей реабилитацией репродуктивного здоровья. Активное и своевременное назначение реабилитационных мероприятий позволяет устранить дисгормональные нарушения и в дальнейшем предотвратить развитие нейроэндокринных заболеваний, болезней репродуктивной системы (миом матки, гиперпластических процессов, эндометриоза, нарушений овариоменструального цикла, дисгормональных заболеваний молочных желез и т.д.). Именно поэтому в реабилитационном периоде рационально назначать комбинированные оральные контрацептивы, которые оказывают в данном случае лечебный и профилактический эффекты. Лечебный эффект заключается в устранении дисгормональных нарушений, а профилактические — в благоприятном воздействии на органы-мишени (молочные железы, яичники, матку).

Целью нашего исследования было изучение эффективности реабилитационной терапии с использованием препарата Линдинет 30 у больных, страдающих ВЗОМТ. Данный препарат был выбран не случайно. Он не только содержит минимальное количество гормонов, что важно для длительного приема, но также и сбалансированное сочетание этинилэстрадиола (30 мкг) и гестодена (75 мкг). Это позволяет эффективно устранять дисгормональные нарушения за счет восстановления обратных связей между гипоталамусом, гипофизом и органами-мишенями. Гестоден — это современный прогестин, который имеет 100% биодоступность, т.е. сохраняется постоянство концентрации гормона в крови и отсутствуют его пиковые перепады на протяжении суток. Гестоден обладает выраженным антиэстрогенным, антипролиферативным, а также незначительным антиминералокортикоидным эффектами, что и объясняет его лечебные и профилактические свойства. Метаболическая (относительная) нейтральность позволяет использовать его женщинам с избыточной массой тела, ожирением, сахарным диабетом, которым не противопоказаны КОК согласно инструкции к препарату или критериям приемственности ВОЗ. Сегодня существенную роль в возможности длительно выполнять рекомендации врача играет ценовая политика, а как известно, соблюдение рекомендаций — залог успешного лечения. С этой позиции еще одним преимуществом препарата Линдинет 30 является то, что он доступен по цене, и поэтому его назначение не будет критичным для семейного бюджета.

Нами было обследовано 123 женщины, у 20 (16,25%) из которых установлен диагноз острого

сальпингоофорита, у 20 (16,25%) — хронического сальпингоофорита, у 23 (18,7%) — хронического эндометрита, у 5 (4,1%) — эндометрита после искусственного аборта, у 55 (44,7%) — кольпита/эндоцервицита (исключена цервикальная интраэпителиальная неоплазия [CIN]). Возрастную группу 18-20 лет составили 30 (24,4%) пациенток; у 10 из них был диагностирован острый сальпингоофорит, у 20 — эндоцервициты/кольпиты. В возрастную группу 20-30 лет вошли 40 женщин (32,5%); у 8 из них был обнаружен острый сальпингоофорит, у 10 — хронический сальпингоофорит, у 22 — кольпит/эндоцервицит (исключены CIN). Возрастную группу 30-40 лет составили 53 (43,1%) пациентки; при этом острый сальпингоофорит был выявлен у 2, хронический сальпингоофорит — у 10, хронический эндометрит — у 23, эндометрит после искусственного аборта — у 5, кольпит/эндоцервицит (исключены CIN) — у 13 женщин.

Обследование включало кольпоскопию, УЗИ органов малого таза и молочных желез, биопсию эндометрия, измерение базальной температуры, бактериоскопическое и бактериологическое исследования содержимого уретры, влагалища и цервикального канала, проведение ИФА, ПЦР, иммунограммы.

При анализе полученных данных было отмечено, что у пациенток в возрасте 18-20 лет хронический сальпингоофорит отсутствовал, наиболее часто встречаемой патологией были эндоцервициты/кольпиты, реже — острые аднекситы. В возрасте от 20 до 30 лет уже диагностировались хронические сальпингоофориты, а после 30 лет — хронические эндометриты. По нашему мнению, такое распределение заболеваемости связано с временем начала половой жизни, количеством половых партнеров, информированностью женщин об инфекциях, передающихся половым путем, увеличением количества абортс с возрастом, временем установления диагноза, проводимыми лечебными и профилактическими мероприятиями при острых воспалительных заболеваниях. При этом особого внимания заслуживает проблема эффективного лечения и профилактики острых воспалительных процессов. Это связано прежде всего с тем, что эффективные лечебные и профилактические мероприятия не приводят к их хроническому течению в будущем.

У всех наблюдавшихся женщин имела место типичная клиническая картина острого воспалительного процесса. При этом было зарегистрировано 43 случая хронического воспалительного процесса. Длительность хронического заболевания 1-3 года отмечена у 25 (58,1%) пациенток,



4-5 лет – у 15 (34,9%), более 5 лет – у 3 (7,0%). Больные, страдающие хроническим сальпингоофоритом, ранее неоднократно лечились и амбулаторно, и в стационаре по поводу обострения хронического процесса с использованием антимикробной и противовоспалительной терапии, с учетом вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. Как правило, продолжительность курса лечения составляла 7-14 дней, в дальнейшем терапию пролонгировали с назначением физиотерапевтических методов, санаторно-курортного лечения. Тем не менее происходило обострение процесса, как правило, в связи с переохлаждением, началом менструации, наличием стрессовых ситуаций и т.д. Женщин беспокоили выраженный болевой синдром и нарушение ритма менструаций.

У пациенток с хроническим эндометритом имелись жалобы на наличие мажущих кровянистых выделений до и после менструации, меноррагий. В комплекс проводимой ранее терапии были включены антибиотики, противовоспалительные препараты, иммуномодуляторы (в зависимости от изменений в иммунограмме), а также лекарственные средства, оказывающие утеротоническое действие. Однако проводимые курсы терапии давали кратковременный эффект, и клинические проявления возобновлялись после их завершения. Больные становились раздражительными, их беспокоила повышенная утомляемость.

Биопсия эндометрия выполнена 28 пациенткам, установлена железистая гиперплазия эндометрия – у 11, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия – у 14, полипоз эндометрия – у 2 женщин. У 88 (71,55%) больных были выявлены изменения овоариоменструального цикла (ановуляция, персистенция фолликула, преждевременная лютеинизация). Таким образом, у всех больных с ВЗОМТ наблюдалась дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы и у некоторых – отмечены изменения в эндометрии.

Назначали Линдинет 30 с согласия пациенток, после проведенного обследования и антимикробного лечения. С учетом цикла развития фолликула в яичниках реабилитационный период длился более 3 мес (препарат Линдинет 30 принимали в циклическом режиме в течение 9 мес). В дальнейшем пациентки, которые не планировали беременность, продолжали принимать препарат. В первые 3 мес приема появлялись незначительные побочные эффекты, которые проходили самостоятельно и не требовали назначения каких-либо других лекарственных средств и отмены назначенного лечения (нагрубание молочных желез наблюдалось у 2% пациенток, мажущие кровянистые выделения – у 1%,

тошнота – у 1%). Эффективность лечебного воздействия Линдинета 30 в периоде реабилитации оценивали на основании купирования болевого синдрома, нормализации ритма менструальных циклов, уменьшения количества теряемой крови. Болевой синдром (постоянная или периодическая боль ноющего характера, альгодисменорея, овуляторный синдром) наблюдался у 85 (69,1%) женщин до применения Линдинета 30. Клиническое улучшение самочувствия и исчезновение боли было зафиксировано в среднем через 16,5 нед, у отдельных пациенток – через 5-6 нед. Нарушение ритма менструации, наличие мажущих кровянистых выделений до и после менструации и кровотечений типа меноррагий отмечено у 88 (71,55%) женщин. После приема Линдинета 30 восстановление ритма менструаций произошло через 12,6 нед у всех больных, а уменьшение количества теряемой крови, продолжительности менструаций, исчезновение мажущих кровянистых выделений до и после менструаций – в среднем через 8,6 нед. Помимо купирования основных клинических симптомов, пациентки отметили улучшение самочувствия. Кроме того, уменьшились утомляемость и раздражительность.

На фоне приема Линдинета 30 исследовали отдельные параметры свертывающей системы крови и уровень холестерина. Достоверного отклонения данных показателей от полученных до приема препарата не зарегистрировано. Уровень артериального давления у пациенток также не изменялся. По результатам УЗИ молочных желез на фоне приема Линдинета 30 не отмечено его пролиферативного действия на ткани молочных желез даже у лиц с исходной мастопатией. У больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез выявлено улучшение состояния на 2-4-м месяце приема препарата (исчезли масталгия, раздражительность). Масталгия, возникавшая на фоне приема Линдинета 30 (2% случаев), чаще всего была связана с периодом адаптации и приспособлением организма к более низким дозам гормонов, незначительным венозным стазом в соединительнотканной строме ткани молочной железы по данным УЗИ и доплерометрии. В данном случае применение венотоников способствовало устранению этого побочного эффекта.

Таким образом, динамический контроль за эффективностью реабилитационной терапии с использованием препарата Линдинет 30 у больных, страдающих ВЗОМТ, показал наличие стойкого терапевтического эффекта в отношении болевого синдрома, нормализации ритма менструаций и количества теряемой крови, улучшение общего самочувствия. Исследования, проведенные в

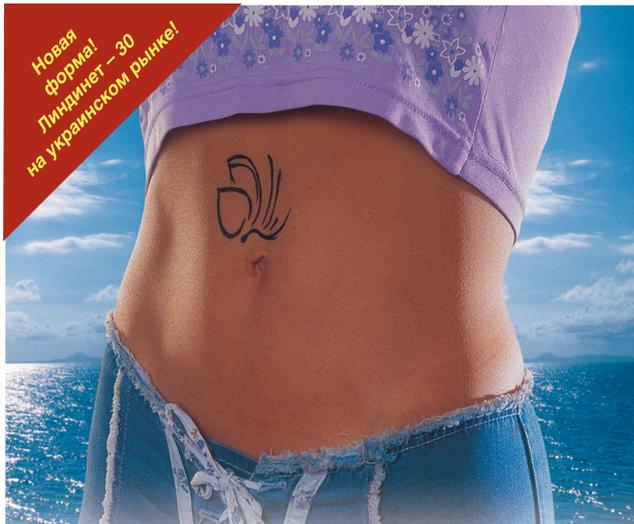


последние годы, указывают на весьма положительное лечебное и профилактическое действие гормональной контрацепции, которое непосредственно не связано с их контрацептивным эффектом. Так, применение оральных контрацептивов в 2-3 раза снижает риск развития ВЗОМТ (Прилепская В.Н., 2008). Согласно критериям ВОЗ (1996), применение комбинированных гормональных контрацептивов рекомендовано женщинам, страдающим ВЗОМТ или имеющим риск развития подобных заболеваний, а также при наличии подострого течения послеродовой инфекции. Эти препараты оказывают благоприятное воздействие на течение воспалительного процесса, и назначать их целесообразно сроком не менее чем 6 мес (Серов В.Н., 2007). Применение комбинированных гормональных контрацептивов усиливает местные защитные свойства слизистой оболочки, оказывает положительное действие на рецепторный аппарат клетки. Кроме того, при этом гипоталамо-гипофизарная система, яичники находятся в состоянии функционального покоя.

### Выводы

- Назначение Линдинета 30 является необходимым этапом в комплексном лечении ВЗОМТ.
- Линдинет 30 позволяет устранить имеющийся гормональный дисбаланс, основные симптомы заболевания (боль, нарушение менструального цикла), усилить репаративные процессы слизистых оболочек репродуктивного тракта.
- Прием Линдинета 30 (за счет восстановления нарушенных связей гипоталамус-гипофиз-органы-мишени) профилактирует в будущем развитие дисгормональных изменений и патологических состояний в них (лейомиомы матки, мастопатии, эндометриоза, нарушений менструальной и репродуктивной функций, хронической тазовой боли, невоспалительных заболеваний органов малого таза).
- Линдинет 30 является надежным препаратом для контрацепции и эффективной профилактики абортов.
- Метаболическая нейтральность, минимальное содержание гормонов на курс приема, доступная цена – факторы, определяющие продолжительный прием препарата.

\*\*\*



Новая форма!  
Линдинет – 30  
на украинском рынке!



# Линдинет

гестоден    этинилэстрадиол

Легкость мотылька!

Новые возможности в контрацепции,  
лечебном и профилактическом  
применении гестоденсодержащих  
комбинированных оральных  
контрацептивов от "Рихтер Геден"

-  Надежная и безопасная защита
-  Минимальное содержание гормонов
-  Оптимальные комбинации гестодена и этинилэстрадиола для женщин репродуктивного возраста
-  Не влияет на обмен веществ и массу тела при длительном применении (годы)
-  Хорошо контролирует цикл и устраняет симптомы дисменореи
-  Экономичность: упаковка на один и три цикла




Рег. свид.: Линдинет 20: № UA/7688/01/01 от 15.02.2008 до 15.02.2013  
Линдинет 30: № UA/7689/01/01 от 15.02.2008 до 15.02.2013



**Рихтер Геден**  
*Создан в 1961 году*

Представительство "Рихтер Геден" в Украине: 01054, г. Киев, ул. Тургеневская, 17-6.  
Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-19(-11), e-mail: ukraine@richter.kiev.ua  
www.richter.com.ua



# Липидомодифицирующая терапия

Рабочая группа Национального института здоровья и клинического совершенства, Великобритания

**П**редставленное руководство (2008) посвящено оценке кардиоваскулярного риска и коррекции уровня липидов крови с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Документ содержит рекомендации по изменению уровня липидов у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет, которые имеют ССЗ: ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульты или заболевания периферических артерий или относятся к группе высокого риска развития ССЗ из-за сочетания имеющихся факторов кардиоваскулярного риска (повышенного АД, артериальной гипертензии, избыточной массы тела или ожирения). В первичной профилактике возникновения ССЗ в первую очередь нуждаются лица негроидной расы, выходцы из Южной Азии, пациенты с семейным анамнезом ССЗ, представители социально-экономически неблагополучных групп. Руководство не может быть применимо по отношению к пациентам с диабетом, семейными нарушениями липидного обмена, высоким риском развития ССЗ как вторичного заболевания или в результате медикаментозной терапии.

ССЗ являются основной причиной смертности в Великобритании. Этими заболеваниями преимущественно страдают люди старше 50 лет. Помимо возраста и пола, существует три модифицируемых, т.е. поддающихся коррекции фактора (курение, повышенные уровни АД и холестерина), которые существенно влияют на риск развития ССЗ как по отдельности, так и в комбинации. На основании суммирования указанных факторов могут быть выделены пациенты с повышенным риском развития ССЗ. Наличие кардиоваскулярных заболеваний четко ассоциируется с низким доходом больного и социальной депривацией. При этом продолжительность жизни выше у страдающих ССЗ женщин по сравнению с мужчинами, что обусловлено большей длительностью их жизни в целом и повышенным риском развития у них инсультов после 75 лет. Мужчины Южной Азии подвержены возникновению ССЗ в более раннем возрасте. Семейный анамнез преждевременного развития ИБС свидетельствует о генетической предрасположенности к кардиоваскулярной патологии.

Уровень холестерина крови имеет логарифмическую связь с риском ИБС и является ключевым модифицируемым фактором риска. Установлено,

что в странах с высоким уровнем дохода граждан уровень холестерина, превышающий 3,8 ммоль/л, ответствен за более чем 50% случаев ССЗ. Его содержание может быть снижено с помощью диеты, физических упражнений и фармакотерапии.

В представленном руководстве изложены принципы выявления лиц группы высокого риска развития ССЗ, способы коррекции у них уровня липидов, а также у больных с диагностированными ССЗ\*. Тактика ведения пациентов с состояниями, предрасполагающими к повышенному риску развития ССЗ (диабет, хронические заболевания почек, семейная гиперхолестеринемия), в данное руководство не включена.

## Определение и оценка риска развития ССЗ

**Выявление пациентов, нуждающихся в полной оценке риска**

- С целью первичной профилактики развития ССЗ необходимо систематически проводить выявление лиц в возрасте 40-74 лет, которые, вероятно, относятся к группе высокого риска.
- Перед полной оценкой риска развития ССЗ пациентов следует разделить на категории на основании имеющихся у них факторов риска развития ССЗ, документально зафиксированных ранее.
- Полная оценка риска развития ССЗ выполняется лицам, у которых 10-летний риск ССЗ составляет  $\geq 20\%$ .

### Полная оценка риска

- Врачу всегда следует помнить, что все способы, с помощью которых оценивается риск ССЗ, дают только приблизительную информацию.
- Для оценки риска ССЗ необходимо использовать Фремингемское уравнение для 10-летних рисков (1991): риск развития ССЗ = 10-летнему риску фатального или нефатального инсульта, в т.ч. ишемических атак + 10-летний риск ИБС (риск смерти от ИБС, риск нефатальной ИБС, включающий бессимптомный инфаркт миокарда, стенокардию и коронарную недостаточность [острый коронарный синдром]).
- Согласно Фремингемскому уравнению, для оценки риска развития ССЗ следует использовать следующие параметры:
  - возраст;
  - пол;

\* Руководство содержит рекомендации только по коррекции уровня липидов. При этом следует помнить, что коррекция других факторов (таких как повышенное АД и ожирение) также важна для пациентов с высоким риском развития ССЗ и для тех, кто уже имеет ССЗ.



- уровень систолического АД;
- уровень общего холестерина;
- уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
- статус курильщика;
- наличие гипертрофии левого желудочка.
- Фремингемское уравнение не применяется для оценки риска у пациентов с заболеваниями:
  - ИБС или стенокардией;
  - инсультом или транзиторной ишемической атакой;
  - заболеваниями периферических сосудов.
- Также Фремингемское уравнение не применяется для оценки риска у лиц, уже отнесенных к группе высокого риска развития ССЗ при наличии:
  - семейной гиперхолестеринемии или других генетических расстройств метаболизма липидов;
  - диабета.
- Если уровень риска является основой выбора последующей фармакотерапии, особенно если он составляет около 20%, врачу следует оценить дополнительные факторы, которые predisполагают к преждевременному развитию ССЗ, а также те факторы, которые могли быть не учтены при расчете уровня риска.
- Рассчитанный риск ССЗ рекомендуется повысить в 1,5 раза у пациентов, имеющих родственников первой линии с преждевременно возникшими ССЗ (до 55 лет у отца, сына или брата и до 65 лет у матери, дочери или сестры).
- Рассчитанный риск ССЗ необходимо повысить в 1,5-2 раза, если у более чем одного из родственников первой линии преждевременно развилась ИБС.
- При выборе лечения следует руководствоваться социально-экономическим статусом пациента.
- Тяжелое ожирение (индекс массы тела [ИМТ] > 40 кг/м<sup>2</sup>) влияет на риск ССЗ и должно учитываться при выборе фармакотерапии.
- Риск развития ССЗ может быть недооцененным у больных, принимающих антигипертензивные и липидомодифицирующие препараты, а также у тех, кто недавно бросил курить.
- Расчет уровня риска ССЗ может быть недостаточным для оценки риска у пациентов, имеющих повышенный риск развития ССЗ из-за проводимого лечения. К ним относятся пациенты, получающие лечение по поводу ВИЧ-инфекции или антипсихотические препараты, а также с хроническими заболеваниями почек, с аутоиммунными нарушениями, такими как системная красная волчанка и ревматоидный артрит.
- Лица 75 лет и старше относятся к группе повышенного риска ССЗ, особенно курильщики с повышенным уровнем АД. У этих пациентов обычно ожидается хороший эффект при лечении статинами. Такую терапию следует назначать с учетом всех преимуществ и рисков проводимого лечения, а также сопутствующих

заболеваний, при которых липидокоррекция не рекомендована.

#### Определение уровня липидов

- Для лучшего определения риска ССЗ по Фремингемскому уравнению необходимо определить уровень общего холестерина и ЛПВП.
- Перед началом терапии по коррекции уровня липидов с целью первичной профилактики ССЗ у пациента рекомендуется хотя бы однократно определить натошак уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП и триглицеридов.
- Пациентам с семейной гиперхолестеринемией или с другими генетическими расстройствами обмена липидов, наличие которых можно заподозрить на основании клинических находок, в зависимости от результатов их липидного профиля и семейного анамнеза преждевременного развития ССЗ, необходимо провести дополнительные исследования и направить на консультацию к соответствующим специалистам.
- В дополнительном обследовании и/или консультации других специалистов также нуждаются больные с выраженной гиперлипидемией.

#### Информирование пациентов об оценке риска и лечении

- Больного следует проинформировать о величине его абсолютного риска развития ССЗ и о всех преимуществах и недостатках терапии по коррекции уровня липидов в течение 10-летнего периода.
- Перед тем как предложить терапию, направленную на снижение риска развития ССЗ, врачу необходимо:
  - выяснить, сообщал ли кто-либо раньше пациенту о его риске ССЗ и какое у него было к этому отношение;
  - объяснить преимущества терапии для здоровья;
  - оценить желание пациента изменить образ жизни, включая диету, физическую активность, курение, злоупотребление алкоголем, а также следовать врачебным рекомендациям и принимать лекарственные средства;
  - оценить веру больного в успех лечебных мероприятий;
  - предоставить информацию по липидокоррекции, основанную на клиническом опыте и доказательной медицине;
  - рассказать о стратегии лечения;
  - проверить, правильно ли человек понял все вышеуказанное.

Пациента следует уведомить, что верная оценка риска сможет стабилизировать и снизить риск ССЗ. При этом ошибочная оценка маловероятна, если рассчитанный уровень риска превышает 20% за 10 лет.

Если риск развития ССЗ требует терапии и понижается при ее проведении, пациента необходимо



проинформировать, что в будущем у него следует повторно оценить риск ССЗ.

### Изменение образа жизни как первичная и вторичная профилактика развития ССЗ

#### Кардиопротективная диета

- Лицам группы высокого риска или с установленным диагнозом ССЗ рекомендуется диета с общим содержанием жиров  $\leq 30\%$  от суточного количества энергии, получаемой с пищей; насыщенные жиры при этом должны составлять  $\leq 10\%$  от общего калоража, потребление холестерина –  $< 300$  мг/сут. По возможности насыщенные жиры следует заменить моно- и полиненасыщенными жирами.
- Пациентам с высоким риском или с установленным ССЗ рекомендуется ежедневно потреблять как минимум пять порций (порция эквивалентна 80 г) фруктов и овощей (согласно рекомендациям по питанию для всего населения).
- Также таким лицам следует потреблять как минимум две порции рыбы (30 г в готовом виде) в неделю, в т.ч. рыбий жир.
- Беременным рекомендуется ограничить в своем рационе рыбий жир, который должен составлять не более двух порций в неделю (порция равна 1 чайной ложке).
- С целью первичной профилактики ССЗ пациентам не следует в обязательном порядке принимать  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты.

#### Растительные станолы и стерины (стеролы)

- Пациентам для первичной профилактики ССЗ не рекомендуется потреблять растительные станолы и стерины в рутинном порядке.

#### Физическая активность

- Лицам группы высокого риска или с установленным диагнозом ССЗ следует 30 мин в день как минимум выполнять умеренные физические нагрузки не реже пяти дней в неделю (согласно рекомендациям по физической активности для всего населения).
- Пациенты, которые не могут выполнять умеренные физические нагрузки в течение пяти дней в неделю по состоянию здоровья или по каким-либо другим причинам, должны поддерживать свою физическую активность на максимально безопасном для них уровне.
- Рекомендуются такие виды физической активности, которые могут выполняться ежедневно, например интенсивная ходьба, подъем по ступенькам, езда на велосипеде.
- При рекомендации тех или иных физических нагрузок следует учитывать потребности,

предпочтения и возможности пациента. Также необходимо согласовать с ним конечные цели таких нагрузок.

#### Коррекция веса

- Лицам группы высокого риска или с установленным диагнозом ССЗ, имеющим избыточный вес или ожирение, необходимо дать индивидуальные рекомендации относительно снижения массы тела и ее поддержания на требуемом уровне (согласно руководству по ожирению).

#### Прием алкоголя

- Потребление алкоголя мужчинами должно быть ограничено до 3-4 единиц\* в день, для женщин – до 2-3 единиц.

#### Курение

- Всем курящим пациентам необходимо рекомендовать отказаться от курения.
- Лица, решившие бросить курить, должны быть направлены в специальную службу поддержки.
- Если пациент не может или не хочет обратиться в службу поддержки, ему нужно назначить фармакотерапию (например варениклин) согласно соответствующим руководствам.

### Лекарственная терапия для первичной и вторичной профилактики ССЗ

- При выборе фармпрепаратов для коррекции уровня липидов с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ необходимо руководствоваться результатами клинических исследований и положительными эффектами этих препаратов в отношении заболеваемости и смертности от ССЗ.

#### Первичная лекарственная профилактика

- Перед тем как назначить липидомодифицирующую терапию для первичной профилактики ССЗ, следует оценить все другие факторы кардиоваскулярного риска, поддающиеся изменению, и при возможности выполнить их коррекцию. После клинической оценки результатов анализов крови необходимо проводить лечение имеющихся заболеваний, сопутствующих дислипидемии. Обязательному учету подлежат следующие факторы:

- курение;
- прием алкоголя;
- уровень АД;
- ИМТ или другой показатель ожирения;
- тощаковый уровень холестерина, уровни ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов (если определить уровень холестерина натощак невозможно);
- уровень глюкозы в крови натощак;
- функция почек;

\* 1 единица равна половине пинты (0,568 л) стандартного по крепости пива или сидра. Например, стакан вина оценивается приблизительно в 2 единицы.



- функция печени (уровень трансаминаз);
- при наличии дислипидемии – уровень тиреоид-стимулирующего гормона.

#### Статины

- Лечение статинами является частью общей терапевтической стратегии первичной профилактики ССЗ у взрослых, у которых 10-летний риск развития ССЗ составляет  $\geq 20\%$ . Этот уровень риска определяется с помощью специального калькулятора для расчета рисков или путем клинической оценки пациентов, для которых первый способ оценки недоступен или не подходит (например для людей пожилого возраста, больных диабетом или лиц этнических групп).
- Решение о выборе конкретного препарата из группы статинов рекомендуется принимать после информирования пациента о рисках и пользе статинотерапии и получения от него информированного согласия на лечение. При этом необходимо учитывать дополнительные факторы, такие как сопутствующие заболевания и ожидаемая продолжительность жизни.
- Если статины подходят для лечения, их следует назначить как можно раньше после полной оценки всех факторов риска.
- С целью лечения рекомендуется выбирать наименее дорогостоящий статин (с учетом необходимой для пациента суточной дозы и стоимости одной дозы препарата).
- Первичную профилактику ССЗ следует начинать с назначения симвастатина в дозе 40 мг. Если существует потенциальный риск развития межлекарственного взаимодействия или симвастатин в этой дозе противопоказан, необходимо назначить меньшую дозу препарата или альтернативное лекарственное средство, например правастатин.
- Высокоэффективные статины\* не следует назначать пациентам в качестве рутинной первичной профилактики ССЗ.
- Достижение целевых уровней общего холестерина или ЛПНП не рекомендуется для пациентов, принимающих статины с целью первичной профилактики ССЗ.
- Если первичная профилактика ССЗ начата с применения статина, повторное определение уровня липидов не обязательно. Поводом для пересмотра терапии или для определения липидного профиля являются результаты клинического наблюдения и/или желание пациента.

#### Фибраты

- Фибраты не являются препаратами для рутинной первичной профилактики ССЗ. Их назначают при непереносимости статинов.

#### Никотиновая кислота

- Никотиновую кислоту не рекомендуется применять для первичной профилактики ССЗ.

#### Анионообменные смолы

- Анионообменные смолы (холестирамин, колестипол) не являются препаратами для рутинной первичной профилактики ССЗ. Они могут быть назначены при непереносимости статинов.

#### Эзетимиб

- Согласно руководству National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) «Эзетимиб для лечения первичной (семейной и несемейной) гиперхолестеринемии», назначение эзетимиба рекомендовано в случае наличия у пациента первичной гиперхолестеринемии.

#### Комбинированная терапия

- Дополнительное назначение вместе со статинами анионообменных смол, фибратов или никотиновой кислоты не следует рассматривать в качестве способа первичной профилактики ССЗ.
- Для первичной профилактики ССЗ можно выполнять терапию статинами совместно с препаратами (добавками) из рыбьего жира.

#### Вторичная лекарственная профилактика

- Липидокорректирующую терапию, применяемую для вторичной профилактики ССЗ, не следует откладывать из-за необходимости предварительной коррекции модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска. Необходимо выполнить клиническую оценку результатов анализов крови, назначить лечение имеющихся заболеваний и причин, сопутствующих дислипидемии. Оценка должна включать следующее:

- курение;
- прием алкоголя;
- уровень АД;
- ИМТ или показатель другого измерения ожирения;
- тощачовый уровень холестерина, уровни ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов (если определить уровень холестерина натощак невозможно);
- уровень глюкозы в крови натощак;
- функцию почек;
- функцию печени (уровень трансаминаз);
- при наличии дислипидемии – уровень тиреоид-стимулирующего гормона.
- При остром коронарном синдроме не рекомендуется откладывать терапию статинами до момента, когда будут готовы результаты анализов липидного профиля. Через 3 мес от начала лечения следует вновь определить тощачовый уровень липидов.

\* К высокоэффективным статинам относятся те препараты, определенные дозы которых снижают уровень холестерина более интенсивно, чем 40 мг симвастатина (например 80 мг симвастатина).



### Статины

- Терапия статинами рекомендована для взрослых с диагностированными ССЗ.
- Решение, какой статин выбрать для стартовой терапии, нужно принимать после информирования пациента о рисках и пользе статинотерапии и получения от него информированного согласия. При этом необходимо учитывать дополнительные факторы, такие как сопутствующие заболевания и ожидаемая длительность жизни.
- После принятия решения о статинотерапии рекомендуется выбирать наименее дорогостоящий статин (с учетом необходимой для пациента суточной дозы и стоимости одной дозы препарата).
- Пациентам с острым коронарным синдромом рекомендованы высокие дозы высокоэффективных статинов. Любое решение о назначении высокоэффективных статинов следует принимать с учетом сопутствующих заболеваний пациента, других используемых фармпрепаратов, пользы и риска от такого лечения и после получения информированного согласия больного.
- Вторичную профилактику ССЗ необходимо начинать с назначения симвастатина в дозе 40 мг. Если существует потенциальный риск развития межлекарственного взаимодействия или симвастатин в этой дозе противопоказан, следует снизить дозу симвастатина или назначить альтернативный препарат, например правастатин.
- Пациентам, принимающим статины для вторичной профилактики ССЗ, у которых не достигаются целевые значения уровней общего холестерина и ЛПНП ( $< 4$  и  $< 2$  ммоль/л соответственно), рекомендуется повысить дозу симвастатина до 80 мг или заменить его на другой препарат с аналогичными эффектом и стоимостью. При любом назначении высокоэффективных статинов нужно учитывать пользу и риски от такой терапии, существующие сопутствующие заболевания, принимаемые пациентом другие медикаменты.
- Установлено, что уровень общего холестерина, равный 5 ммоль/л, является показателем прогрессирования кардиоваскулярной патологии в популяции/группе пациентов с ССЗ.

### Фибраты

- Фибраты в качестве вторичной профилактики ССЗ можно назначать больным ССЗ при непереносимости статинов.

### Никотиновая кислота

- Никотиновую кислоту для вторичной профилактики ССЗ можно рекомендовать пациентам с ССЗ при непереносимости статинов.

### Анионообменные смолы

- Анионообменные смолы могут быть назначены в качестве вторичной профилактики пациентам с ССЗ, интолерантным к статинам.

### Эзетимиб

- Эзетимиб применяется при первичной гиперхолестеринемии согласно рекомендациям, изложенным в руководстве NICE «Эзетимиб для лечения первичной (семейной и несемейной) гиперхолестеринемии».

### Мониторинг статинотерапии в ходе первичной и вторичной профилактики ССЗ

- Если в ходе лечения статинами пациент начинает принимать другие препараты или нуждается в лечении сопутствующих заболеваний, что может обуславливать пищевые и лекарственные взаимодействия, следует временно снизить дозу принимаемого статина или ненадолго прекратить его прием.
- Пациентам, проходящим курс статинотерапии, рекомендуется обратиться к врачу при появлении мышечных симптомов – миопатии и миалгии, которые проявляются болью и слабостью в мышцах. Если таковые наблюдаются, необходимо измерить уровень креатинфосфокиназы.
- Креатинфосфокиназа не относится к показателям, которые обязательно нужно контролировать при отсутствии симптомов миопатии и миалгии у больных, получающих статинотерапию.
- Перед началом лечения статинами следует определить исходные уровни ферментов печени. Уровень трансаминаз определяют в первые 3 мес после начала статинотерапии и на 12-м месяце. Дополнительное их определение проводится только по показаниям.
- В случаях, если у пациента повышен уровень трансаминаз, но при этом он втрое ниже верхней границы нормы, отменять статинотерапию не обязательно.
- При развитии у больного необъяснимой периферической нейропатии следует отменить статины и назначить консультацию соответствующего специалиста.

*Статья подготовлена редакцией журнала по материалам NICE clinical guideline «Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease», May 2008*

*С полной версией руководства можно ознакомиться по ссылке:  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG67FullGuideline1.pdf>*



# Профилактика остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе\*

Национальный институт здоровья и клинического совершенства, Великобритания

*Данное руководство содержит терапевтические рекомендации по первичной профилактике повышенной ломкости костей у женщин в постменопаузе при остеопорозе. Остеопороз определяется в случае, если минеральная плотность костной ткани (МПКТ) составляет 2,5 и более стандартных отклонений (SD) от пиковой костной массы (Т-критерий  $\leq 2,5$ ) по результатам проведенной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Кроме того, диагноз остеопороза может быть предположительно поставлен женщинам 75 лет и старше в случае, если лечащий врач считает выполнение ДРА-сканирования клинически неподходящим либо неосуществимым. Также данное руководство применимо для пациенток, которые получают лечение, включающее адекватное содержание кальция и витамина D.*

## 1. Показания к назначению фармакотерапии

**1.1.** Алендронат рекомендован в качестве терапии выбора для первичной профилактики остеопоротической ломкости костей лицам следующих групп:

- женщинам 70 лет и старше, имеющим независимый клинический фактор риска переломов (пункт 1.5) или показатели низкого уровня МПКТ (пункт 1.6), а также лицам, у которых подтвержден диагноз остеопороза. У женщин 75 лет и старше, имеющих два и больше независимых клинических факторов риска переломов или показателей низкого уровня МПКТ, проведение ДРА-сканирования может быть не обязательным (по решению лечащего врача);
- женщинам в возрасте 65-69 лет, имеющим независимый клинический фактор риска переломов (пункт 1.5), и тем, у кого подтвержден диагноз остеопороза;
- женщинам в период менопаузы моложе 65 лет, имеющим независимый клинический фактор риска переломов (пункт 1.5) и как минимум один дополнительный показатель низкого уровня МПКТ (пункт 1.6), а также пациенткам с подтвержденным диагнозом остеопороза.

Когда решение о начале лечения алендронатом принято, следует планировать схему назначения препарата с наименьшей стоимостью.

**1.2.** Ризедронат и этидронат рекомендованы в качестве альтернативного лечения для первичной профилактики остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе:

- тем, кто не в состоянии принимать алендронат, выполняя в точности все предписания, либо имеет противопоказания к его назначению или intolerance к данному препарату;
- пациенткам с сочетанием показателей Т-критерия, возраста и количества независимых клинических факторов риска переломов, представленных в таблице 1.

Если женщина в возрасте 75 лет и старше, имеющая два и больше независимых клинических факторов риска переломов или показатели низкого уровня МПКТ, в прошлом никогда не проходила измерение МПКТ, проведение ей ДРА-сканирования может быть не обязательным, если лечащий врач считает в данной ситуации это клинически неподходящим либо неосуществимым.

При принятии решения в пользу ризедроната или этидроната следует учитывать как повсеместно доказанную эффективность данных препаратов, так и данные о переносимости и нежелательных эффектах у отдельных лиц.

**1.3.** Стронция ранелат рекомендован в качестве альтернативного лечения для первичной профилактики остеопоротических переломов в постменопаузе:

- женщинам, которые не в состоянии принимать алендронат либо ризедронат или этидронат, выполняя в точности все предписания, либо имеющие противопоказания к их назначению или непереносимость данных препаратов;
- пациенткам, имеющим сочетание Т-критерия, возраста и количества независимых клинических факторов риска переломов, отраженных в таблице 2.

**1.4.** Ралоксифен не рекомендован в качестве терапевтической опции с целью первичной профилактики остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе.

**1.5.** В данных рекомендациях под независимыми клиническими факторами риска переломов подразумеваются следующие: переломы бедра у родителей, употребление более 4 порций алкоголя ежедневно (одна доза алкоголя соответствует 350 мл пива, 150 мл вина или 100 мл водки), наличие ревматоидного артрита.

**1.6.** Авторы данных рекомендаций руководствуются следующими признаками, свидетельствующими о низком уровне МПКТ: низкое значение индекса массы тела (меньше 22 кг/м<sup>2</sup>); наличие таких заболеваний, как анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, ревматоидный артрит; состояния, сопровождающиеся длительной иммобилизацией; нелеченная преждевременная менопауза.

\* Руководство печатается с сокращениями.



**Таблица 1. Значение Т-критерия, при котором рекомендован прием ризедроната или этидроната при невозможности приема алендроната**

Возраст, годы	Количество независимых клинических факторов риска переломов		
	0	1	2
65-69	*	-3,5	-3
70-74	-3,5	-3	-2,5
75 и старше	-3	-3	-2,5

\* Лечение ризедронатом или этидронатом не рекомендовано.

**1.7.** В данном руководстве интолерантность к алендронату, ризедронату или этидронату определяли в случае выраженных персистирующих расстройств верхних отделов желудочно-кишечного тракта даже при тщательном соблюдении инструкции по приему препаратов, что послужило причиной прекращения лечения.

**1.8.** Авторы считают необходимым проведение первичной профилактики женщинам в постменопаузе, имеющим риск остеопоротических переломов, во время визита к врачу по любой причине. В свою очередь это не предполагает проведения скрининговых программ.

**1.9.** Пациенткам, в настоящее время получающим лечение одним из препаратов, описанным в данном руководстве, но которые при этом им не показаны (согласно пунктам 1.1 и 1.4), рекомендовано продолжать его прием до тех пор, пока они и их лечащие врачи не сочтут необходимым завершить терапию.

## 2. Клиническая обоснованность

**2.1.** Остеопороз – это прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушениями микроархитектоники костной ткани, вследствие чего увеличивается ломкость костей и повышается вероятность переломов.

**2.2.** В молодом возрасте формирование костной ткани превалирует над ее резорбцией, но начиная с 30-летнего возраста происходит потеря костной массы. Именно поэтому остеопороз считается возраст-зависимым заболеванием. Возраст оказывает свое влияние как на мужчин, так и на женщин, но у последних риск этой патологии выше вследствие снижения продукции эстрогенов.

**2.3.** Согласно рекомендациям ВОЗ, оценка состояния костей проводится по Т-критерию, который отражает степень отклонения исследуемой костной ткани от пиковых значений МПКТ у молодых здоровых людей и имеет следующие градации:

- нормальная МПКТ: Т-критерий в пределах  $-1$  SD или выше;
- остеопения: значение Т-критерия находится в пределах от  $-1$  до  $-2,5$  SD;
- остеопороз: значение Т-критерия в пределах от  $-2,5$  SD и ниже;
- установленный (тяжелый) остеопороз: значение Т-критерия в пределах от  $-2,5$  SD и ниже наряду с одним или более обусловленными с остеопорозом переломами.

**Таблица 2. Значение Т-критерия, при котором (или ниже которого) рекомендован прием стронция ранелата при невозможности приема алендроната, ризедроната или этидроната**

Возраст, годы	Количество независимых клинических факторов риска переломов		
	0	1	2
65-69	*	-4,5	-4
70-74	-4,5	-4	-3,5
75 и старше	-4	-4	-3

\* Лечение стронция ранелатом не рекомендовано.

**2.4.** Показатели Т-критерия в большой степени зависят от области и метода измерения МПКТ. В основном для измерения МПКТ используют центральное (бедренная кость и/или позвоночник) ДРА-сканирование, которое позволяет оценить возможный риск переломов.

**2.5.** По результатам ДРА было выявлено, что около 2 млн женщин в Англии и Уэльсе страдают остеопорозом (Т-критерий равен  $-2,5$  SD или ниже). Кроме того, данное заболевание в большей степени характерно для пожилых белых женщин; в возрасте 50 лет от него страдают около 2% женского населения, а после 80 лет – 25% пациенток.

**2.6.** Повышенная ломкость костей – клинически видимые и значимые последствия остеопороза. По причине отсутствия переломов остеопороз часто не диагностируется вовремя. Наиболее часто остеопоротическая ломкость костей отмечается в области позвонков, бедренной кости, запястья и ассоциируется с тяжелой инвалидностью, выраженным болевым синдромом и снижением качества жизни.

**2.7.** У женщин старше 50 лет риск переломов позвонков составляет 1:3, а переломов бедра – 1:5. Доказано, что у пациенток в постменопаузе с диагностированными переломами позвонков в будущем относительный риск переломов позвонков повышен в 4,4 раза, бедренных костей – в 2,3 раза и запястья – в 1,4 раза.

**2.8.** После переломов бедренной кости значительная часть пациенток неспособна к самообслуживанию, самостоятельному передвижению, многие из них нуждаются в постоянном уходе. Кроме того, у женщин с таким диагнозом значительно повышена смертность, относительный риск которой повышается от двух до десяти и более раз в течение последующих 12 мес после травмы.

**2.9.** Переломы позвонков могут ассоциироваться с искривлением позвоночника, в результате чего уменьшается рост; могут быть причиной болевого синдрома, затруднения дыхания, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и ограничения физической и повседневной активности. К сожалению, в большинстве случаев (50-70%) врачи не придают переломам позвонков должного значения. При этом данная патология также связана с увеличением смертности (по данным некоторых исследований – в 4,4 раза).



### 3. Характеристика лекарственных препаратов

#### Бисфосфонаты: алендронат, этидронат и ризедронат

**3.1.** Бисфосфонаты алендронат, этидронат и ризедронат являются ингибиторами костной резорбции и повышают МПКТ путем снижения активации и функции остеокластов.

**3.2.** Алендронат предназначен для перорального приема в дозе 70 мг один раз в неделю для лечения постменопаузального остеопороза. Кроме того, производитель рекомендует его прием в дозе 10 мг ежедневно в качестве лечения остеопороза у пациенток в менопаузе для профилактики переломов.

**3.3.** Этидронат – препарат группы бисфосфонатов, предназначенный для лечения остеопороза. Препарат рассчитан на 90-дневные циклические курсы: в первые 14 дней назначают в дозе 400 мг/сут, а затем в оставшиеся 76 дней пациентка должна принимать карбонат кальция в дозе 1,25 г/сут.

**3.4.** Ризедронат назначают в дозе 5 мг в день или 35 мг в неделю для лечения постменопаузального остеопороза, снижения риска переломов позвоночника, а также для лечения тяжелого постменопаузального остеопороза и снижения риска перелома бедра.

**3.5.** Оральным бисфосфонатам свойственны нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. У лиц с патологией пищевода и другими факторами, замедляющими пассаж пищи через пищевод или его опорожнение, ризедронат следует применять осторожно, а алендронат противопоказан.

**3.6.** Прием бисфосфонатов характеризуется определенными особенностями. Алендронат и ризедронат рекомендуется принимать с 200 и 120 мл воды соответственно. Перед и сразу после приема пациенткам необходимо воздержаться от еды и воды и оставаться в вертикальном положении в течение определенного периода времени. Этидронат рекомендуется принимать в середине 4-часового промежутка между приемами пищи (через 2 ч после и за 2 ч перед едой, перед употреблением витаминов с такими минеральными добавками, как железо, кальций, магний, или антацидов, содержащих кальций или алюминий).

#### Селективный модулятор эстрогенных рецепторов: ралоксифен

**3.7.** Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР) – это препараты с избирательной активностью в различных органах и системах, выступающие в роли как слабых агонистов эстрогенных рецепторов в одних органах и тканях, так и в качестве антагонистов для других органов. Целью назначения СМЭР является максимальное увеличение положительного влияния эстрогенов на костную ткань и минимизация нежелательных эффектов, оказываемых этими гормонами на клетки молочной железы и эндометрий.

**3.8.** Ралоксифен – единственный препарат из группы СМЭР, официально зарегистрированный в Великобритании для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Рекомендованная доза препарата – 60 мг в день.

**3.9.** Ралоксифен противопоказан пациенткам с анамнезом венозной тромбоэмболии, нарушениями функции печени, холестаазом, тяжелой почечной

недостаточностью, маточными кровотечениями неясной этиологии или раком эндометрия. Ралоксифен не следует назначать одновременно с эстрогенами, а также больным раком молочной железы в качестве лечения или профилактики остеопороза, пока продолжается лечение рака. Прием ралоксифена ассоциирован с повышением риска венозной тромбоэмболии, особенно в течение первых 4 месяцев терапии в такой же степени, как и заместительная гормональная терапия. Для детального изучения возможных нежелательных эффектов и противопоказаний следует ознакомиться с инструкцией по применению препарата.

#### Стронция ранелат

**3.10.** Стронция ранелат – препарат на основе стронция и ранелевой кислоты (стронций обладает схожими с кальцием физико-химическими свойствами). Это лекарственное средство оказывает двойное действие на костный метаболизм – повышает остеогенез и снижает активность резорбтивных процессов. Назначается в качестве лечения постменопаузального остеопороза для снижения риска переломов позвонков и бедра. Рекомендован в дозе 2 г/сут (содержимое одного пакета, предварительно растворенное в воде).

**3.11.** Всасывание стронция ранелата снижается при одновременном приеме с пищей, молоком и молочными продуктами. Препарат следует принимать между приемами пищи, идеально – перед сном и не ранее чем через 2 ч после еды.

**3.12.** В инструкции по использованию препарата отмечено, что стронция ранелат не рекомендован пациенткам с тяжелой почечной недостаточностью, а также его следует с осторожностью назначать лицам с повышенным риском венозной тромбоэмболии. Лечение стронция ранелатом следует отменить на время перорального приема антибиотиков группы тетрациклина и фторхинолонов. Для получения более полной информации о возможных лекарственных взаимодействиях, нежелательных эффектах и противопоказаниях следует ознакомиться с инструкцией по применению препарата.

*Статья подготовлена редакцией журнала по данным National Institute for Health and Clinical Excellence «Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women», October 2008*

*С полным текстом руководства можно ознакомиться по ссылке <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA160guidance.pdf>*



# Антибиотики в лечении угревой болезни

**Л.Д. Калюжная**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика



Угревая болезнь (УБ) – самое распространенное кожное заболевание лиц подросткового и молодого возраста. Синонимы этого дерматоза – *acne vulgaris*, вульгарные угри, акне. Однако в последнее время, с учетом патогенетической основы заболевания, его преимущественно называют «угревая болезнь». Частота УБ у подростков составляет свыше 80-90%, а в возрасте 25 лет и старше – около 11%. Акне встречается и у детей, не достигших пубертатного возраста. Субклинические проявления этого заболевания наблюдаются у трети детей 8-9-летнего возраста. У некоторых женщин угревая сыпь появляется в 20-30 лет. В определенных случаях, например при эндокринных дисфункциях у женщин, *acne vulgaris* сохраняется по достижении ими 30-40 лет. У мужчин по сравнению с женщинами степень тяжести заболевания с возрастом повышается, и несмотря на то что обычно акне проходит самостоятельно, оно может проявляться до 30-летнего возраста и старше. Однако даже легкие случаи заболевания вызывают значительный эмоциональный дистресс и имеют серьезные психоэмоциональные последствия.

На течение акне влияют воспалительные процессы, гормональные, генетические факторы и факторы окружающей среды. За исключением *acne neonatorum*, угри не проявляются до периода полового созревания. Когда сальные железы увеличиваются, усиливается продукция кожного сала в сочетании с гиперкератинизацией сально-волосяных фолликулов. Это приводит к формированию фолликулярной пробки, без которой УБ не развивается, независимо от количества продуцируемого сала. Кожное сало пациентов, страдающих акне, отличается дефицитом линоленовой кислоты и незаменимых жирных кислот. Этот дефицит ассоциирован с гиперкератозом. Недостаток линоленовой кислоты может быть обусловлен как нехваткой в пище ферментатив-

ных систем, обеспечивающих ее поступление и распределение в организме, так и недостаточной их активностью. Как известно, линоленовая кислота является основным регулятором дифференцировки кератиноцитов [2, 8].

Анаэробные грампозитивные дифтероиды *Propionibacterium acnes* существуют в фолликуле сальной железы с периода половой зрелости, но не затрагивают окружающие ткани. Они начинают продуцировать липазы, которые гидролизуют триглицериды кожного сала до свободных жирных кислот. Эти кислоты в сочетании с бактериальными белками и частицами кератина, вытесненные через расширенный фолликулярный проток в дерму, вызывают нейтрофильное воспаление.

Ведущую роль в развитии УБ отводят наследственно обусловленной гиперандрогении, которая может проявляться в виде абсолютного повышения уровня гормонов или повышенной чувствительности рецепторов к нормальной или сниженной концентрации андрогенов в организме.

На сегодня достаточно четко определены основные звенья патогенеза *acne vulgaris*, к которым относят:

- увеличение продукции кожного сала;
- патологическую десквамацию эпителия себацейных фолликулов (пилосебацейные комплексы, состоящие из фолликулов пушковых волос и крупных сальных желез);
- размножение *P. acnes*;
- воспаление.

Кроме того, необходимо учитывать влияние андрогенов на секреторную активность сальных желез.

Патогенетические звенья включаются последовательно, когда первый фактор вызывает формирование последующего и приводит к неизбежному развитию патологического процесса. Так, увеличение продукции кожного сала



способствует снижению концентрации линолевой кислоты, что является пусковым механизмом патологического фолликулярного гиперкератоза; последний, в свою очередь, создает благоприятные анаэробные условия для развития *P. acnes* и формирования комедонов. Кроме того, секрет сальных желез является субстратом для размножения *P. acnes*. При этом происходит гидролиз кожного сала бактериальными липазами до свободных жирных кислот, способствующих воспалению и образованию комедонов. Усиливают воспаление также *P. acnes*, которые продуцируют факторы нейтрофильного хемотаксиса.

В лечении акне специалисты с энтузиазмом стремились применять каждый новый антибиотик (АБ) и химиотерапевтический препарат, начиная с сульфаниламидов и пенициллина. Однако их использование сочеталось со сложностями терапевтической оценки [9]. Пенициллин оказался неэффективным при УБ, а сульфаниламиды тяжело переносились больными. Прежде всего, сложности состояли в том, что у исследователей не были разработаны однотипные требования к наблюдению за пациентами (трудности в выборе больных, различия в стандартах оценки степени заболевания и в схемах лечения, необходимость оценки эффекта плацебо, изменения в самом течении заболевания, использование в период исследования другой топической терапии), а также не учитывались факторы, которые могли обострять процесс во время лечения (сезон года, стресс и др.).

В настоящее время существует несколько подходов к терапии УБ [5, 8]. Прежде всего, план лечения строится на оценке тяжести клинической картины. Предлагаемые подходы к лечению УБ делят на системные и местные. Методы системной терапии включают назначение АБ, препаратов третиноина (изотретиноина), антиандрогенов, гормональных препаратов – небольшими дозами прогестина и этинилэстрадиола. Длительные курсы лечения этими препаратами оказывают противовоспалительное действие, нормализуют кератинизацию в фолликулах, влияют на состав кожного сала. При крайне тяжелых формах УБ, таких как конглобатная и фульминантная, могут быть проведены курсы лечения кортикостероидами. Из средств наружной терапии применяют 2-3% бензоилпероксид, крем с третиноином, 0,5-2% аллантоином, азелаиновую кислоту, а также зарекомендовавшие себя такие кератинолитики, как 5-10% салициловая кислота, 2-8% препараты серы, резорцин в концентрации до 3%. В последнее время широко стали использовать топические АБ (эритромицин, клиндамицин, тетрациклин). При отсутствии конкретных обоснований к назначению АБ некоторые дерматологи рассматривают антибиотикотерапию при акне только лишь как способ антибактериального

воздействия на патологический процесс. Именно поэтому следует остановиться на обоснованной мотивации применения как системных, так и топических АБ при УБ.

Необходимо отметить, что акне не относится к инфекционным заболеваниям, однако АБ являются весомым элементом в их лечении. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, *P. acnes* чувствительны к каждому АБ, активному по отношению к грампозитивным организмам. Эти препараты на 90% и более уменьшают популяцию *P. acnes*, снижая на 50% долю свободных жирных кислот в поверхностных липидах. Содержание жирных кислот может быть снижено без видимого влияния на *P. acnes*. Одним из доказанных механизмов угнетения бактериального роста является снижение концентрации жирорасщепляющих липаз. Тетрациклины ингибируют бактериальные липазы более эффективно, чем эритромицин. Это приводит к ожидаемому терапевтическому эффекту. Также установлено, что концентрация АБ, которые предупреждают рост *P. acnes*, может угнетать синтез липазы *in vitro*. АБ, особенно тетрациклин, а также сульфоны обеспечивают фармакологический эффект, который не имеет отношения к бактериальному угнетению. Они обладают умеренным противовоспалительным действием, особенно влияя на нейтрофильный хемотаксис и макрофагальные функции. Именно эти препараты также эффективны при розацеа, периоральном дерматите, лихеноидном педикулезе, которые не вызваны бактериями.

Несмотря на наличие большого количества АБ, только некоторые из них могут быть рекомендованы для лечения акне. Учитывая то, что при этом заболевании АБ назначают на длительный период времени, они должны иметь низкую токсичность. Основными АБ в лечении акне являются тетрациклины. Именно потому, что доза тетрациклина на протяжении многих лет определялась путем клинического опыта, для других АБ подбирали дозу, эквивалентную тетрациклину. Одним из таких АБ является эритромицин.

Известно, что склонность врачей к назначению того или иного АБ зависит от географических, исторических и просветительских условий. Так, выбор АБ и принципы его назначения отличаются в США, Великобритании и странах континентальной Европы.

Только две группы АБ используют в лечении акне: тетрациклины и макролиды. При выборе АБ для лечения сравнительной эффективности препаратов, которая часто строится на измерении концентрации АБ в крови, недостаточно. Уровень АБ в крови не информирует о концентрации препарата в тканях-мишенях. Липофильные тетрациклины, такие как миноциклин (широко используется в лечении УБ и розацеа западными



дерматологами), лучше проникают в богатые липидами себационные фолликулы и микрокомедоны. Доксициклина моногидрат имеет такую же эффективность, как и миноциклин, но не оказывает побочного действия на центральную нервную систему [8].

Для лечения грамположительных инфекций, таких как пиодермия, суточная доза тетрациклина гидрохлорида составляет от 1599 до 2000 мг. При акне его суточная доза равна 1500 мг, а при конглобатных угрях она соответственно выше. Успех тетрациклина в терапии этого заболевания состоит в его способности восстанавливать содержание свободных жирных кислот поверхностных липидов и ингибировать хемотаксис нейтрофилов и моноцитов. Макролиды в лечении УБ менее популярны, чем тетрациклины, вместе с тем составляют им весомую альтернативу.

Безусловно, при антибиотикотерапии акне необходимо учитывать возможные побочные реакции. Изредка при использовании АБ могут появиться тошнота, рвота, желудочные расстройства. В меньшей мере эти явления возникают при назначении макролидов (эритромицина, джозамицина), однако эти препараты не применяют в лечении акне средней тяжести. Тетрациклины могут вызывать фототоксические поражения кожи лица, нижних конечностей и стоп, а также фототоксический онихолизис. В некоторых случаях у пациентов со светлой кожей возможны тяжелые поражения в виде пузырей. Изредка регистрируют аллергические реакции и фиксированную эритему. Иногда ингибция грамположительных бактерий приводит к сдвигу микрофлоры в сторону грамотрицательных микроорганизмов, в результате чего могут формироваться грамотрицательные фолликулиты. Также нельзя исключить возможность развития кандидозного поражения, преимущественно в виде кандидозного вагинита. Кроме того, возможно наличие пигментации. При приеме беременной тетрациклинов возникают фетальные осложнения. Нарушения развиваются также и у детей до 8 лет. Следствием таких нарушений являются желтоватые и/или крошащиеся зубы. При приеме миноциклина поражения проявляются в виде пигментации кожи графитно-синего цвета, преимущественно в доступных для инсоляции местах. Пигментные включения фиксируются в щитовидной железе, костном мозге, в некоторых висцеральных органах. Метаболиты миноциклина накапливаются в макрофагах. При лечении акне АБ можно, а иногда необходимо, сочетать с курсом третиноина, что дает больший эффект, чем их прием по отдельности. Так, третиноин влияет на васкуляризацию, что повышает концентрацию АБ в тканях.

Бактериостатическое лечение УБ имеет долгую историю. Длительное время в терапии акне клиницисты использовали чрезвычайно большое количество бактериостатических препаратов (салициловую кислоту, серу, резорцин, препараты цинка и многие другие). К сожалению, следует отметить, что ни один из них не имел ощутимого антибактериального действия на кожу лица, несмотря на некоторое влияние на бактериальный рост *in vitro*. Эта ситуация решительно изменилась с началом использования топических АБ. Они угнетают *P. acnes* в себационных фолликулах и способствуют клинической эффективности. При УБ применяют три группы АБ: тетрациклины, эритромицин, клиндамицин. Тетрациклины обладают бактериостатическим эффектом, главным образом против грамположительных бактерий, и действуют, ингибируя биосинтез протеина. Эритромицин имеет схожий спектр активности. Однако много штаммов *Staphylococcus* та *Streptococcus* приобретают резистентность к тетрациклину. Опасение развития резистентных штаммов к этим АБ в некоторых странах привело к запрету их топического использования по причине того, что эти лекарственные средства будут неэффективными в терапии тяжелых инфекций. По определению ВОЗ, клиндамицин также относится к жизненно необходимым АБ широкого спектра. Все типы воспалительных поражений, особенно средней тяжести, которые не требуют применения системных АБ, лечат путем подбора препарата. Подбор АБ основывается на личных предпочтениях клинициста. При этом во внимание принимается название бренда, лекарственная основа препарата, его форма (раствор, гель, крем, мазь), склонность пациента к заболеванию, стоимость и эффективность лечения. Таким образом, выбрать действительно оптимальный лекарственный препарат высокого качества — это весьма сложная задача.

Принцип действия топических АБ таков же, как и оральных [6, 7]. Они обладают бактериостатическим и бактерицидным эффектами в отношении коринеформных бактерий, особенно *P. acnes* в себационных фолликулах и микрокомедонах.

Активно обсуждаемым сегодня вопросом является антибиотикорезистентность микроорганизмов [4]. Считается, что топические АБ менее эффективны, чем их оральные аналоги. Вопреки желаемому результату, супрессия *P. acnes* осуществляется медленно и не до конца реализуется. Британские дерматологи провели сравнительные наблюдения эффективности АБ в лечении УБ — независимые, выполненные по одинаковым критериям исследования с анализом клинических результатов и методов. В результате анализа 15 двойных слепых плацебо-контролируемых



исследований установлено, что в лечении УБ тетрациклины были неэффективны, а при применении клиндамицина и эритромицина получены хорошие результаты. В целом АБ оказались не более эффективными, чем бензоилпероксид. При применении антибиотикотерапии возможны такие побочные явления, как эритема, шелушение кожи, чувство жжения (особенно вокруг глаз). В основном это были реакции на основу препаратов. Исследователи пришли к выводу, что топические АБ могут применяться вместе с системными средствами – третиноином, оральными контрацептивами и антиандрогенами [3].

Эффективные АБ поступают в фолликулярный канал, комедональные или в папуло-пустулезные поражения, а также в сальные железы и эпителий воронки фолликула, в себоциты и кератиноциты. Накопившись, они не метаболизируются, а оставляют фолликулярный канал вместе с кожным салом. Пенициллины G и V, сульфаниламиды этими свойствами не обладают и *in vivo* неэффективны, в отличие от антибактериальной активности *in vitro*.

АБ не действуют на открытые и закрытые комедоны, так как не являются комедолитиками. Они наиболее эффективны относительно разрешения воспалительных проявлений, особенно пустул. Положительный эффект наблюдается уже через несколько недель, до образования новых папулопустул. Это является результатом ингибирующего влияния АБ на *P. acnes* на предклиническом этапе появления поражений (микромедонов). Этот механизм предупреждает накопление многих токсических продуктов, которые синтезируются *P. acnes*. Длительная антибиотикотерапия оказывает профилактическое действие на образование комедонов.

Как видим, АБ оказывают разнообразное действие в терапии акне. Использование как оральных, так и топических АБ может иногда привести к развитию антибиотикорезистентности. При этом происходит постепенная селекция хромосоморезистентных вариантов микроорганизма, и бактерия получает уже резистентные плазмиды. Удельный вес резистентных форм *P. acnes* увеличивается. Вместе с тем акне не является инфекционным заболеванием, и поэтому эти резистентные формы не могут передаваться от одного человека к другому.

Исходя из данных последних лет о распространенности резистентных грамположительных возбудителей, возникла необходимость возврата к такому антибактериальному средству, как фузидиевая кислота [1]. Спектр антимикробной активности фузидиевой кислоты уникален, поскольку в пределах одного рода разные виды микроорганизмов могут обладать различной чув-

ствительностью к препарату. Наибольшей активностью фузидиевая кислота обладает против *S. aureus* и *S. epidermidis*, включая метициллинрезистентные штаммы. В пользу возможности использования фузидиевой кислоты в терапии дерматозов свидетельствует и то, что она обладает слабым иммуномодулирующим действием, которое связывают с подавлением продукции и секреции цитокинов, особенно интерлейкинов и фактора некроза опухолей. В последнее время появились публикации, отражающие опыт применения при ряде дерматозов (пиодермиях, алергодерматозах, УБ) препарата фузидиевой кислоты – фузидерма. Наш клинический опыт позволяет дать положительный отзыв о применении фузидерма в лечении УБ.

### Литература

1. Застосування зовнішніх препаратів, що містять фузидієву кислоту, у лікуванні інфекційних запальних захворювань шкіри. Методичні рекомендації. Укладачі: Кутасевич Я.Ф., Андрашко Ю.В., Дюдюн А.Д., Огурцова Г.М. – Харків, 2006. – 12 с.
2. Молочков В.А., Шишкова М.В., Корнева Л.В. Комплексное лечение вульгарных угрей // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 2. – С. 61-63.
3. Монахов С.А. Терапевтический индекс акне как основа дифференциального подхода к лечению угревой болезни. – 2005. – № 1. – С. 67-70.
4. Cove J. Antibiotic resistant acne. – Books abstracts of 21-th World Congress of Dermatology. 2007, 0563: 89.
5. Cunliffe W. Acne vulgaris. In: Treatment of Skin Disease, Mosby. 2002: 6-13.
6. Eady E., Cove J., Joanes D., Cunliffe W. Topical antibiotics for the treatment of acne vulgaris: a critical evaluation of the literature on their clinical benefit and comparative efficacy. J. Dermatol. Treat. 1990. – 1: 215-226.
7. Noble W. Topical and systemic antibiotics: is there a rationale? Semin. Dermatol. 1990. – 9: 586-590.
8. Plewig G., Kligman A. Acne and Rosacea. 2<sup>nd</sup> ed. Springer-Verlag, Berlin-New-York. 1993. – 726 p.
9. Revuz J., Moyse D., Pavin H., Faure M. A tool to evaluate rapidly the quality of clinical trials on topical acne treatment. JEADV. – 2008. – Vol. 22. – № 7. – P. 800-806.



# Розродження при доношеній черевній вагітності

М.М. Токарчук, О.С. Карголь, М.Г. Герук, М.А. Філіпчук, Г.В. Бондарук  
Луцький клінічний пологовий будинок

**П**озаматкова вагітність — одна з основних причин внутрішньої кровотечі у пацієнок дитородного віку. Особливо небезпечною для життя жінки є черевна вагітність (ЧВ), при якій материнська смертність вища в 7,7 разу, ніж при іншій позаматковій вагітності, і в 90 разів, ніж при матковій вагітності. ЧВ буває як первинною, так і вторинною. Первинна ЧВ часто переривається на ранніх строках і проявляється гемоперитонеумом, а вторинна, як наслідок трубного аборт, продовжує розвиватись у черевній порожнині. Р. Hollweg-Majert і співавт. наводять такі дані збірної статистики: на 300 випадків ЧВ було вилучено лише 23 життєздатних плода. При цьому понад половину дітей мали вроджені вади розвитку.

Діагностика цієї патології складна, проте можлива. Частіше всього діагноз «черевна вагітність» до лапаротомії не встановлюється. Одним із основних методів діагностики є УЗД, а в складних випадках застосовується рентгенографія та МРТ.

Пропонуємо вашій увазі рідкісний випадок доношеної ЧВ.

Роділля Х., 23 років, була госпіталізована до пологового відділення Луцького клінічного пологового будинку зі скаргами на періодичний біль внизу живота. Рухи плода жінка відчувала добре, навколоплідні води не відходили. З анамнезу відомо, що це перша вагітність, соматичні та гінекологічні захворювання відсутні. Загроза переривання вагітності виникла на строках 8-9 тиж, а загроза передчасних пологів — на строках 30 та 32 тиж. На 30-му тижні спостерігалась анемія II ступеня, з приводу чого був проведений курс терапії препаратами заліза.

Протягом вагітності чотириразово було проведено УЗД органів малого таза. Так, на 10-11-му тижні діагностовано аномалію розвитку матки за типом дворогої, у лівому розі якої виявлено плідне яйце з живим ембріоном. При повторних УЗД на 19, 28, 30-му тижні підтверджено наявність подвійної матки і вагітність у лівій її частині, визначено постійно низьке розміщення голівки плода.

Напередодні розродження соматичний стан не порушений. Акушерський статус: обвід живота 95 см, висота дна матки 34 см, положення плода поздовжнє, головне передлежання, серцебиття плода ритмічне, 146 уд/хв. Біль у животі розцінено як перейми через 5 хв по 25 сек. При вагінальному дослідженні шийка матки пальпаторно не визначалася,

задне склепіння було цілком заповнене низько розміщеною передлеглою голівкою плода.

Установлений діагноз при госпіталізації: вагітність перша, 37 тиж, перший період пологів; наявність аномалії розвитку матки.

З урахуванням аномалії розвитку статевих органів та відсутності умов для розродження через природні родові шляхи було вирішено проводити розродження шляхом операції кесарева розтину в ургентному порядку.

При лапаротомії виявили матку розмірами 11-12 тиж вагітності, відхилену вправо та розплатану на плодівмістилиці. Плідний міхур виповнював нижній поверх черевної порожнини зліва, поширюючись у Дугласів простір, відтискаючи матку допереду і вправо, сигмовидну кишку — дозад і медіально (остання фіксована до плідного міхура); зверху плідний міхур — у спайках із сальником. Плацента проростає в ліве ребро матки з переходом на широку зв'язку матки, воронко-тазову зв'язку до бокової стінки таза, основу брижі сигмовидної кишки в напрямку біфуркації загальної здухвинної артерії та сечовода з відтисненням його вліво, не проростаючи в судини і сечовід. Отже, нами було встановлено діагноз «черевна вагітність».

У місці, вільному від петель кишечника та сальника, провели розтин плідних оболонок і без зусиль за ніжку вилучили живу доношену дівчинку без видимих уроджених вад розвитку, з оцінкою за шкалою Апгар 7-8 балів. Після перерізання пуповини із судин плаценти, що сягали до 1 см в діаметрі, почалася масивна кровотеча з ділянок, де плацента спонтанно відшарувалася.

Відтак нами було виконано тимчасову механічну тампонаду плаценти і зяючих судин і розпочато протишокову інфузійно-трансфузійну терапію у три периферичні вени. Крім того, для консультації були запрошені абдомінальний і судинний хірурги.

Поступово, попередньо лігуючи великі судини, які постачали кров до плаценти, ми відділили сальник і сигмовидну кишку з брижею. Із плацентарних мас було виділено та відведено лівий сечовід. Зважаючи на масивну кровотечу, попередньо зробили перев'язку внутрішніх здухвинних артерій. Це зумовило значне зменшення інтраопераційної крововтрати і дало можливість продовжити операцію. З огляду на те, що плацента в ділянці лівого ребра матки проросла в міометрій на всю товщу, провели



надпихову ампутацію матки з лівими додатками та видалили плодовмістище єдиним блоком. Таким чином, кровотеча була зупинена.

Показники крові на висоті кровотечі виявилися такими: гемоглобін 39 г/л, еритроцити  $1,37 \times 10^{12}$ /л, загальна інтраопераційна крововтрата 3000 мл; діурез 65 мл/год. Тривалість операції – 2 год 50 хв. Під час проведення операції було виконано інфузійну терапію.

Терапія проводилася за типом випереджувальної гіперволемічної гемодилуції з корекцією гіпокоагуляції шляхом використання колоїдів, кристалолідів з наступним застосуванням препаратів крові:

- 0,95% розчину натрію хлориду 2800 мл;
- 10% розчину глюкози 400 мл;
- стабізолу 500 мл;
- гелофузину 1500 мл;
- 10% альбуміну 300 мл;
- еритроцитарної маси 400 мл;
- свіжозамороженої плазми 140 мл.

Після завершення операції пацієнтку перевели до палати інтенсивної терапії відділення анестезіології, де їй проводили протишокову антибактеріальну, антианемічну терапію. За результатами операції було встановлено заключний діагноз: пологи перші строком 37 тиж, черевна вагітність. Гостра крововтрата. Постгеморагічна анемія III ступеня.

Породіллю виписали в задовільному стані на 8-му добу після операції з такими показниками:

- загальний аналіз крові: гемоглобін 90 г/л, еритроцити  $2,57 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити  $5,6 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів – 45 мм/год;
- коагулограма: показник міжнародного нормалізованого відношення – 1,24, активований час рекальцифікації плазми – 109 с, фібрин плазми – 5994 мг/л, етаноловий тест негативний, В-нафтоловий тест позитивний;
- загальний аналіз сечі: питома вага 1020, лейкоцити – 6,8 у полі зору, еритроцити 2-3 у полі зору, епітелій 2-5 у полі зору.

У дитини мали місце перинатальне ураження центральної нервової системи гіпоксичного генезу легкого ступеня, фізіологічне випадіння волосся. Так, через 6 год після операції виявлена ділянка алопеції в тім'яно-потиличній зоні розмірами 6 x 8 см, з чітким контуром випадіння по периферії. Новонароджена була оглянута окулістом, неврологом, дерматологом. Рекомендовано нагляд дільничного педіатра та дерматолога з метою проведення диференціальної діагностики ендокринної, хромосомної патології та інфекції перинатального періоду. Дівчинка прикладена до грудей на 3-тю добу, виписана виключно на грудному вигодовуванні.

## Висновки

Варто звернути увагу на той факт, що при чотириразовому проведенні УЗД не була запідозрена ЧВ – мала місце діагностична помилка (плодовмістище в черевній порожнині розцінене як лівий ріг матки). Оскільки одним із основних методів діа-

гностики ЧВ є УЗД, слід пам'ятати про такий діагностичний критерій, як візуалізація «пустої» матки на фоні органів черевної порожнини, які включають плід, але без оточуючого його міометрія. Лікар акушер-гінеколог повинен критично оцінювати дані додаткових методів обстеження і співставляти їх з результатами гінекологічного огляду, зокрема при виявленні аномалії розвитку матки.

Тактика хірургічного втручання при ЧВ залежить від місця розміщення і ступеня проростання плодовмістища в черевній порожнині. Спектр оперативного втручання надзвичайно широкий і непередбачуваний, тому встановлення діагнозу «черевна вагітність» вимагає:

- негайного розродження кваліфікованою бригадою за участю суміжних спеціалістів (хірурга, судинного хірурга, уролога при необхідності);
- достатнього запасу крові і кровозамінників;
- адекватного інфузійно-трансфузійного забезпечення;
- обрання правильної тактики щодо плаценти – попереднє лігування великих судин, що її кровопостачають, з подальшим відділенням плаценти; якщо її видалити неможливо – очікувальної тактики.

ЧВ являє собою серйозну загрозу для здоров'я і життя жінки, тому вчасно виявити таку патологію вагітності – значить запобігти неочікуваним ускладненням у майбутньому.

## Література

1. Волкова Е.В. Консервативное лечение трубной беременности // Здоровье женщины. – 2005. – № 2/22. – С. 64-65.
2. Грязнова И.М. Внематочная беременность. – М.: Медицина, 2001. – 144 с.
3. Кулаков В.И. Оперативна гинекология. – М.: Медицина, 2002. – 464 с.
4. Малевич К.И. Лечение и реабилитация при гинекологических заболеваниях. – Минск, 2004. – 368 с.
5. Скрипниченко Д.Ф. Неотложная хирургия в брюшной полости. – К.: Здоров'я, 2000. – 350 с.
6. Усенко Л.В. Клиническая хирургия. – К.: Здоров'я, 2001. – 493 с.
7. Компанієць М.Г. Випадок 16-тижневої черевної вагітності // Медицина транспорту України. – 2007. – № 4. – С. 85-87.
8. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. – Из-во НГМА, 1996. – С. 6-30.
9. Рибалка А.Н., Памфамиров Ю.К. Внематочная беременность. – Симферополь, 2008. – С. 57-61.
10. Лубяная С.С. Брюшная беременность // 3 турботою про жінку. – 2009. – № 4. – С. 20.



Существуют ли какие-либо доказательства, свидетельствующие о связи бактериального вагиноза (БВ) с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин, использующих внутриматочные спирали и системы (ВМС)?

Консультируют специалисты отделения клинической эффективности факультета репродуктивного здоровья и планирования семьи Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) Великобритании.

“ Известно, что риск развития ВЗОМТ наиболее высок в первый месяц после введения ВМС по сравнению с остальным временем использования этого контрацептива. Поэтому замену ВМС следует проводить как можно реже, однако в рамках, рекомендованных производителем. Кроме того, с целью снижения риска ВЗОМТ, ассоциированных с использованием ВМС, необходимо придерживаться рекомендаций, указанных в клинических руководствах.

Множество исследований прошедших лет свидетельствует о наличии связи между БВ и использованием ВМС. В то же время испытания, проведенные совсем недавно, поставили под сомнение корректность методов, применяемых ранее. Полученные доказательства позволяют предположить, что у женщин с БВ риск развития ВЗОМТ не повышен. Тем не менее это могли быть определенные специфические группы пациенток с БВ, у которых клиническая идентификация повышенного риска ВЗОМТ затруднена.

В рекомендациях факультета репродуктивного здоровья и планирования семьи (FSRH) RCOG указано, что у женщин без симптомов заболевания, собирающихся использовать внутриматочную контрацепцию, нет показаний для проведения диагностики и лечения (элиминации) микроорганизмов, локализующихся в нижних отделах генитального тракта, в частности возбудителей БВ [3]. Также у таких пациенток нет оснований для отсрочки установления контрацептива до получения результатов исследования. На сегодняшний день отсутствуют доказательства, определяющие необходимость отсрочки введения ВМС у лиц с симптомами БВ, которые получают лечение.

Медицинские критерии приемлемости использования контрацептивов, разработанные FSRH RCOG, относят введение ВМС или левоноргестрелвысвобождающей внутриматочной системы у женщин с БВ ко второй категории: преимущества применения данных контрацептивов в целом превышают риск [4].

БВ является наиболее частой причиной патологических вагинальных выделений и характеризуется чрезмерно высокой концентрацией облигатно-анаэробных микроорганизмов и резким снижением содержания лактобацилл в вагинальном отделяемом или их отсутствием. БВ не относится к заболеваниям, передающимся половым путем. В рекомендациях Британской ассоциации сексуального здоровья и ВИЧ лечение БВ рекомендуется в следующих ситуациях [1]:

- при наличии у женщины клинических проявлений БВ;
- перед проведением хирургических вмешательств любой локализации.

В одном из исследований изучали взаимосвязь между инфекцией нижних отделов генитального тракта и субклиническими проявлениями ВЗОМТ [5]. Из него исключались пациентки, использующие ВМС. Женщины были скринированы на наличие инфекций, передающихся половым путем, и БВ. Им была проведена биопсия эндометрия для определения наличия признаков эндометрита – как минимум 5 нейтрофилов на 400 полей в поверхностном эндометрии и 1 на 120 полей в ткани эндометрия. Диагноз плазмноклеточного эндометрита устанавливали в случае, если определялась хотя бы одна плазматическая клетка на 120 полей эндометриальной ткани. Из 556 участниц, включенных в исследование, у 377 (68%) был обнаружен БВ. Необходимо подчеркнуть, что из общего количества женщин недавно начавшихся патологическое кровотечение или увеличенная продолжительность и тяжесть менструаций были отмечены у 145 (26%). Среди 377 женщин с БВ 58 (15%) имели слабо выраженные клинические проявления эндометрита, а плазмноклеточный эндометрит присутствовал у 90 (24%) пациенток. Наличие БВ ассоциировалось с повышенным риском субклинического течения ВЗОМТ; относительный риск составил 2,7 (95% доверительный интервал: 1,02-7,2). Следует отметить, что при отсутствии клинической симптоматики у одной из четырех обследованных женщин с хламидиозом и гонореей, а также у одной из семи пациенток с БВ выявлены латентно протекающие ВЗОМТ.

В недавно проведенном большом когортном исследовании 1170 сексуально активных женщин с последующим трехлетним наблюдением и с учетом статистической коррекции достоверности результатов установлено, что наличие БВ не ассоциировалось с развитием ВЗОМТ [6].

В настоящее время существуют несколько исследований, где доказана взаимосвязь между использованием ВМС и БВ. В недавно проведенном обзоре Meirik et al. [6] пришли к выводу, что существующие доказательства повышенного риска неубедительны потому, что в предыдущих исследованиях использовались не совсем корректные методы контроля в группах и не были учтены различные типы сексуального поведения обследованных женщин.

### Литература

1. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). National Guideline for the Management of Bacterial Vaginosis. [http://www.bashh.org/guidelines/2006/bv\\_final\\_0706.pdf](http://www.bashh.org/guidelines/2006/bv_final_0706.pdf). 2006.
2. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. Intrauterine Contraception 2007. <http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/CEU-GuidanceIntrauterineContraceptionNov07.pdf>.
3. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. UK Medical Eligibility

Criteria for Contraceptive Use. <http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/UKMEC200506.pdf>. 2006.

4. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A., Amortegui A.J., Heine R., Landers D.V. et al. Lower genital tract infection and endometritis: Insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstetrics & Gynaecology* 2002; 100: 456-63.
5. Haggerty C.L., Hillier S.L., Bass D.C., Ness R.B. Bacterial Vaginosis and Anaerobic Bacteria Are Associated with Endometritis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 990-5.
6. Meirik O. Intrauterine devices – upper and lower genital tract infections. *Contraception*. 2007; S41-S47.



### Перспективы профилактики врожденной цитомегаловирусной инфекции

Разработка вакцины для профилактики врожденной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции является одной из первоочередных задач в США в течение последнего десятилетия.

В 90-х годах прошлого века была разработана вакцина на основе оболочечного гликопротеина В ЦМВ с новым адьювантом MF59 (водная эмульсия сквалена). Настоящее исследование представляет собой продолжение (вторую фазу) ранее проведенных клинических испытаний вакцины.

#### Методы и ход исследования

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование выполнено на базе Университета Алабамы. В него вошли женщины репродуктивного возраста, относящиеся к группе риска по ЦМВ-инфекции. На основании проведенного скрининга при отсутствии антител к ЦМВ (серонегативный статус) пациенткам предлагалось принять участие в исследовании продолжительностью 3,5 года. Основными критериями для включения в исследование были хорошее состояние здоровья, возраст 14-40 лет, отсутствие беременности и грудного кормления.

Дозу вакцины определяла фармацевт в соответствии с протоколом рандомизации.

В ее состав входили 0,02 мг гликопротеина В ЦМВ и 13,25 мг MF59 с цитратным буфером в нормальном солевом растворе. В качестве плацебо использовали физиологический 0,9% раствор натрия хлорида. Препарат вводили внутримышечно в левую дельтовидную мышцу.

У пациенток определяли наличие антител к ЦМВ класса Ig G. Всех их обследовали на предмет ЦМВ-инфекции каждые 3 мес путем определения антител класса Ig G к протеинам вируса, отличных от гликопротеина В. В течение одного месяца после обнаружения инфекции у женщин проводили отбор проб крови, мочи, слюны и влагалищного содержимого для подтверждения диагноза культуральным методом и с помощью ПЦР.

Реактогенность вакцины и возникающие реакции организма изучали у всех без исключения пациенток, получивших даже однократную дозу препарата.

В качестве основного исхода оценивали временной интервал от момента включения в исследование – первичной иммунизации – до установления диагноза ЦМВ-инфекции.

#### Результаты

Отбор пациенток осуществляли в период с августа 1999 по апрель 2006 г. В процесс рандомизации была включена 441 серонегативная женщина. Некоторым из них по различным причинам не были выполнены запланированные три инъекции вакцины.

По основным клинико-демографическим показателям исследуемые обеих групп (основной и плацебо) не имели статистически значимых различий.

В апреле 2007 г. полностью была завершена программа исследования 99 пациенток в каждой из групп. Под динамическим наблюдением находились 75 женщин основной группы, получавших ЦМВ-вакцину, и 64 – контрольной (плацебо) группы. До окончания исследования из наблюдения выбыли 51 из 225 (23%) участниц основной и 53 из 216 (25%) – группы плацебо. Между пациентками обеих групп не обнаружено статистически достоверных различий по частоте раннего прекращения наблюдения ( $p = 0,64$ ) и по временному интервалу от момента включения до момента досрочного прекращения наблюдения ( $p = 0,65$ ). Всего основной оцениваемый исход зарегистрирован в 49 наблюдениях. На момент завершения сбора данных (июнь 2007 г.) дополнительно зарегистрировано по одному случаю ЦМВ-инфекции в каждой из групп.

Установлено 19 случаев ЦМВ-инфекции в группе пациенток, получавших вакцину, и 32 случая – в группе плацебо. Ни в одном из случаев не наблюдалось клинических проявлений инфекции. Наличие ЦМВ-инфекции в биологических жидкостях подтверждено культуральным исследованием, ПЦР-методом либо результатами обоих тестов у всех пациенток, за исключением двух, которым вводили ЦМВ-вакцину. В обоих случаях с помощью



иммуноблоттинга были выявлены антитела к двум или более антигенным структурам вируса, отличным от гликопротеина В. В двух наблюдениях (по одному в каждой из групп) наличие инфекции было подтверждено после окончания периода наблюдения (3,5 года). На момент последнего обследования у обеих пациенток наступила беременность. Эффективность вакцинации оценивали через 3,5 года. Таким образом, наблюдений, отражающих оцениваемый исход, было проведено в основной группе 18 и 31 – в группе плацебо.

Получавшие вакцину пациентки достоверно чаще оставались неинфицированными в сравнении с группой плацебо ( $p = 0,02$ ). ЦМВ-инфекция зарегистрирована у 18 из 225 (8%) участниц, получавших вакцину, и у 31 из 216 (14%) в группе плацебо. Частота инфицирования при проведении вакцинации составила 3,3 случая на 100 человеко-лет, в то время как в группе плацебо – 6,6. Эффективность вакцинации – 50%. Между обеими группами установлены различия только в отношении режима дозирования препарата ( $p = 0,02$ ).

Количество женщин, у которых в течение запланированного периода наблюдения наступила беременность, было достоверно большим в группе плацебо в сравнении с основной – 97 из 216 (45%) и 80 из 225 (36%) соответственно;  $p = 0,04$ . Число беременностей было 118 и 97 соответственно. Статистически достоверных различий между обеими группами исследуемых не обнаружено в отношении временного интервала от момента включения в испытание до наступления беременности, а также при сравнении исходов гестационного процесса. Также не выявлено достоверных различий в отношении массы тела плода при рождении. Врожденная ЦМВ-инфекция диагностирована у 1 ребенка из 81 (1%) в основной группе и у 3 из 97 (3%) – в группе плацебо;  $p = 0,41$ . Во всех наблюдениях причиной врожденной ЦМВ-инфекции послужил инфекционный процесс у матери во время беременности. У одного новорожденного группы плацебо инфекция расценена как тяжелая и проявлялась наличием микроцефалии, кальцификатов в веществе головного мозга, тромбоцитопении, а также задержкой психомоторного развития. У остальных трех новорожденных инфекционный процесс протекал бессимптомно. При динамическом наблюдении в возрасте от 3 до 5 лет у этих детей не отмечено последствий перенесенного инфекционного заболевания. Ребенок, инфицированный от матери, получавшей вакцину, родился через 8 мес после последнего визита, предусмотренного программой исследования, и через 50 мес после первой инъекции препарата.

Персистенция любой из оцениваемых реакций составила в среднем менее 1 нед.

В течение 7 сут местные реакции в области инъекции чаще обнаруживали при использовании вакци-

ны в сравнении с плацебо. После третьей инъекции в основной группе 3% пациенток отметили выраженную локальную болезненность и 2% – выраженную эритему. Частота других выраженных локальных симптомов в основной группе не превышала 1%. В контрольной группе только одна женщина отметила выраженную головную боль после первой инъекции при отсутствии других тяжелых местных реакций. Длительность персистенции большинства местных реакций не превышала 1 сут и статистически не различалась между группами, за исключением вышеуказанных – локальной болезненности после любой из трех инъекций, жжения и эритемы только после третьей инъекции.

Побочное действие регистрировали в обеих группах с одинаковой частотой с учетом только умеренно выраженных и тяжелых осложнений среди пациенток и новорожденных. В то же время в целом побочные эффекты, оцененные как потенциально связанные с вакцинацией, зарегистрированы у 16 из 231 (7%) пациентки в основной и у 4 из 226 (2%) – в контрольной группе ( $p = 0,01$ ). Неспецифический характер побочных эффектов, потенциально связанных с проведением вакцинации, свидетельствует, что у небольшой части исследуемых препарат, содержащий ЦМВ гликопротеин В с адьювантом MF59, оказывал системное влияние, отличное от реакций, указанных в карте наблюдения.

Выраженные побочные эффекты у новорожденных зарегистрированы в 7 случаях (8 осложнений) в основной и в 8 (8 осложнений) в группе плацебо ( $p = 0,89$ ). Во всех этих наблюдениях беременность наступила в период от 3-го до 40-го месяца после введения последней дозы препарата.

## Выводы

ЦМВ-вакцина на основе гликопротеина В обладает способностью снижать частоту материнской и врожденной инфекций, вызванных ЦМВ. Традиционно инфекционный процесс вызывает выработку нейтрализующих антител к гликопротеину В. Вакцина также способствует выработке антител к данному антигену, при этом напряженность иммунного ответа после вакцинации существенно выше, чем вследствие перенесенной инфекции. Однако повторный контакт с вирусом у ранее переболевших пациенток способен вновь вызвать развитие инфекционного процесса. Кроме того, врожденная ЦМВ-инфекция может быть как следствием первичного процесса во время беременности, так и результатом реинфекции либо реактивации процесса.

*Pass R.F. et al. Vaccine Prevention of Maternal Cytomegalovirus Infection. N. Engl. J. Med. 2009; 360: 1191-9*

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



## Конференция памяти А.Ф. Ефименко

В Киеве 14-15 декабря 2009 г. проходила Международная научно-практическая конференция «Новое лицо гинекологической хирургии», посвященная памяти уникального врача акушера-гинеколога А.Ф. Ефименко. Организатором мероприятия выступил Медицинский центр «Универсальная клиника «Обериг».

Конференцию открыл к.м.н., доцент Н.А. Мендель (Универсальная клиника «Обериг», Киев), который рассказал собравшимся об основных этапах становления и жизнедеятельности А.Ф. Ефименко – профессионала высокого уровня, интеллектуала с широчайшим кругозором, талантливого учителя и искреннего друга. Имея огромный опыт практической работы акушером-гинекологом, Анатолий Федорович возвращал здоровье тысячам пациенток Африки, Молдовы, Украины, всегда стараясь сохранить при этом репродуктивную функцию женщины, чему учил многих учеников. Эту особенность его как оперирующего акушера-гинеколога отмечали многие коллеги, а большинство пациенток даже не подозревали, что именно стараниям выдающегося специалиста обязаны своим последующим материнством. В мемориальном докладе, обращенном к гостям конференции, не раз подчеркивалось, что своим стремлением к поиску новых методов, освоению современных технологий универсальный эндоскопический хирург-гинеколог постоянно привносил в жизнь ощущение прогресса.

Существенным отличием организуемых клиникой «Обериг» мероприятий является то, что кроме презентации докладов и видеороликов, проводятся так называемые сеансы «живой хирургии» в режиме реального времени.

С. Анджиони, медицинский руководитель клиники гинекологии, акушерства и физиопатологии репродукции человека университета г. Кальяри (Италия) ознакомил присутствующих с особенностями проведения однопортовых лапароскопий в гинекологической хирургии, после чего на сеансе «живая хирургия» провел однопортовую эндоскопическую операцию по удалению кист яичников. Кроме этого, в следующем своем выступлении С. Анджиони представил основные подходы к коррекции болевого синдрома у пациенток, перенесших вмешательства по поводу глубокого инфилтративного эндометриоза.

Особый интерес вызвали два доклада профессора Л. Меттлер, руководителя клиники акушерства и гинекологии университетского госпиталя г. Киль (Германия), в которых освещались вопросы оптимизации результатов эндоскопических вмешательств при лечении доброкачественных пролиферативных процессов у женщин за счет использования компьютерного усиления и



обеспечения, а также обсуждалась проблема профилактики и снижения частоты развития спаечных проявлений у оперированных пациенток гинекологического профиля.

Р. Ботчоришвили, руководитель Международного центра эндоскопической хирургии Клермон-Феранд (Франция) представил вниманию собравшихся доклад, касающийся особенностей проведения лапароскопических операций у женщин при генитальных пролапсах с использованием синтетических эндопротезов. В этот же день на сеансе «живой хирургии» он выполнил лапароскопическую гистеректомию.

О рациональном ведении больных, перенесших хирургическую менопаузу рассказал д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Н.Е. Яроцкий. Д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Винницкого государственного медицинского университета А.А. Процепко остановился на теме «Анатомические нарушения со стороны тазовых органов как основа гинекологических, урологических и коло-проктологических проявлений у женщин». Руководитель отделения гинекологии клиники «Гарвис» (Днепропетровск) С.В. Мочайло в своем выступлении осветил вопросы эффективности применения ультразвуковой энергии при выполнении лапароскопических миомэктомий.

Достижения российских ученых были представлены выступлениями профессора А.А. Попова, руководителя отдела эндоскопической хирургии Московского областного НИИ акушерства и гинекологии на тему «Репродуктивная хирургия в эпоху вспомогательных репродуктивных технологий»; Т.Н. Мананниковой, к.м.н., научного сотрудника отдела эндоскопической хирургии МОНИАГ, поделившейся опытом оперативного лечения кист во время беременности; д.м.н., профессора, руководителя отделения оперативной гинекологии НИИ акушерства и гинекологии им. Отта РАМН (Санкт-Петербург) В.Ф. Беженаря на тему «Использование синтетических эндопротезов при хирургическом лечении ректоцеле». Специалисты из России провели такие показательные операции, как «Пролифт» при пролапсе гениталий и TVT-obturator-пластика при стрессовой инконтиненции.

Несмотря на трагический и внезапный уход из жизни прекрасного человека и талантливого врача, все участники конференции отметили, что дело, начатое и задуманное им, продолжается.

Мария Арефьева



# Церебральный токсоплазмоз у молодой женщины без ВИЧ-инфекции или иного иммунодефицита

А.Г. Набатова; С.М. Панкратов, заведующий отделением нейроинфекций и диагностики;  
М.С. Набатов, заведующий отделением реанимации  
Областная инфекционная больница им. Г.И. Горбачевского, г. Херсон

**Т***oxoplasma gondii* распространена повсеместно. Токсоплазмоз обычно проявляется в виде бессимптомной доброкачественной лимфаденопатии или мононуклеозоподобного заболевания. Церебральный токсоплазмоз широко распространен у больных с дефицитом иммунитета вследствие ВИЧ-инфекции — до 50% больных СПИДом сероположительны к токсоплазмозу. Встречается церебральный токсоплазмоз и при других иммунодефицитах, например у реципиентов внутренних органов, получающих иммуносупрессивные препараты. У людей без иммунодефицита церебральный токсоплазмоз встречается исключительно редко, в литературе представлены лишь единичные случаи [1-3]. Индийские ученые описывают 15 таких больных за 10 лет, однако у всех у них церебральный токсоплазмоз развился на фоне тяжелых нарушений метаболизма из-за дефицита питания [4]. Ниже мы приводим клинический случай церебрального токсоплазмоза у молодой женщины, ВИЧ-отрицательной и без признаков другого иммунодефицита.

Больная Н., 30 лет, преподавательница, не курит, не употребляет алкоголь, тренируется в спортивном клубе, парентеральный анамнез не отягощен, не замужем, беременностей не было. Плохое самочувствие отмечает на протяжении последнего года — периодическое повышение температуры, головную боль. Значительное ухудшение состояния здоровья началось за месяц до госпитализации, когда появились постоянная головная боль, повышение температуры, слабость в левых конечностях; отмечен эпизод потери сознания. В течение пяти последующих дней развились нарушения глотания, речи, координации движений, и больная была urgently госпитализирована в дежурное неврологическое отделение. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга показала следующие изменения (рис. 1-3): с обеих сторон в лобных, височных, теменных и затылочных долях супра-, пери- и паравентрикулярно однотипные, с неоднородной структурой, очаговые поражения головного мозга диаметром от 1 до 2,5 см; срединные структуры не смещены; желудочки мозга симметричны, не расширены. Заключение радиоло-

га: «МРТ-признаки энцефалита». Больная была обследована на ВИЧ, результат отрицательный. Для консультации был вызван инфекционист, один из авторов данного описания, который заподозрил церебральный токсоплазмоз и назначил серологическое исследование. Исследование показало, что антитела класса Ig G положительны в титре 82,9 Ед (++) с высокой avidностью (69%), антитела класса Ig M отрицательны.

Больная была переведена в инфекционную больницу, в отделение нейроинфекций и диагностики. При поступлении состояние тяжелое, яркая неврологическая симптоматика: слабость в левых конечностях, асимметрия лица, нарушение координации движений, невнятная речь, нарушение глотания; находилась в сознании, ориентирована, но не критична к своему состоянию, эйфорична. АД 120/80 мм рт. ст., пульс 80 уд/мин, частота дыхания 18 в минуту.

Клинические и биохимические анализы — без особенностей, повторный иммуноферментный анализ на ВИЧ отрицательный.

Назначенное лечение: фансидар (500 мг сульфадоксина + 25 мг пириметамина) по 3 табл/сут в течение 21 дня, фолиевая кислота 10 мг/сут на протяжении курса приема фансидара. Отмечался выраженный положительный ответ на лечение. Состояние и самочувствие постепенно улучшались. Из стационара пациентка выписана на 14-й день. К этому времени сохранялись небольшой парез в левой руке, эйфоричность, сниженная критика.

В дальнейшем мышечная сила в левой руке в значительной мере восстановилась, психическое состояние нормализовалось. Через три месяца больная приступила к своей работе, возобновила тренировки в спортивном клубе.

На контрольной МРТ, выполненной через девять месяцев после первичной (рис. 4 и 5), отмечались выраженная положительная динамика, уменьшение размеров очагов в белом веществе билатерально, потеря четкости контуров, гетерогенность структуры. В правой теменной доле обнаружены мелкие (по 0,5 см) кисты. Дислокации срединных структур не выявлено.



Рисунок 1

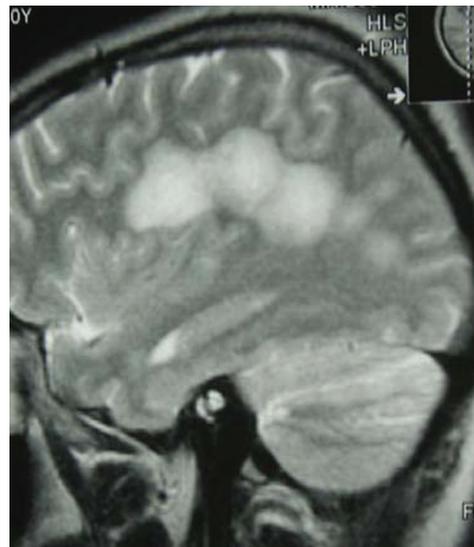


Рисунок 2

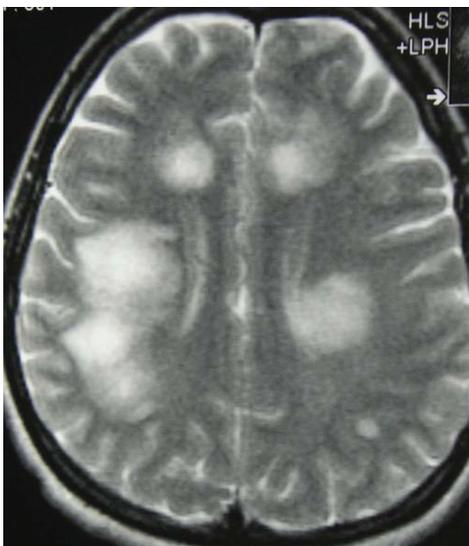


Рисунок 3

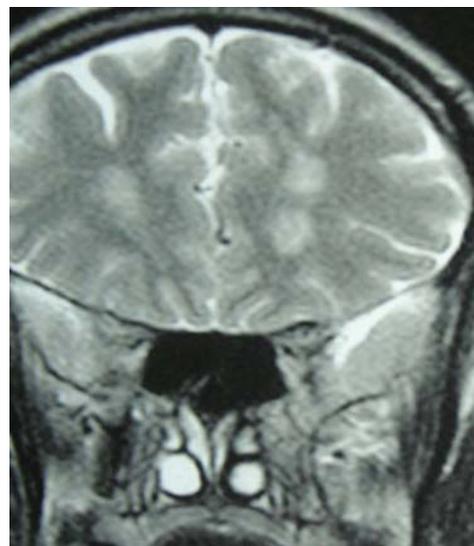


Рисунок 4

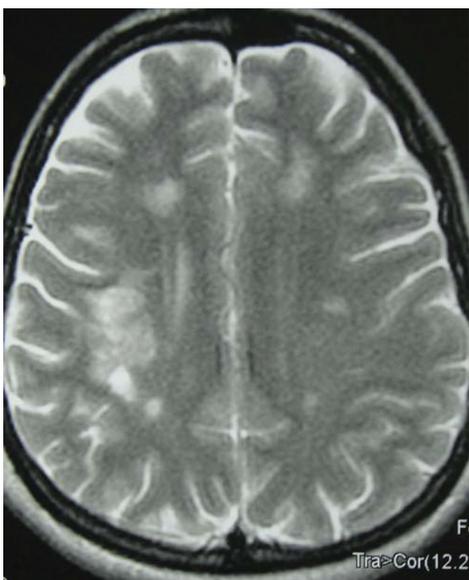


Рисунок 5

### Выводы

Изложенный нами случай церебрального токсоплазмоза представляет интерес тем, что развился он в отсутствие ВИЧ/СПИДа или другого иммунодефицита. По-видимому, церебральный токсоплазмоз должен приниматься во внимание при дифференциальном диагнозе больных с признаками энцефалита и/или опухолеподобного поражения головного мозга.

### Литература

1. Fellner F., Schmitt R., Helmberger T., Busing C.M., Obletter N. Unilocular toxoplasmosis simulating intracerebral tumor. *Bildgebung*. 1994; 61 (1): 44-6 (ISSN: 1012-5655).
2. Khan E.A., Correa A.G. Toxoplasmosis of the central nervous system in non-human immunodeficiency virus-infected children: case report and review of the literature.
3. Israelski D.M., Remington J.S. Toxoplasmosis in the non-AIDS immunocompromised host. *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* 1993; 13: 322-56.
4. Pradhan S., Yadav R., Mishra V.N. Toxoplasma meningoencephalitis in HIV-seronegative patients: clinical patterns, imaging features and treatment outcome. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2007 Jan.; 101 (1): 25-33. Epub. 2006, Sep. 28.



### **С.А. Кубанський,**

завідувач відділу з правових питань

Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я

*Мій син навчається в університеті на 5-му курсі (фармацевт) за бюджетні кошти. У позанавчальний час працює. Працевлаштування офіційне. Ніякої угоди з навчальним закладом не укладав. Дружина – студентка-бюджетниця іншого вузу. Чи можуть його залишити працювати за місцем проживання дружини?*

*Н. Кінаш, м. Одеса*

Направлення на роботу випускників, які навчалися за рахунок бюджетних коштів, регулюється одночасно кількома нормативно-правовими актами. Так, відповідно до ст. 52 Закону України «Про вищу освіту» випускники вузів, які здобули освіту за кошти державного або місцевого бюджету, направляються на роботу і зобов'язані відпрацювати за направленням і в порядку, встановленому Кабінетом Міністрів (КМ) України.

Згідно з Постановою КМ України від 22.08.1996 р. № 992 та Наказом МОЗ України «Про затвердження Порядку працевлаштування випускників державних вищих медичних (фармацевтичних) закладів освіти, підготовка яких здійснювалася за державним замовленням» від 25.12.1997 р. № 367, керівники вузів після зарахування осіб на навчання за державним замовленням укладають з ними угоду за встановленою формою. У разі якщо такої угоди не укладено, відповідальність несе безпосередньо керівник закладу освіти, однак це не звільняє випускника від відпрацювання.

Особи, які уклали угоду із закладом освіти після зарахування на навчання, зобов'язані відпрацювати за місцем призначення не менше ніж три роки.

Якщо умови угод, укладених до шлюбу чоловіком і дружиною, не передбачають направлення їх до одного й того самого населеного пункту, місце їх роботи визначається за домовленістю між ними та замовниками, а у разі, якщо вони не дійшли згоди, один із подружжя має право розірвати угоду в односторонньому порядку.

*У даний час перебуваю у відпустці для догляду за дитиною до досягнення нею трирічного віку. Чи можу я влаштуватися на підріток у приватному кабінеті, не виходячи з відпустки та не повертаючись до праці за основним місцем роботи? Чи втрачу я державну допомогу на дитину?*

*Н. Прилипко, м. Київ*

Кодексом законів про працю України у частині 8 ст. 179 встановлено, що за бажанням жінки або інших осіб, які перебувають у відпустці для догляду за дитиною, у цей період вони можуть працювати на умовах неповного робочого часу або вдома.

Законом не визначено, де саме мати чи інша зазначена особа має право працювати: на підприємстві, з яким вона перебуває у трудових відносинах, чи в іншій установі, тобто має право працювати на будь-якому підприємстві або вдома.

За таких обставин трудовий договір на умовах неповного робочого часу на іншому підприємстві має ознаки трудового договору про роботу за сумісництвом. Він повинен укладатися з дотриманням норм законодавства України про працю. При цьому зменшується тривалість роботи таких осіб протягом дня або кількість робочих днів на тиждень. Сумісництво, оформлене в установленому порядку, в трудовій книжці зазначається окремим рядком. Запис відомостей про роботу за сумісництвом провадиться за бажанням працівника роботодавцем за основним місцем роботи працівника.

Проте у випадку, коли за основним місцем роботи жінка знаходиться у відпустці для догляду за дитиною до досягнення нею трирічного віку і одночасно виявила бажання приступити до роботи на тому ж підприємстві на умовах неповного робочого часу за посадою (професією), за якою вона працювала до відпустки і яка зберігається за нею на період перебування у такій відпустці, укладення окремого трудового договору за сумісництвом законодавством не передбачено. Така думка висловлена і Міністерством

праці та соціальної політики України у листі від 05.06.2008 р. № 5305/0/14-08/06.

Стосовно допомоги для догляду за дитиною до досягнення нею трирічного віку, то вона гарантована Законом України «Про державну допомогу сім'ям з дітьми» особам, які фактично здійснюють догляд за дитиною.

Частиною 7 ст. 14 зазначеного закону визначено, що матерям, які мають дітей віком до трьох років і вийшли на роботу та працюють у режимі неповного робочого часу (тобто меншої тривалості, ніж законодавчо встановлена норма) або вдома, що підтверджується довідкою з місця роботи, або одночасно продовжують навчання з відривом від виробництва, допомога по догляду за дитиною до досягнення нею трьох років призначається (виплачується) в повному розмірі.

*Працюю у приватній клініці терапевтом. Чи можу я перевестися на 0,5 ставки у зв'язку з хворобливим станом здоров'я мого 7-річного сина? Чи має право адміністрація мені відмовити, оскільки клініка недержавна?*

*Н. Кагарлицька, м. Кривий Ріг*

Згідно із законодавством України про працю за угодою між працівником і роботодавцем може встановлюватись як при прийнятті на роботу, так і згодом неповний робочий день або неповний робочий тиждень. На прохання вагітної, жінки, яка має дитину віком до 14 років або дитину-інваліда (в т.ч. таку, що знаходиться під її опікою) або здійснює догляд за хворим членом сім'ї відповідно до медичного висновку, власник або уповноважений ним орган зобов'язаний встановити їй неповний робочий день або неповний робочий тиждень.

Таким чином, законодавством виокремлено договірне (за угодою між працівником і роботодавцем) та обов'язкове з боку роботодавця (для окремих категорій працюючих) встановлення неповного робочого часу працівникові.

Стаття 56 Кодексу законів про працю (КЗпП) України не обмежує тривалості неповного робочого часу, тобто неповний робочий час може встановлюватись як шляхом зменшення тривалості щоденної роботи, так і зменшенням кількості днів роботи протягом тижня чи одночасним зменшенням щоденної роботи при повному робочому тижні.

При зменшенні тривалості робочого часу протягом дня встановлюється фіксована нор-

ма виконуваної працівником роботи, наприклад 4; 5; 6 год щоденно; при зменшенні кількості днів роботи протягом тижня, наприклад 3-4 дні по 8 год; при одночасному зменшенні кількості годин роботи упродовж дня і кількості робочих днів протягом тижня, наприклад 3 дні на тиждень по 5 год кожен. У такому разі оплата праці провадиться пропорційно відпрацьованому часу або залежно від виробітку.

Для встановлення режиму роботи на умовах неповного робочого дня працівникові необхідно подати відповідну заяву на ім'я роботодавця. У випадку догляду за хворим членом сім'ї заява повинна бути подана разом із медичним висновком лікувального закладу.

Норми КЗпП України розповсюджуються на будь-які трудові відносини, що виникають між працівником і роботодавцем на всіх підприємствах, в установах та організаціях незалежно від форми власності, господарювання чи відомчої належності.

*Чи можу я скористатись правом на щорічну відпустку, перебуваючи в той же час у відпустці для догляду за дитиною до досягнення нею трирічного віку, якщо я працюю на основній роботі на 0,75 ставки лікарем-педіатром районної поліклініки?*

*В. Приходько, м. Дніпропетровськ*

Відповідно до частини 8 ст. 179 КЗпП України та ст. 18 Закону України «Про відпустки» жінки, які перебувають у відпустці для догляду за дитиною до досягнення нею трирічного віку, за бажанням можуть працювати на умовах неповного робочого часу або вдома. Необхідно зазначити, що робота на умовах неповного робочого часу згідно зі ст. 56 КЗпП України не тягне за собою будь-яких обмежень обсягу трудових прав працівників.

Окрім того, час фактичної роботи, в т.ч. на умовах неповного робочого часу протягом робочого року, за який надається відпустка, зараховується до стажу роботи, що дає право на щорічну основну відпустку (п. 1 ч. 1 ст. 9 Закону України «Про відпустки»).

Враховуючи викладене, жінка, яка перебуває у відпустці для догляду за дитиною, має право у зв'язку з роботою на умовах неповного робочого часу на щорічну відпустку та інші види відпусток без переривання відпустки для догляду за дитиною до досягнення нею трирічного віку.

# Medical Nature

исследования • инновации • практика

## Уважаемые читатели!

Мы рады сообщить, что в рамках Издательства «Здоров'я України» стартовал принципиально новый для врачей Украины проект — журнал *Medical Nature/«Природная медицина»*, первый номер которого вы 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 силы 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 природной 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 «Медицинской газеты «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 фитотерапии 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 взаимосоидание, 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

Бронхіти у дітей – погляд педіатрів



Современные фитопрепараты широко применяются в лечении многих заболеваний. Примером этому служат 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®

№ 1 | Сентябрь 2009

# Акушерско-гинекологические проблемы на междисциплинарном уровне

## Уважаемые коллеги!

Предлагаем вашему вниманию совместный проект журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» и Днепропетровской государственной медицинской академии – очно-заочное обучение на цикле тематического усовершенствования врачей «Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии»

Цель проекта – освоение врачом современных технологий и возможностей междисциплинарного подхода к проблемам экстрагенитальной патологии в акушерско-гинекологической практике.

Неоспоримой истиной является утверждение, что материнство – это обязательное условие гармонизации личности женщины. Но, к сожалению, подчас невозможно слепой инстинкт материнства втиснуть в прокрустово ложе логики. Многие женщины, несмотря на имеющуюся у них патологию (генитальную или экстрагенитальную), не всегда осознают риск материнства, да и врачи разных специальностей иногда недооценивают или переоценивают опасность материнских или перинатальных потерь.

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Днепропетровской государственной медицинской академии, которую организовала более 20 лет назад и возглавляет д.м.н., профессор З.М. Дубоссарская, предлагает на страницах журнала программу очно-заочного цикла обучения врачей.

Специалисты кафедры активно сотрудничают с ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии» АМН Украины, Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий (Москва, Россия), а также с ведущими научными изданиями.

Постоянные творческие поиски, внедрение инновационных учебно-методических и перинатальных технологий на фоне активного сотрудничества с журналами, использование опыта кафедры терапевтического профиля Харьковской академии последипломного обучения дали возможность предложить новацию в области последипломного образования врачей на междисциплинарном уровне.

Специализация и тематическое усовершенствование знаний врачей акушеров-гинекологов, повышение квалификации терапевтов, работающих в родовспомогательных учреждениях, семейных врачей, наблюдающих здоровых беременных на дому, может стать общим достижением этого проекта.

В публикациях журнала будут принимать участие не только сотрудники кафедры, но и ведущий специалист-терапевт Украины, руководитель отдела ГУ «ИПАГ» АМН Украины, профессор В.И. Медведь.

Очно-заочное обучение на цикле тематического усовершенствования врачей «Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии» будет проведено в 2010 г. Ежемесячно на страницах журнала будут публиковаться

статьи по наиболее актуальным проблемам, а также вопросы для самоконтроля и список новейшей литературы по излагаемой тематике. Врач изучает предложенные материалы и отвечает на поставленные вопросы.

Анкеты с ответами необходимо отправлять на электронный адрес редакции, после чего преподаватели кафедры полученные материалы обработают.

После 10 лекций в последующих номерах журнала мы определим группу наиболее заинтересованных и талантливых врачей и пригласим их к участию в финальном этапе тематического усовершенствования. Это будет удостоверено документами, баллами согласно Приказу МЗ Украины от 07.07.2009 г. № 484 «Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів на передатестаційних циклах».

Надеемся, что данный проект объединит врачей разных специальностей для улучшения репродуктивного здоровья населения Украины и станет праздником науки и интеллекта.

Приглашаем наиболее прогрессивные фармацевтические компании для поддержки публикаций учебных материалов проекта на страницах журнала и для награждения наиболее отличившихся курсантов, ибо внедрение полученных знаний в повседневную практику врача венчает любой труд педагога.

## ПРОГРАММА

### лекционного обеспечения цикла тематического усовершенствования на страницах журнала

- Проблемы репродуктивного здоровья с позиций перинатальной психологии.
- Основные вопросы иммунологии репродукции.
- Метаболический синдром и гинекологические заболевания.
- Климакс и основные болезни репродуктивного гомеостаза.
- Материнская смертность от экстрагенитальной патологии в Украине и в мире.
- Патология печени в акушерско-гинекологической практике.
- Артериальная гипертензия у беременных женщин.
- Венозные осложнения в акушерстве (профилактика тромбоемболий с учетом Национального консенсуса).
- Пути снижения акушерской агрессии.

## 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](mailto:health-zu@mail.ru); [mazz@health-ua.com](mailto: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](mailto:podpiska@health-ua.com)