

Содержание



АКУШЕРСТВО

Проблемы репродуктивного здоровья с позиций перинатальной психологии
З.М. Дубоссарская 20

Значення та сучасні підходи до заготівлі і клінічного застосування пуповинної крові
Х.М. Насадюк 30

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Интенсивная терапия массивной кровопотери в акушерстве. Часть I. Геморрагический шок
Р.А. Ткаченко 34

ГИНЕКОЛОГИЯ

Индивидуальность — современный стиль выбора контрацепции
Л.Д. Захурдаева 14

Применение НПВС: гинекологические аспекты
М.В. Майоров 40

Використання препарату Лаферон-ФармБіотек® у лікуванні патології шийки матки, асоційованої з ВПЛ
С.І. Жук, І.Ю. Поліщук 47

Экстренная контрацепция: вопросы и ответы
Ю.Н. Мельник 61

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Синдром поликистозных яичников как причина эндокринного бесплодия
В.И. Грищенко, Н.Г. Грищенко, И.В. Загребельная и др. 5

Новий засіб корекції стану ліпопероксидації у жінок із синдромом полікістозних яєчників
О.О. Литвак 64

УРОЛОГИЯ

Дивертикулы женской уретры
А.С. Переверзев 52

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Современные контрацептивные технологии в работе службы планирования семьи
И.Н. Атаманчук 58

ДАЙДЖЕСТ

Увеличение продолжительности второго периода родов β-адреноблокаторы у пациентов с АГ и тахикардией 67

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонс 13

Медицинские журналы для врача-практика

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



Нейро News:
психоневрология и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>



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



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

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



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

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



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



Редакционная коллегия

Бигер Давид

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

Воробьева Людмила Ивановна

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

Гнатко Елена Петровна

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

Гомель Виктор

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

Давыдова Юлия Владимировна

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

Дубоссарская Зинаида Михайловна

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

Жабченко Ирина Анатольевна

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

Жилка Надежда Яковлевна

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

Калюжная Лидия Денисовна

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

Кузнецов Валерий Николаевич

д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

Лившиц Людмила Аврамовна

д.м.н., профессор, заведующая отделом геномики человека
Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Маньковский Борис Никитич

д.м.н., профессор, заместитель директора
Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии

Мегведь Владимир Исаакович

д.м.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии
беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Поворозняк 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

Учредитель

Игорь Иванченко

Издатель

«Медицинские аспекты
здоровья женщины»

Генеральный директор

Татьяна Артюнина

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Директор по маркетингу и рекламе

Анастасия Чапльженко
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 19.02.10
Заказ № 19/02
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



Синдром поликистозных яичников как причина эндокринного бесплодия

В.И. Грищенко, академик НАН Украины, д.м.н., профессор; Н.Г. Грищенко, д.м.н., профессор; И.В. Загребельная; С.С. Абузайд; И.Ю. Кузьмина, д.м.н., профессор; В.С. Лупояд
Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – симптомокомплекс, характеризующийся нарушением менструального цикла (МЦ) на фоне отсутствия овуляции, бесплодием, ожирением, оволосением по мужскому типу, увеличением и склерокистозными изменениями яичников. На СПКЯ приходится более половины всех случаев эндокринного бесплодия (56,2%) и приблизительно 20-22% в структуре причин бесплодного брака. СПКЯ выявляют у 3-6% женщин детородного возраста.

Первые упоминания о склерокистозных изменениях в яичниках появились в XIX веке, однако в самостоятельную нозологическую форму заболевание было выделено С.К. Лесным в 1928 г., I.F. Stein и M.L. Leventhal в 1935 г. Ученые установили связь между двусторонним поликистозом яичников (ПКЯ) и симптомокомплексом, включающим аменорею, гирсутизм и ожирение. В настоящее время общепринятым является термин «синдром поликистозных яичников». В литературе можно встретить и другие термины, подчеркивающие гетерогенность данного состояния: «болезнь поликистозных яичников», «синдром Штейна-Левентала», «синдром склерокистозных яичников», «гиперандрогенная функция яичников», «синдром овариальной гиперандрогении опухолевого генеза».

Классификация

Выделяют первичные поликистозные яичники (болезнь поликистозных яичников – синдром Штейна-Левентала) и вторичные. Вторичные поликистозные яичники развиваются у женщин с гиперпролактинемией, надпочечниковой гиперандрогенией, нейроэндокринным синдромом. Условно выделяют яичниковую (типичную), сочетанную надпочечниковую и яичниковую формы, а также центральную форму СПКЯ с выраженными нарушениями гипоталамо-гипофизарной взаимосвязи. Кроме того, предлагают выделять формы с инсулинорезистентностью и ожирением и без ожирения, а также с инсулинорезистентностью, но с высокой концентрацией в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Тем не менее на сегодняшний день приемлемая объективная классификация СПКЯ отсутствует. Поэтому целесообразно принять за основу упрощенный подход, предложенный R. Homburg (2001). Согласно этому подходу диагноз устанавливают при наличии совокупности клинических, биохимических и ультразвуковых симптомов и при отсутствии других заболеваний,

имеющих сходные признаки. Иначе говоря, СПКЯ как самостоятельную нозологическую форму диагностируют методом исключения других заболеваний, имеющих сходные клинические проявления и приводящих к развитию вторичных поликистозных яичников (адреногенитальный синдром [АГС], нейроэндокринный синдром, гиперпролактинемия).

Этиология и патогенез

Среди причин возникновения и развития СПКЯ значительную роль отводят генетической предрасположенности, что подтверждается наличием семейных форм заболевания, отягощенностью семейного анамнеза больных различными эндокринопатиями, включая сахарный диабет, ожирение, нарушения репродуктивной функции и пр. Предполагают полигенный тип наследования, обуславливающий полиорганный характер заболевания и полиморфизм клинических проявлений.

Основным механизмом патогенеза является ферментативный дефект, в результате которого нарушается процесс стероидогенеза в ткани яичников. Заболевание развивается на фоне повышения содержания в организме гипоталамического нейрогормона люлиберина, вследствие чего усиливается образование и выделение передней долей гипофиза ЛГ. В яичниках нарушается рост фолликулов, они подвергаются кистозной атрезии, яйцеклетка гибнет, овуляция не происходит. Замедляется образование эстрогенов из предшественников андрогенов в ткани яичников, концентрация андрогенов в крови повышается, а содержание эстрогенов понижается. В результате увеличивается выделение ЛГ гипофизом, что способствует более глубоким нарушениям функции яичников, порочный круг замыкается. В яичниках резко утолщается белочная оболочка, образуется множество кистозных полостей (атретические фолликулы) диаметром до 6 мм, гипертрофируется строма, развиваются склеротические изменения в корковом и мозговом веществе, сосудах. Размеры яичников увеличиваются в 2-6 раз. Поверхность их становится гладкой, блестящей, с перламутровым оттенком.

Ожирение считают главным фактором риска СПКЯ, поскольку периферическое превращение андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани. Предполагают, что относительный или абсолютный избыток ЛГ может быть обусловлен первичным заболеванием гипоталамуса или аденогипофиза, однако четких доказательств этой гипотезы нет.



Существует множество теорий, объясняющих патогенез гиперсекреции ЛГ, но ни одна из них не является в полной мере обоснованной. В частности, к патогенетическим причинам предположительно относят повышенную секрецию гонадотропных рилизинг-гормонов (ГнРГ), нарушения чувствительности гипофиза к ГнРГ, гиперинсулинемию, стимулирующую выработку ЛГ гипофизом, и ряд других причинных факторов. Вследствие действия этих факторов или их сочетаний нарушается синтез стероидных гормонов в яичниках. Существуют данные, что гиперсекреция ЛГ возникает вторично, из-за нарушения нестероидного механизма обратной связи между яичниками и гипофизом. Неблагоприятное влияние избытка ЛГ на фертильность и исходы беременности очевидно: гиперсекреция ЛГ в фолликулярную фазу МЦ препятствует созреванию ооцитов и приводит к гиперандрогении, которая нарушает процессы имплантации и развития эмбриона.

Предполагается два основных патогенетических варианта развития гиперандрогении при СПКЯ. Первый вариант связан с избыточной секрецией ЛГ гипофизом вследствие нарушения импульсной секреции ГнРГ, что приводит к избыточной стимуляции тека-клеток и повышенному синтезу андрогенов. Второй вариант имеет место при нормальном содержании ЛГ и нарушении жирового обмена. При этом развиваются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, происходит стимуляция инсулиноподобных факторов роста, участвующих в регуляции синтеза андрогенов. Кроме того, при гиперинсулинемии снижается синтез тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ) и повышается содержание свободного тестостерона в крови.

Повышение концентрации андрогенов в растущем фолликуле приводит к его атрезии. Вследствие этого при яичниковой гиперандрогении не происходят рост доминантного фолликула и овуляция. Развивается хроническая ановуляция, сопровождающаяся характерными морфологическими изменениями яичников. Ановуляция – отличительная особенность яичниковой гиперандрогении.

Таким образом, избыточное образование андрогенов определяет клинические проявления синдрома, является основой патогенеза СПКЯ, а также одной из причин нарушения фолликулогенеза.

Важное значение в патогенезе СПКЯ имеют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Избыток инсулина стимулирует секрецию ЛГ в аденогипофизе и андрогенов в яичниках и надпочечниках. Кроме того, инсулин влияет и на транспорт тестостерона посредством снижения концентрации ТЭСГ. У пациенток с ожирением гиперинсулинемия вызывает избыточную продукцию андрогенов через рецепторы инсулиноподобных факторов роста, которые, действуя в синергизме с ЛГ, вызывают повышение активности ферментов, контролирующих биосинтез андрогенов. У женщин с нормальной массой тела относительное повышение концентрации соматотропного гормона стимулирует избыточную продукцию инсулиноподобных факторов роста, которые совместно с ЛГ приводят к гиперпродукции андрогенов по тому же механизму, что и у

пациенток с ожирением. Повышение концентрации андрогенов вызывает вторичное изменение гонадотропной функции аденогипофиза, приводя к нарушению секреции гонадотропинов и к типичным изменениям, характерным для СПКЯ.

Механизм формирования ановуляции при СПКЯ

Известно, что фолликулы при СПКЯ могут достигать размеров 8-10 мм в диаметре. Поскольку механизм выбора доминантного фолликула активируется в тот момент, когда фолликулы достигают диаметра около 5 мм, существует точка зрения, что этот процесс при СПКЯ нарушен. Однако происходит блокирование созревания выбранного фолликула или подавление механизма дегенерации когорты выбранных фолликулов. Очевидной причиной отсутствия роста фолликулов до преовуляторной стадии является недостаточный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Обсуждается возможность нарушения транспорта ФСГ к клеткам фолликулов, а также снижения чувствительности к ФСГ или изменения рецепторного аппарата фолликулов.

Кистозные изменения яичников представляют собой симптом, который всегда сопутствует нарушению деятельности системы гипоталамус-гипофиз-яичники. Вследствие нарушения функциональной активности периферических эндокринных желез (яичников, надпочечников) или центральных структур нарушается циклическая секреция ГнРГ и соответственно гонадотропных гормонов гипофиза, что обуславливает нарушение фолликуло- и стероидогенеза в яичниках. Изменяются механизмы реализации прямых и обратных связей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, фолликулярный аппарат яичников подвергается воздействию асинхронных выбросов гонадотропинов. В результате этого стимулируется рост множества фолликулов, находящихся на разных стадиях развития и обладающих различной чувствительностью к гонадотропинам. Часть фолликулов атрезиируется, часть – лютеинизируется под воздействием ЛГ, яичники кистозно изменяются, капсула их утолщается, что в конечном итоге приводит к формированию СПКЯ.

Наиболее распространенной причиной гиперандрогении надпочечникового происхождения является врожденная дисфункция коры надпочечников, обусловленная генетическими дефектами ферментов, необходимых для нормального стероидогенеза. Развивающееся при этом нарушение синтеза кортизола по принципу отрицательной обратной связи стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), что и служит причиной гиперпродукции андрогенов. Существует также гипотеза о том, что надпочечниковая гиперандрогения может быть связана не с дефицитом определенных ферментов, а напротив, с их патологически увеличенной активностью. Это наблюдается при усилении активности цитохрома P450c17, который регулируется единым универсальным геном, локализуемым на 10-й хромосоме. Избыточная продукция андрогенов при патологии гипоталамо-гипофизарной системы обусловлена усилением синтеза АКТГ в передней доле гипофиза и повышением функциональной



активности коры надпочечников. При этом наряду с гиперандрогенией наблюдается усиление продукции глюкокортикоидов, что ведет к формированию клинического симптомокомплекса гиперкортицизма. К типичным для гипоталамо-гипофизарной патологии нарушениям гормонального гомеостаза относится гиперпролактинемия, которая влияет на метаболизм андрогенов путем стимуляции их синтеза в коре надпочечников. Кроме того, в условиях повышенной продукции пролактина уменьшается образование в печени ТЭСГ. При гипотиреозе вследствие снижения уровня ТЭСГ повышается скорость метаболического клиренса тестостерона, ускоряется превращение андростендиона в тестостерон, а тестостерона – в эстрадиол (E_2), что согласно механизму отрицательной обратной связи вызывает неадекватную секрецию гонадотропинов, обуславливающую хроническую ановуляцию. К выраженной гиперандрогении может привести нарушение метаболизма андрогенов в периферических тканях. Важную роль в обмене андрогенов играют кожа и печень, в которых андростендион превращается в тестостерон, а тот, в свою очередь – в дигидротестостерон, обладающий наиболее выраженной андрогенной активностью. У женщин с избыточной массой тела дополнительными факторами развития гиперандрогении являются снижение синтеза ТЭСГ и инсулинорезистентность.

Существует многообразие причин, с которыми может быть связано развитие ПКЯ, что объясняет значительный полиморфизм СПКЯ. Это обстоятельство подтверждает существование тесной связи составляющих элементов репродуктивной системы между собой, а также с другими органами и системами. Можно считать, что яичникам отведена роль биологических часов или индикатора нарушений гормонального гомеостаза. По мере прогрессирования этих нарушений функциональные изменения в яичниках сопровождаются их анатомической перестройкой, соответствующей понятию «поликистоз», что является своеобразным маркером неблагополучия эндокринной системы в целом.

Из всего вышеизложенного следует, что существуют различные по патогенезу и клинической симптоматике заболевания, сопровождающиеся ПКЯ. Можно констатировать, что эти структурные изменения яичников во многих случаях являются определяющим фактором в формировании клинического симптомокомплекса. Вместе с тем необходимо признать факт существования клинического варианта ПКЯ, полностью соответствующего синдрому Штейна-Левенталя в его первоначальной трактовке, когда в развитии гирсутизма и репродуктивных нарушений преимущественную роль играет гиперандрогенная дисфункция кистозно измененных яичников. Данное положение достаточно четко было сформулировано Б.И. Железновым еще в 1982 г. Автор выделил первичный, истинный ПКЯ или болезнь ПКЯ (БПКЯ), и вторичный ПКЯ или СПКЯ, который был назван поликистозоподобным синдромом. Однако такое разделение не нашло своего применения в клинической практике, так что в течение нескольких десятилетий для обозначения различных заболеваний,

сопровождающихся ПКЯ, использовали единый термин – «синдром поликистозных яичников».

Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления СПКЯ весьма вариабельны, однако с наибольшим постоянством наблюдают гиперандрогению, хроническую ановуляцию и бесплодие.

Характерны нарушения МЦ, начиная с менархе, по типу олигоменореи или (реже) аменореи, в основном вторичной. При этом возраст наступления менархе, как и в общей популяции, приходится на 12-13 лет. Бесплодие всегда имеет первичный характер и обусловлено хронической ановуляцией. Фенотип у больных всегда женский, в части случаев наблюдают ожирение. Жировая ткань обычно распределена равномерно, однако возможен и андронидный (верхний, абдоминальный) тип ожирения (соотношение объема талии к объему бедер более 0,8). Гиперандрогения приводит к появлению различных симптомов вирилизации – гирсутизма, жирной себореи, угревой сыпи. Возможен черный акантоз (acanthosis nigricans) – гиперпигментация и гиперкератоз поверхностей кожи, подвергающихся трению, – который считают дерматологическим маркером выраженной инсулинорезистентности, особенно в сочетании с верхним типом ожирения. Молочные железы развиты правильно, без признаков гипоплазии.

При исследовании гормонального статуса выявляют повышение в крови уровня ЛГ при нормальной концентрации ФСГ (соотношение ЛГ/ФСГ > 3); умеренное повышение уровня свободного тестостерона, 5 α -дигидротестостерона, андростендиола и содержание 17-оксипрогестерона (17-ОП) и дегидроэпиандростерона в пределах нормы. Для выявления инсулинорезистентности проводят пероральный тест на толерантность к глюкозе.

Основные ультразвуковые маркеры СПКЯ, выявляемые при УЗИ органов малого таза, следующие: объем яичника более 10 см³ и/или наличие не менее 12 фолликулов со средним диаметром от 2 до 9 мм в каждом яичнике (характер распределения фолликулов может быть различным – периферическим в виде ожерелья и диффузным), повышенная эхогенность и увеличение площади стромы.

Основные лапароскопические и гистологические признаки СПКЯ следующие:

- диффузное увеличение яичников;
- гладкая блестящая поверхность яичника;
- утолщение капсулы яичника;
- большое количество субкапсулярных фолликулов на разных стадиях развития;
- отсутствие желтых или белых тел;
- гиперплазия и фиброз стромы яичника;
- истончение и атретические изменения в слое клеток гранулезы;
- утолщение theca interna;
- преждевременная лютеинизация клеток theca interna;
- утолщение стенок сосудов.

В настоящее время лапароскопические и гистологические критерии диагностики СПКЯ утратили свое значение.



Диагностика СПКЯ базируется преимущественно на клинических симптомах (нарушение МЦ с менархе по типу олиго- или аменореи, ановуляция, бесплодие, признаки гиперандрогении) и на результатах УЗИ, выявляющего типичные признаки ПКЯ. Присутствие биохимических маркеров (высокая концентрация в крови ЛГ) возможно, но не обязательно.

Частоту основных клинических и лабораторных признаков можно представить следующим образом.

- Обязательные признаки (присутствуют у 100% больных):
 - нарушение МЦ по типу олиго- или аменореи с менархе;
 - ановуляция;
 - первичное бесплодие;
 - ультразвуковые признаки ПКЯ.
- Частые признаки, наблюдаемые более чем у 50% больных:
 - гирсутизм;
 - гиперандрогения (повышение концентрации в крови тестостерона);
 - повышение концентрации ЛГ.
- Наблюдаемые менее чем у 50% больных:
 - акне;
 - алопеция;
 - ожирение.

По мнению большинства специалистов, СПКЯ представляет собой диагноз исключения. Для установления этого диагноза необходимо исключить заболевания со схожей клинической картиной, прежде всего сопровождающиеся гиперандрогенией. Чаще всего приходится проводить дифференциальную диагностику СПКЯ и стертых форм врожденной дисфункции коры надпочечников (АГС). В случаях, когда диагностика базируется преимущественно на результатах УЗИ, необходимо дифференцировать СПКЯ с так называемыми мультифолликулярными или мультикистозными яичниками без СПКЯ, формирующимися при других эндокринных нарушениях (гипогонадизме, гиперпролактинемии и т.д.). В подобных случаях необходимо ориентироваться на клинические особенности и результаты исследования гормонального статуса.

Лечение

Лечение больных с СПКЯ направлено на восстановление фертильности, профилактику гиперпластических процессов в эндометрии, коррекцию проявлений гиперандрогении и нормализацию метаболических процессов.

Для профилактики гиперпластических процессов эндометрия назначают гестагены (норэтистерон, натуральный микронизированный прогестерон по 200-400 мг с 16-го по 25-й день МЦ) или комбинированные эстроген-гестагенные пероральные контрацептивы, предпочтительно с антиандрогенным действием (этинилэстрадиол + ципротерон, этинилэстрадиол + диеногест).

При наличии ожирения и инсулинорезистентности назначают лекарственные средства, регулирующие массу тела и углеводный обмен (метформин), а также

проводят мероприятия по нормализации образа жизни (физические упражнения, диета и пр.).

Для восстановления фертильности у женщин с СПКЯ в настоящее время существуют два подхода. Первый заключается в применении гормональных препаратов, обеспечивающих фолликулогенез в яичниках с образованием одного или нескольких зрелых фолликулов и их овуляцию. С целью индукции овуляции используют кломифен, препараты человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) и рекомбинантный ФСГ в сочетании с четырьмя агонистами и антагонистами ГнРГ (в различных схемах индукции овуляции). Консервативные методы подробно освещены ниже, их эффективность достигает 50%.

Второе направление в лечении больных с СПКЯ – оперативные вмешательства на яичниках, описанные еще в начале XX века и позволяющие восстановить овуляцию и фертильность (Штейн и Левенталь, 1935 г.). Медики не рассматривают эти методы как взаимоисключающие. Однако до сих пор возникают вопросы: как долго продолжать консервативную терапию? на каком этапе следует рекомендовать оперативное лечение? какой вид воздействия на яичники является наиболее адекватным? когда необходимо дополнительно назначать гормональное лечение, в частности индукторы овуляции и т.д.

Клиновидную резекцию яичников, выполненную методом чревосечения, в настоящее время следует считать анахронизмом, приносящим пациентке больше вреда вследствие высокой частоты (90%) образования послеоперационных спаек и формирования перитонеального и трубно-перитонеального факторов бесплодия. Не вызывает сомнения, что при СПКЯ целесообразны только эндоскопические вмешательства. В последние десятилетия было разработано более десяти оперативных вмешательств по поводу ПКЯ: клиновидная резекция яичников, демедулляция, дефляция, лазерная вапоризация, электропунктура и т.д. Целью любого оперативного вмешательства при СПКЯ является разрушение или удаление части яичника, продуцирующего андрогены, вследствие чего восстанавливаются нормальные взаимоотношения между центральными структурами и яичниками. Существуют сведения, что эффективность различных эндоскопических методик достоверно не различается, однако с таким мнением сложно согласиться. Клиновидная резекция, а также резекция путем множественной биопсии создает, с одной стороны, условия для возникновения спаечного процесса между яичниками и окружающими их тканями из-за большой раневой поверхности, а с другой – не обеспечивает достаточного воздействия на мозговой слой яичников, который является основным источником андрогенов. Существуют также сообщения о возможности чрезмерного повреждения фолликулярного аппарата яичников электрическим током, распространяющимся за пределы зоны коагуляции при использовании монополярной методики электрокоагуляции тканей.

Ранее считалось, что яичник обладает большой регенераторной способностью и может принимать прежнюю форму и величину без образования рубцовой ткани



и с сохранением своей функции даже после удаления 5/6 его объема. Поэтому на практике было допустимым удаление значительной (2/3-3/4) части яичника с оставлением его ткани только в области ворот. В настоящее время эти представления изменились. Доказано, что хирургическая травма не столь безопасна и может снижать функциональную активность яичника вплоть до ее полного подавления. Поэтому наиболее целесообразен такой метод хирургического лечения СПКЯ, который при сохранении всех преимуществ лапароскопического доступа позволил бы избежать отрицательных сторон существующих методик. В этой связи наиболее оптимальной является термокоагуляция мозгового слоя яичников (демедуляция яичников, дреллинг яичников).

Тактика лечения бесплодия при СПКЯ

- Установление диагноза СПКЯ на основании совокупности известных клинических и лабораторных параметров.
- Проведение индукции овуляции адекватными методами под тщательным клинико-лабораторным контролем в течение 4–6 мес.
- Выполнение оперативного вмешательства на яичниках лапароскопическим доступом при неадекватной реакции на применение индукторов овуляции или при отсутствии беременности в течение 4–6 мес после адекватной лекарственной терапии. При этом оптимальными условиями хирургического лечения являются лапароскопический доступ, удаление или разрушение мозгового слоя яичников как источника андрогенов, минимизация риска спайкообразования и повреждения фолликулярного аппарата яичников.
- Оценка эффективности произведенной операции в течение 4–6 мес – восстановление регулярного ритма менструаций, констатация овуляторности МЦ, наступление беременности.
- В случаях, когда овуляторный МЦ не устанавливается, следует назначить индукторы овуляции.

Важно отметить, что нецелесообразно проводить какие-либо лечебные мероприятия (консервативные или оперативные) без решения проблемы бесплодия. По данным многих авторов, оперативные вмешательства на яичниках при СПКЯ имеют кратковременный эффект, а консервативные вообще направлены только на наступление беременности. В связи с этим ни оперативные, ни консервативные методы не позволяют излечить больную от СПКЯ полностью.

Индукция овуляции при СПКЯ

Подготовительная терапия

Перед началом стимуляции овуляции следует провести коррекцию гиперандрогении, которая при СПКЯ может быть преимущественно яичникового или надпочечникового генеза. Всем больным с гиперандрогенией необходимо выполнить исследование концентрации в крови дегидроэпиандростерона, 17-ОП, а также пробу с АКТГ на 5–7-й день МЦ для уточнения источника избыточного синтеза андрогенов.

При повышенной концентрации дегидроэпиандростерона, 17-ОП и положительной пробе с АКТГ диагностируют надпочечниковую гиперандрогению. В этих слу-

чаях для подготовки к стимуляции овуляции назначают глюкокортикоиды: преднизолон или метилпреднизолон по 0,5–2 таблетки в день в течение 3–6 мес, до нормализации концентрации дегидроэпиандростерона и 17-ОП в крови. После компенсации гиперандрогении можно приступать к индукции овуляции на фоне продолжающейся терапии глюкокортикоидами в тех же дозах.

При нормальной концентрации в крови дегидроэпиандростерона и 17-ОП или отрицательной пробе с АКТГ диагностируют яичниковую гиперандрогению. Подготовку к стимуляции овуляции целесообразно проводить комбинированными эстроген-гестагенными препаратами с антиандрогенным действием (этинилэстрадиол + ципротерон, этинилэстрадиол + диеногест) с 1-го по 21-й день МЦ в течение 3–6 мес. При сочетании СПКЯ с гиперпролактинемией подготовительную терапию проводят бромкриптином или хинаголидом (по 1–2 таблетки в день в течение 2–3 мес) до нормализации концентрации пролактина в крови, после чего приступают к индукции овуляции.

При сочетании СПКЯ с метаболическим синдромом (инсулинорезистентность и ожирение) подготовку проводят с помощью метформина, который назначают по 1500 мг/сут в течение 3 мес в сочетании с соответствующей диетой.

При кистозно измененных яичниках с наличием кист размером более 15 мм, утолщением капсулы и высокой концентрацией в крови ЛГ оправданно эндоскопическое оперативное вмешательство. При отсутствии спонтанной беременности в течение 3–4 МЦ после оперативного лечения показана индукция овуляции.

Индукция овуляции кломифеном

Индукция овуляции кломифеном показана при концентрации E_2 не менее 100 пмоль/л. Применение кломифена при высоких концентрациях в крови ЛГ (более 15 МЕд/л) нецелесообразно. Препарат вводят с 5-го дня МЦ в дозе 100 мг/сут (2 таблетки) в течение 5 дней. Контрольный осмотр проводят на 10-й день МЦ (1-й день после отмены кломифена): оценивают диаметр доминантного фолликула, концентрацию в крови E_2 , цервикальное число. Регулярные осмотры проводят через день, а в перивуляторный период – ежедневно. При наличии первого зрелого фолликула размером 18–20 мм, концентрации E_2 500–2000 пмоль/л и достаточном количестве цервикальной слизи вводят хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в дозе 10 000 Ед. Кломифен может оказывать антиэстрогенный эффект и вызывать снижение цервикального числа. В таких случаях в перивуляторный период возможно применение эстрогенов – E_2 по 2 таблетки с 11-го дня МЦ. Через 48 ч после введения ХГЧ проводят УЗИ. При констатации овуляции (ее признаки описаны выше) тактика ведения в лютеиновую фазу МЦ аналогична таковой при стимуляции овуляции у пациенток с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью. Диагностику беременности проводят на 14–16-й день после повышения базальной температуры тела с помощью определения β -субъединицы ХГЧ в крови. При отсутствии беременности, несмотря на адекватный фолликулогенез, допустимы повторные курсы стимуляции кломифеном в той



же дозе (при отсутствии кист в яичниках), но не более трех циклов подряд. При отсутствии зрелых фолликулов и достаточной концентрации E_2 через 5-6 дней после отмены кломифена ХГЧ не вводят, а назначают гестагены в течение 10 дней. Повторные курсы стимуляции кломифеном в таких случаях не целесообразны – следует пересмотреть тактику лечения, провести необходимые дополнительные исследования и решить вопрос о стимуляции прямыми индукторами овуляции.

Индукция овуляции менопаузальными гонадотропинами человека

Принцип проведения индукции овуляции ЧМГ при СПКЯ тот же, что и при гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Необходим тщательный клинико-лабораторный контроль параметров индуцируемого цикла: диаметра фолликулов, концентрации E_2 , цервикального числа. Введение препарата начинают на 3-5-й день менструальноподобной реакции (МПР), обычно в дозе 2 ампулы в сутки в течение 5-7 дней. Затем оценивают адекватность вводимой дозы по критериям, описанным выше, для стимуляции при гипоталамо-гипофизарной недостаточности. При выраженном ответе дозу препарата снижают на 1 ампулу или вводят его через день; при недостаточном фолликулогенезе увеличивают дозировку на 1 ампулу и повторно оценивают динамику фолликулогенеза. В перивуляторный период (при диаметре фолликула более 15 мм) дозу препарата уменьшают на 1 ампулу, поскольку зрелые фолликулы способны к самостоятельному росту. При достижении перивуляторного периода вводят ХГЧ в дозе 10 000 Ед через 24 ч после последней инъекции ЧМГ.

При СПКЯ часто наблюдают одновременный рост нескольких фолликулов, находящихся на разной стадии развития, а также нескольких доминантных фолликулов, что затрудняет стимуляцию овуляции, создает риск гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности. При наличии в перивуляторный период, помимо доминантного фолликула, более двух дополнительных зрелых фолликулов (диаметром более 15 мм) или более шести фолликулов диаметром 5-15 мм введение ХГЧ следует осуществлять с большой осторожностью. Некоторые авторы рекомендуют в таких случаях воздержаться от введения ХГЧ и назначить гестагены на 10-12 дней. При одновременном росте множества фолликулов, не достигающих зрелости (диаметром менее 15 мм) к 10-12-му дню стимуляции, введение ХГЧ также не целесообразно. В этом случае следует назначить гестагены и продумать вопрос о более тщательной предварительной подготовке. После введения ХГЧ через 48-72 ч констатируют овуляцию; при отсутствии таковой повторяют введение ХГЧ в дозе 10 000 Ед. Тактика ведения в лютеиновую фазу МЦ аналогична таковой при индукции овуляции при гипоталамо-гипофизарной недостаточности. При СПКЯ высок риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), поэтому в лютеиновую фазу МЦ необходимо тщательное клинико-лабораторное наблюдение за пациенткой (оценка жалоб, контрольные УЗИ). При отсутствии беременности на 3-5-й день МПР решают вопрос о повторном цикле стимуляции (при отсутствии кист в яичниках). Не рекомендуется проводить

более двух-трех циклов стимуляции овуляции подряд. В перерывах между циклами стимуляции назначают монофазные эстроген-гестагенные препараты с антиандрогенным действием (этинилэстрадиол + ципротерон, этинилэстрадиол + диеногест).

Индукция овуляции рекомбинантным ФСГ

Стимулятор нового поколения – рекомбинантный ФСГ (фоллитропин- α , фоллитропин- β) получен в результате принципиально новой молекулярно-генетической технологии, основанной на предварительном внедрении в клетки яичников китайского хомячка плазмид с генами, кодирующими две субъединицы ФСГ человека с последующим клонированием этих клеток. В отличие от ЧМГ, рекомбинантный ФСГ полностью лишен активности ЛГ, не содержит примесей посторонних белков, обладает высокой удельной активностью и большей воспроизводимостью свойств между партиями препарата в результате строгого контроля за условиями его производства. Указанные характеристики рекомбинантного ФСГ позволяют достичь наиболее адекватного фолликулогенеза при лечении ановуляторного бесплодия, особенно при СПКЯ. При применении рекомбинантного ФСГ происходит рост небольшого количества перивуляторных фолликулов. Также возможно развитие одного доминантного фолликула с относительно низким пиком E_2 , что имеет место при спонтанном МЦ. Это делает индукцию овуляции рекомбинантным ФСГ более физиологичной (по сравнению с ЧМГ), значительно снижает частоту осложнений (СГЯ, многоплодной и неразвивающейся беременности) и побочных действий, повышает эффективность и безопасность индукции овуляции.

Принципы стимуляции овуляции рекомбинантным ФСГ такие же, как и при применении ЧМГ. Лечение проводится с 3-5-го дня МЦ или МПР под тщательным контролем. Начальная доза препарата составляет обычно 1-2 ампулы (50-100 МЕд) в сутки в течение 5-7 дней с последующей коррекцией дозы и продолжительности введения препарата в зависимости от ответной реакции яичников, которая оценивается по общепринятым критериям. При адекватности выбранной дозы лечение продолжают до образования перивуляторного фолликула (фолликулов) диаметром 18-20 мм и пика концентрации E_2 (при наличии одного доминантного фолликула максимальная концентрация E_2 может не превышать 500-600 пмоль/л), после чего вводят ХГЧ в дозе 10 000 Ед и через 48-72 ч оценивают овуляцию. При индукции овуляции рекомбинантным ФСГ возможна и спонтанная овуляция (без введения ХГЧ), которую констатируют на основании общепринятых критериев (исчезновение перивуляторного фолликула, наличие жидкости в позадиматочном пространстве, формирование желтого тела, снижение концентрации в крови E_2). Тактика ведения в лютеиновую фазу и диагностика беременности аналогичны таковым при индукции овуляции ЧМГ.

Индукция овуляции с применением аналогов гонадолиберина

Для предупреждения преждевременных выбросов ЛГ в циклах стимуляции овуляции гонадотропинами



применяют аналоги ГнРГ. Разработаны две группы лекарственных аналогов ГнРГ – агонисты и антагонисты, обладающие более высоким сродством к рецепторам ГнРГ в гипофизе по сравнению с эндогенным гормоном.

Индукция овуляции с применением агонистов гонадолиберина

Агонисты ГнРГ при связывании с его рецепторами сначала активизируют их, кратковременно повышая секрецию ЛГ и ФСГ (фаза активации), однако в дальнейшем происходит истощение гонадотрофов гипофиза (фаза десенситизации) вследствие уменьшения количества рецепторов. Наличие фазы активации может привести к формированию кист в яичниках, особенно при применении агонистов в фолликулярную фазу МЦ. Стойкая десенситизация достигается не ранее чем на 7-10-й день введения препарата и характеризуется снижением концентрации эндогенных ФСГ, ЛГ и E_2 (менее 100 пмоль/л), что может сопровождаться приливами, сухостью слизистой оболочки влагалища, изменениями настроения и т.д. Снижение синтеза эндогенного ФСГ требует назначения более высоких стартовых доз гонадотропинов при последующей индукции овуляции и увеличения продолжительности стимуляции, что повышает риск развития СГЯ.

В качестве агонистов ГнРГ используют трипторелин, бусерелин, лейпрорелин в виде депонированных форм и форм для ежедневного введения (так называемые «дейли-формы»). Депонированные формы обладают способностью выделять агонист ГнРГ на протяжении 6-7 нед, обеспечивая подавление секреции E_2 в течение месяца. Основным недостатком пролонгированных форм – невозможность прекращения действия препарата после завершения овуляции, отрицательное влияние на последующее формирование желтого тела. Агонисты ГнРГ вводят инъекционно (подкожно внутримышечно) и эндоназально – бусерелин. Двухфазный механизм действия агонистов ГнРГ позволяет использовать две принципиальные схемы стимуляции: длинную и короткую в различных модификациях.

Короткая схема стимуляции с применением агониста ГнРГ заключается в следующем. Введение препарата начинают в раннюю фолликулярную фазу со 2-го дня МЦ в виде ежедневных подкожных инъекций в дозе 0,1 мг. Одновременно или через 1-3 дня начинают введение гонадотропина (ЧМГ или рекомбинантного ФСГ) в дозе 100-225 МЕд ежедневно под контролем УЗИ с коррекцией дозы при необходимости. Введение агониста ГнРГ и гонадотропинов продолжают до дня назначения ХГЧ (10 000 Ед). Выбор времени введения ХГЧ, критерии овуляции и тактика ведения в лютеиновую фазу аналогичны таковым при стимуляции только гонадотропинами. Разновидностью короткой схемы является ультракороткая схема стимуляции, при которой введение агониста ГнРГ также начинают в раннюю фолликулярную фазу (на 2-й день МЦ) в дозе 0,5 мг/сут подкожно и продолжают в течение 3-5 дней; гонадотропин (ЧМГ, рекомбинантный ФСГ) начинают вводить одновременно с агонистом ГнРГ (на 2-4-й день МЦ) в дозе 100-225 МЕд ежедневно внутримышечно

с коррекцией дозы при необходимости и продолжают после отмены агониста ГнРГ до дня введения ХГЧ. При применении короткой и ультракороткой схем введение гонадотропинов совпадает с фазой активации аденогипофиза, и с началом стимуляции происходит наложение действия агониста ГнРГ и гонадотропина, что способствует росту большего количества фолликулов. Поэтому эти схемы используются у пациенток со слабым ответом на стимуляцию (менее трех зрелых фолликулов) и у женщин старшей возрастной группы. Существенный недостаток обеих схем – большая частота формирования фолликулярных кист в яичниках и высокая вероятность появления «паразитарных» пиков ЛГ вследствие недостаточной десенситизации или ее отсутствия.

Индукция овуляции с применением антагонистов гонадолиберина

Механизм действия антагонистов ГнРГ отличается от действия агонистов. После введения антагонисты непосредственно блокируют рецепторы ГнРГ, при этом активации рецепторов не происходит, т.е. фаза активации отсутствует. Блокада рецепторов происходит немедленно, прочно и кратковременно; количество рецепторов в гипофизе не снижается. Благодаря указанному механизму действия антагонисты применяют в циклах индукции овуляции непродолжительно, только в те дни, когда существует риск преждевременного пика ЛГ, т.е. в середине овуляции. При этом концентрация эндогенного ФСГ в начале овуляции не изменяется (в отличие от схем с агонистами ГнРГ), поэтому нет необходимости в повышении стартовой дозы вводимых гонадотропинов. Отсутствие фазы активации предупреждает возможность образования кист в процессе стимуляции, а отсутствие длительной десенситизации обуславливает хорошую переносимость лечения (нет симптомов, характерных для менопаузы), позволяет отказаться от длительной поддержки лютеиновой фазы МЦ. Применение меньших доз индукторов овуляции, сокращение продолжительности стимуляции при использовании антагонистов ГнРГ снижают риск развития СГЯ. В качестве антагонистов ГнРГ используют цетрореликс и ганиреликс. На первом этапе индукцию овуляции проводят так же, как при «чистых» схемах с применением менопаузальных или рекомбинантных гонадотропинов. Препараты ЧМГ (менотропины) или рекомбинантный ФСГ (фоллитропин- α , фоллитропин- β) вводят с 3-5-го дня МПР ежедневно однократно, обычно по 100-150 МЕд с коррекцией дозы при необходимости. По достижении доминантным фолликулом диаметра 14 мм и концентрации суммарного E_2 более 1000 пмоль/л, что имеет место обычно на 5-6-й день стимуляции, начинают введение антагониста ГнРГ (цетрореликс, ганиреликс) по 0,25 мг подкожно ежедневно с интервалом между инъекциями 24 ч, одновременно с препаратом гонадотропина до дня введения ХГЧ. Доза вводимого гонадотропина не требует коррекции. УЗ-мониторинг, контроль овуляции и тактика ведения в лютеиновую фазу аналогичны таковым при «чистых» схемах стимуляции.



Стимуляция овуляции с помощью оксида азота

Индукция овуляции с применением агонистов гонадолиберина кратковременно повышает секрецию ЛГ и ФСГ (фаза активации), однако в дальнейшем происходит истощение гонадотрофов гипофиза (фаза десенситизации) вследствие уменьшения количества рецепторов. Поэтому необходим поиск новых методов лечения, основанных на стимуляции выработки гормонов собственными эндокринными железами и приводящих к стойкой нормализации их функции. Одним из таких методов является применение оксида азота, который восстанавливает нарушенные патогенетические звенья развития эндокринного бесплодия. Получение газоподобного оксида азота осуществляется при помощи аппарата «Плазон» (зарегистрирован и сертифицирован к применению в Украине, регистрационное свидетельство № 5392/2006 от 04.08.2006 г.) из атмосферного воздуха. Для подтверждения нормализации гормональной функции и стимуляции репродуктивной системы при его использовании нами проведены экспериментальные исследования на старых крольчихах с симптомами угасания функции системы размножения и эндокринных органов. При использовании газоподобного оксида азота происходит усиление активности ферментов углеводного обмена, прежде всего глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы с накоплением 2,3-дифосфогликозида, который обеспечивает освобождение кислорода от связей с гемоглобином, АТФ энергией, а также накоплением никотинамид-адениндинуклеотидфосфата-Н₂, являющегося донором протонов для восстановления активности антиоксидантов и перекисного окисления липидов. Согласно литературным данным, состояние перекисного окисления липидов играет большую роль в процессах овуляции, созревания ооцитов, взаимодействия гамет.

Орошения влагалища пациенток газообразным оксидом азота нами проводились на 5, 7, 9 и 11-й день МЦ при помощи специального влагалищного накопника, состыкованного с аппаратом «Плазон». При проведении данного исследования мы руководствовались тем, что, возможно, оксид азота, всасываясь через слизистую оболочку влагалища, вызовет прилив крови к органам малого таза, улучшит трофику репродуктивных органов, рефлекторно стимулируя выработку гонадотропных и других гормонов, что будет способствовать созреванию фолликулов и овуляции у женщин с эндокринным бесплодием. Критерием эффективности проведенной терапии было развитие овуляции, которую определяли путем контроля за ростом и развитием фолликула при помощи УЗИ по наличию двухфазной базальной температуры, среднему циклическому повышению продукции ЛГ, росту сывороточного прогестерона во время вероятной средней фазы лютеинизации и наступлению беременности.

Анализ менструальной функции у пациенток с эндокринным бесплодием показал, что у большинства из них наблюдались ановуляторные МЦ (77%). Недостаточность лютеиновой фазы цикла встречалась у 15%, а преждевременная лютеинизация неовуляторного фолликула – у 8% больных. Все пациентки до лечения

имели сниженный уровень половых и гонадотропных гормонов, что свидетельствует о значительных изменениях в гипофизарно-яичниковой системе.

После проведенного медикаментозного лечения и орошения влагалища больных оксидом азота у второй подгруппы женщин проводили изучение динамики изменения концентрации ЛГ, ФСГ, Е₂, прогестерона, кортизола, а также эхоскопического состояния яичников.

При применении оксида азота происходило восстановление гормональной функции в системе гипофиз-яичники практически в полном объеме. После проведения сеансов орошения оксидом азота наблюдалось выраженное улучшение состояния пациенток: значительно улучшался кровоток в яичниковых артериях (по данным доплерометрии), уменьшались обильная сосудистая сеть и объем яичников, появлялись хорошо созревшие (в диаметре до 22 мм и более) овуляторные фолликулы. Показатели гормонов в плазме крови у пациенток второй группы после лечения оксидом азота практически не отличались от группы здоровых женщин. Овуляторный МЦ был восстановлен у 25 пациенток (84%) и превышал эти показатели по сравнению с первой группой (после терапии клостилбегитом) в 1,6 раза ($p < 0,05$). У 14 женщин второй группы (47%) наступила беременность.

Патогенез положительного влияния оксида азота, по-видимому, заключается в том, что после сеансов орошения влагалища наблюдается снижение синтеза кортизола, в результате нормализации андрогенной функции надпочечников. Помимо этого, избыточная выработка ЛГ у больных с эндокринным бесплодием способствует повышению продукции андрогенов, приводящих к формированию кистозной атрезии фолликулов с гиперплазией тека-клеток, стромы и изменению белочной оболочки яичников. В связи с этим не происходит селекции и развития доминантного фолликула. В результате относительного дефицита ФСГ, необходимого для синтеза цитохрома Р₄₅₀, который активирует ферменты для метаболизма андрогенов в эстрогены, происходит дальнейшее накопление андрогенов и дефицит Е₂ в организме больных. Как показали результаты настоящего исследования, оксид азота снижает синтез ЛГ, значительно снижает уровень кортизола в крови больных с эндокринной формой бесплодия. Снижение концентрации андрогенов после терапии оксидом азота приводит к повышению секреции ФСГ, стимуляции синтеза Е₂ в яичниках, способствует восстановлению двухфазного цикла и овуляции. При этом выраженность симптомов овариальной гиперандрогении постепенно снижается, происходит нормализация аутопаракринной регуляции роста и созревания фолликулов.

Предложенный новый метод лечения эндокринного бесплодия и стимуляции овуляции при помощи оксида азота по сравнению с клостилбегитом является более эффективным и может быть рекомендован для применения в репродуктивной эндокринологии.

Список литературы находится в редакции



Анонс заходів на 2010 р.

| Назва заходу, тема | Дата та місце проведення | Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету) |
|--|-------------------------------|---|
| Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної кардіології», присвячена пам'яті М.Д. Стражеска | 2-3 березня, Київ | Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5 тел.: (044) 249-70-03 |
| Науково-практична конференція «Інтегративні підходи в діагностиці та лікуванні психічних та психосоматичних хвороб» | 18 березня, м. Вінниця | Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України 21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56 тел/факс: (0432) 55-07-47 |
| Науково-практична конференція «Сучасні напрямки фармакотерапії в ревматології згідно з міжнародними рекомендаціями» | 18-19 березня, Київ | Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5 тел.: (044) 275-52-63 |
| Науковий симпозиум «Людина та ліки - Україна» | 24-25 березня, Київ | ДУ Інститут геронтології АМН України 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67 тел.: (044) 430-40-68, тел/факс: (044) 200-17-73 |
| Науково-практична конференція з міжнародною участю «Резистентні до терапії хронічні дерматози, пов'язані з віком» | 25-26 березня, Київ | Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 03035, Київ, вул. Островського, 48 тел/факс: (044) 249-46-56 |
| Науково-практична конференція «Метаболічний синдром і серцево-судинні захворювання» | 7 квітня, Київ | Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5 тел.: (044) 249-88-10 |
| Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена Всесвітньому дню здоров'я 2010 | 7-8 квітня, Київ | Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України 01601, Київ, бульв. Т. Шевченка, 13 тел.: (044) 234-45-25 |
| Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології» | 8-9 квітня, Київ | Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9 тел.: (044) 431-02-53 |
| Науковий симпозиум «Сучасні наукові досягнення – в практику лікаря-гастроентеролога» | 15-16 квітня, Київ | Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9 тел.: (044) 331-26-78, тел/факс: (044) 432-04-73 |
| Науково-практична конференція «Сучасні технології в охороні репродуктивного здоров'я населення України» | 16 квітня, м. Львів | Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України 79017, Львів, вул. Рапопорта, 8 тел/факс: (0322) 33-32-11, 57-60-37 |
| Науково-практична конференція з міжнародною участю «Дерматовенерологічна допомога в Україні на засадах доказової медицини» | 21-22 квітня, м. Тернопіль | Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України 01601, Київ, бульв. Т. Шевченка, 13 тел.: (044) 234-69-75, 255-16-32, 287-30-34 Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1 тел.: (0352) 52-47-25 Українська асоціація лікарів-дерматовенерологів і косметологів 01601, Київ, бульв. Т. Шевченка, 13 тел.: (044) 234-69-75, 255-16-32, 287-30-34 |
| Український кардіологічний симпозиум ім. М.Д. Стражеска «Попередження та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових ускладнень» | 21–23 квітня, м. Луганськ | Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5 тел.: (044) 249-70-03 |
| Науковий симпозиум «Актуальні проблеми медичної та лабораторної генетики» | 22-23 квітня, Київ | Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9 тел.: (044) 205-48-13 |



Индивидуальность — современный стиль выбора контрацепции

Л.Д. Захурдаева, городской роддом № 2, г. Киев

Что есть стиль? Что такое индивидуальность? В настоящее время имеется очень много публикаций, посвященных этим темам. Индивидуальность — это неповторимое своеобразие какого-либо явления, отдельного существа, человека; противоположность общего, типичного. Индивидуальность — это то, что в первую очередь выражает нас и подходит только нам. Под индивидуальным стилем мы понимаем всю систему отличительных признаков деятельности отдельно взятого человека, обусловленных особенностями его личности. Индивидуальный стиль — это как почерк, неотъемлемая часть нас самих. Вы можете спросить: почему мы говорим об индивидуальности и стиле, когда речь идет о выборе метода или препарата для контрацепции? Ответ прост, если разобраться в том, что же является стилем современной женщины. Стиль современной женщины — это красота и здоровье, возможность планировать свою жизнь, а также рождение ребенка, уверенность в себе, полнота ощущений с постоянным партнером, безопасность и надежность. Всем этим критериям отвечает современный метод гормональной контрацепции. Гормональные контрацептивные средства предупреждают развитие рака яичников и матки, снижают риск появления функциональных кист яичников, а также уменьшают болевые ощущения, нередко возникающие во время менструации. Метод гормональной контрацепции не противопоказан при таких нозологиях, как дисгормональные заболевания молочных желез, миома

матки, эндометриоз. Регулярный прием гормональных контрацептивов значительно снижает выраженность симптомов эндокринологических заболеваний.

Особого внимания заслуживают косметические эффекты комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Эти препараты благодаря антиандрогенным эффектам уменьшают проявления угревой болезни, себореи, алопеции и гирсутизма, которые, несомненно, представляют немалую эстетико-психологическую проблему как для подростков, так и для молодых женщин. Современные КОК — надежный и безопасный метод контрацепции. Именно поэтому они могут быть стилем современной социально активной женщины. Стиль комбинированной оральной контрацепции избрали в настоящее время в мире более 150 млн женщин, и число их постоянно увеличивается (Серов В.Н., Цветаева О.В., 2009).

Сегодня в арсенале как у врача, так и у пациентки имеется множество препаратов гормональной контрацепции. Нередко на конференциях их участники задают вопросы: а какой контрацептив является самым лучшим? а нужно ли применять такое количество препаратов? Ответ заключается в следующем. За последние десятилетия произошла существенная эволюция контрацептивных средств, доза эстрогенного компонента уменьшена до 30–20 мкг (за исключением Диане-35) (рис. 1), синтезированы такие современные прогестины, как гестоден, дезогестрел, дроспиренон. Это позволяет подобрать комбинированные контрацептивы индивидуально, в зависимости от особенностей организма пациентки. Поскольку не существует абсолютно одинаковых женщин, то нет и универсального препарата для контрацепции. Именно индивидуальный подход позволяет выбрать контрацептив согласно гормональным особенностям организма. Иными словами, при правильном выборе препарата с учетом противопоказаний и гормональных особенностей организма женщины проявление осложнений можно свести к минимуму (Межевитинова Е.А., 2000).

Согласно рекомендациям ВОЗ и Приказу Минздрава Украины от 27.12.2006 г. № 905 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» КОК назначають на основі изучения фенотипа женщины [5, 6]. Однако такой подход к использованию контрацептивов недостаточен, так как фенотип — это только внешние проявления гормональных изменений конституции, ее гормональной составляющей. При таком подходе остаются без внимания генетически обусловленные особенности организма: биохимические, иммунологические, физиологические (гормональные),

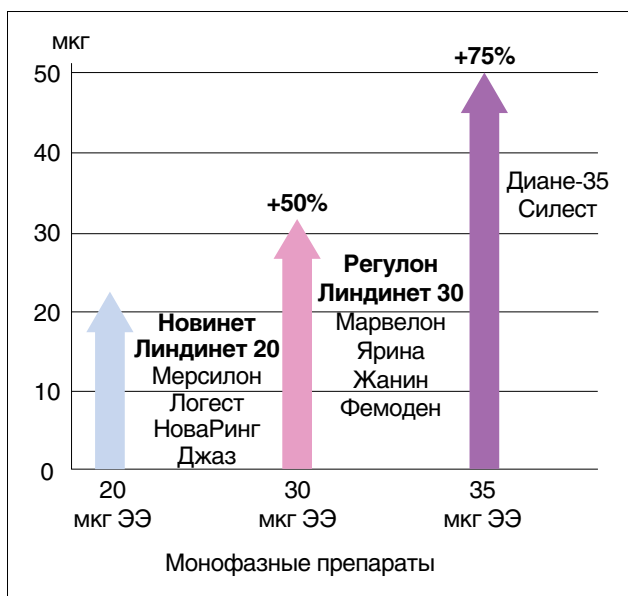


Рис. 1. Цикловая нагрузка эстрогенами в зависимости от дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) в препарате

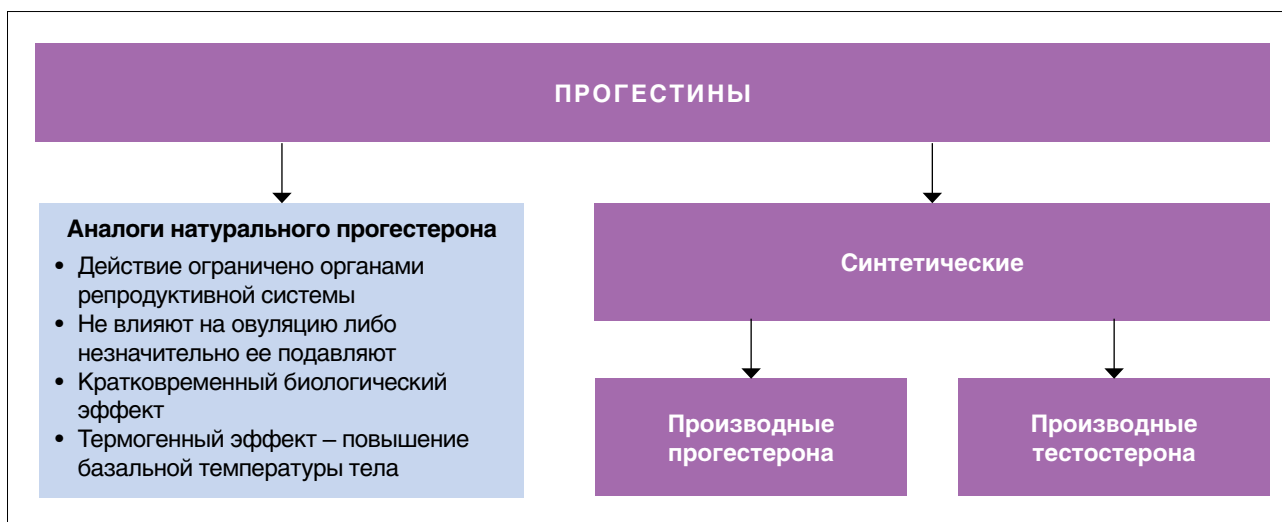


Рис. 2. Классификация прогестинов

психологические и др. [1-3]. Конституция организма, как и индивидуальность, в отличие от фенотипа, не меняется. Назначение препарата на основании конституциональных особенностей – это подбор контрацептивов с учетом гормонального и генетического статусов. В данном случае влияние на организм КОК будет минимальным [7, 9], поскольку стандартные дозы гормональных препаратов для разных пациенток могут быть как физиологическими (комфортно переносимыми), так и избыточными, что обуславливает негативные реакции в организме. В этой связи интерес вызывает подход в подборе КОК с учетом конституции женщины.

Все КОК содержат ЭЭ и разные прогестины. Именно различиями в прогестинах порой и объясняются фармакологические особенности препаратов, возможные их эффекты, переносимость (рис. 2, 3). Первые прогестины – норгестрел, хлормадинона ацетат (ХМДА, входит в состав препарата Белара) – начали применять в 60-70-х годах прошлого века, в последующие 20 лет – левоноргестрел (входит в состав препарата Ригевидон), ципротерона ацетат (в составе препарата Диане-35), а несколько позже – гестоден, дезогестрел, диеногест, дроспиренон (рис. 4).

Портрет гестагенов определяется пятью основными параметрами: биологической активностью; дозой, подавляющей овуляцию; дозой секреторной трансформации эндометрия; аффинитетом к стероидным рецепторам; связыванием с тестостеронэстрадиолсвязывающим глобулином.

Такие синтетические прогестины, как ципротерона ацетат (ЦПТА) и ХМДА, относятся не к контрацептивным гормонам, а к антиандрогенам. Они обладают слабыми прогестагенными свойствами. В связи с этим доза, подавляющая овуляцию, в таблетках очень высока – 2000 мкг для ЦПТА и ХМДА и 3000 мкг для дроспиренона. Именно поэтому в препаратах, которые содержат эти прогестины (Белара, Диане-35), нельзя снижать дозу составляющих. Препараты, содержащие ЦПТА и ХМДА, рекомендуются к применению в течение не более 6 мес, а затем при необходимости следует перевести пациенток на прогестагены норстероидного ряда.

Прогестины норстероидного ряда (гестоден и дезогестрел) имеют преимущества над ЦПТА и ХМДА, поскольку для подавления овуляции и для трансформации эндометрия требуются их более низкие дозы (табл. 1).



Рис. 3. Классификация синтетических прогестинов

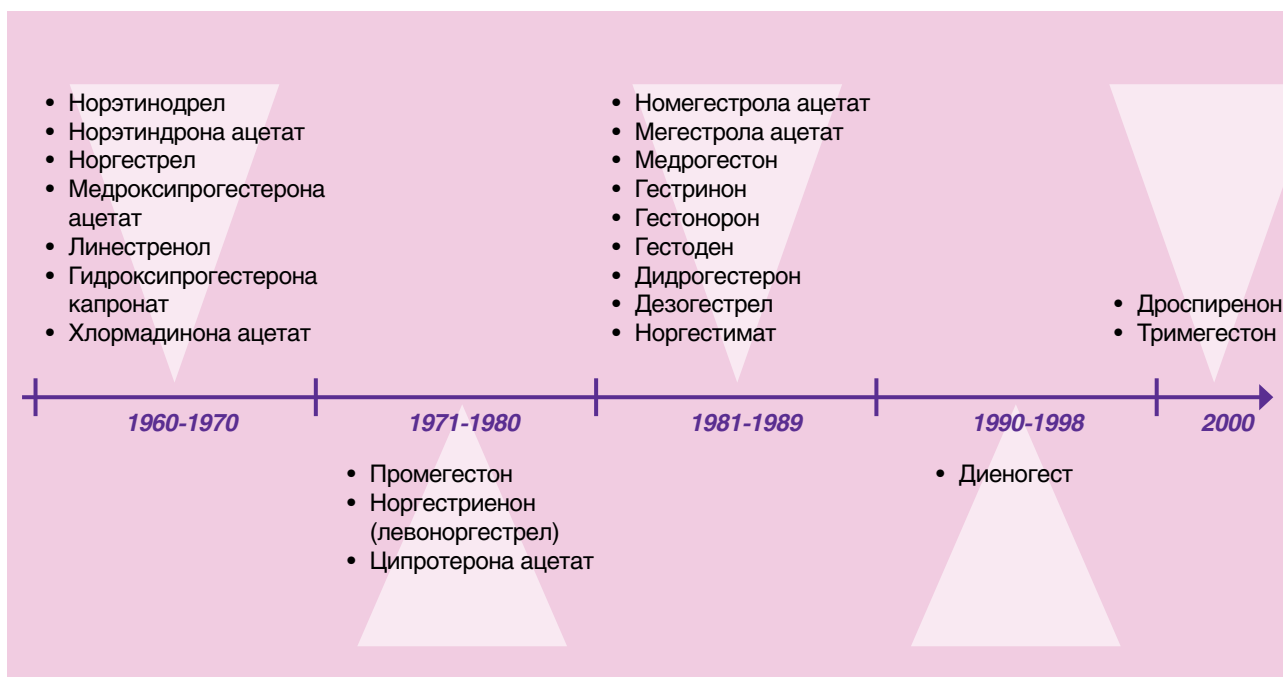


Рис. 4. Эволюция прогестинов

Именно эти два показателя (антипролиферативный, антиовуляторный индексы) прогестагенной активности определяют количество прогестинов в составе КОК (рис. 5, табл. 2).

Фармакологические особенности прогестинов проявляются в зависимости от их взаимодействия с рецепторами к андрогенам, прогестерону, глюкокортикостероидам, минералокортикоидам. КОК необходимо подбирать с учетом их взаимодействия с рецепторами. Так, например, женщинам с проявлениями гиперандрогении рекомендуют применять КОК, содержащие прогестины с антиандрогенным эффектом (Диане-35, Ярина, Джаз, Белара).

Такой подход, безусловно, оправдан. Вместе с тем бывают случаи, когда на прием к гинекологу приходит здоровая женщина без проявлений гиперандрогении. Ввиду этого возникают вопросы:

- Целесообразно ли в данном случае блокировать взаимодействие андрогенов с рецепторами?
- Как будет эта пациентка переносить препараты?
- Есть ли необходимость подавлять действие андрогенов на организм здоровой женщины, если они оказывают благоприятные эффекты (влияние на либидо, сексуальное влечение и т.д.)?

Будут ли эффективны при гиперандрогениях другие контрацептивы с прогестинами, например дезогестрел?

- Будут ли эффективны при гиперандрогениях другие контрацептивы с прогестинами, например дезогестрел?

Результаты, опубликованные в Кокрановском обзоре «Комбинированные оральные контрацептивы для лечения акне» (январь 2007 г.), позволяют ответить на поставленные вопросы. Итак, при лечении кожных проявлений гиперандрогенных состояний легкой и средней степени тяжести все КОК с различными прогестинами – ХМДА (в Украине препарат Белара), ЦПТА (в Украине препарат Диане-35), дроспиреноном (в Украине препараты Джаз и Ярина) – имеют сопоставимую эффективность с препаратами КОК, содержащими дезогестрел (в Украине препараты Новинет и Регулон).

Антиандрогенный эффект КОК прежде всего связан с тем, что эти препараты содержат комбинацию ЭЭ

Таблица 1. Прогестагенная активность современных гестагенов

| Прогестаген | Доза, необходимая для трансформации эндометрия, мг | Доза, необходимая для подавления овуляции, мг/сут |
|--------------------|--|---|
| 3-кето-дезогестрел | 2 | 0,06 |
| Гестоден | 3 | 0,04 |
| Левоноргестрел | 4 | 0,06 |
| Норгестимат | 7 | 0,2 |
| Диеногест | 6 | 1,00 |
| Ципротерона ацетат | 20 | 1,70 |
| Дроспиренон | 50 | 2 |



Рис 5. Количество прогестинов в составе КОК

и прогестинов. Многие врачи отождествляют антиандрогенные эффекты прогестинов и КОК. Однако это не совсем верно. Как свидетельствуют данные Кокрановского обзора, термины «антиандрогенные свойства прогестинов» и «антиандрогенные свойства КОК» отличаются по клиническому значению. Тест Хершбергера (рис. 6) характеризует андрогенную и антиандрогенную активность прогестинов, а не КОК. Обратите внимание, что этот тест относится только к эффектам прогестинов, и его данные имеют ценность лишь в том случае, если бы лечение гиперандрогенных состояний проводилось только прогестинами. КОК – это комбинированная терапия ЭЭ и прогестинами.

ЭЭ повышает уровень глобулина, связывающего половые гормоны; ЭЭ и прогестины снижают уровень фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, в результате чего снижается уровень андрогенов. Что касается остаточной андрогенной активности, то она относится только к прогестинам и в меньшей степени к КОК. Это объясняется тем, что прогестины в низких дозах в сочетании с эстрогенами не имеют данного

эффекта, а ЭЭ, обладая антагонистическими свойствами, устраняет этот эффект. Поэтому благодаря наличию ЭЭ современные КОК с дезогестрелом (Новинет, Регулон), с гестоденом (Линдинет 20 и Линдинет 30) не обладают андрогенными свойствами (рис. 7).

Принимая во внимание данные Кокрановского обзора, можно сделать вывод, что антиандрогенные эффекты не всегда могут быть определяющими в выборе контрацептивов, особенно у здоровых женщин без проявлений гиперандрогении. Поэтому для этих целей существуют и другие подходы [2, 3], например учитывающие разные индексы селективности гестодена и дезогестрела (максимальное связывание с прогестероновыми рецепторами) (рис. 8) [8]. Этот метод описан как подбор КОК с учетом конституциональных особенностей организма [2, 3].

Тем женщинам, у которых конституциональный тип формировался под влиянием андрогенов и прогестерона, подбирают КОК с дезогестрелом (Новинет или Регулон). При этом есть категория лиц, которым в первую очередь необходимо рекомендовать КОК с минимальным содержанием ЭЭ (20 мкг):

- женщины любого возраста, кто впервые начинает прием КОК;
- девушки в возрасте до 25 лет – у них только сформировались гипоталамо-гипофизарно-яичниковые связи, произошло становление менструального цикла и т. д.;
- женщины 35 лет и старше – нуждаются в минимальной гормональной нагрузке.

Таким образом, пациенткам, у которых конституциональный тип формировался преимущественно под влиянием андрогенов и прогестерона, рекомендован Новинет, а для женщин в возрасте 20-35 лет – Регулон.

Лицам, конституциональный тип которых формировался преимущественно под влиянием эстрогенов,

Таблица 2. Монофазные КОК

| Препарат | Доза ЭЭ, мг | Вид и доза прогестагена, мг |
|-------------|-------------|-----------------------------|
| Силест | 0,035 | Норгестимат 0,25 |
| Фемоден | 0,03 | Гестоден 0,075 |
| Марвелон | 0,03 | Дезогестрел 0,15 |
| Логест | 0,02 | Гестоден 0,075 |
| Линдинет 20 | 0,02 | Гестоден 0,075 |
| Новинет | 0,02 | Дезогестрел 0,15 |
| Регулон | 0,03 | Дезогестрел 0,15 |
| Линдинет 30 | 0,03 | Гестоден 0,075 |
| Ярина | 0,03 | Дроспиренон 3,0 |
| Диане-35 | 0,035 | Ципротерона ацетат 2,0 |
| Жанин | 0,03 | Диеногест 2,0 |
| Белара | 0,03 | Хлормадинона ацетат 2,0 |

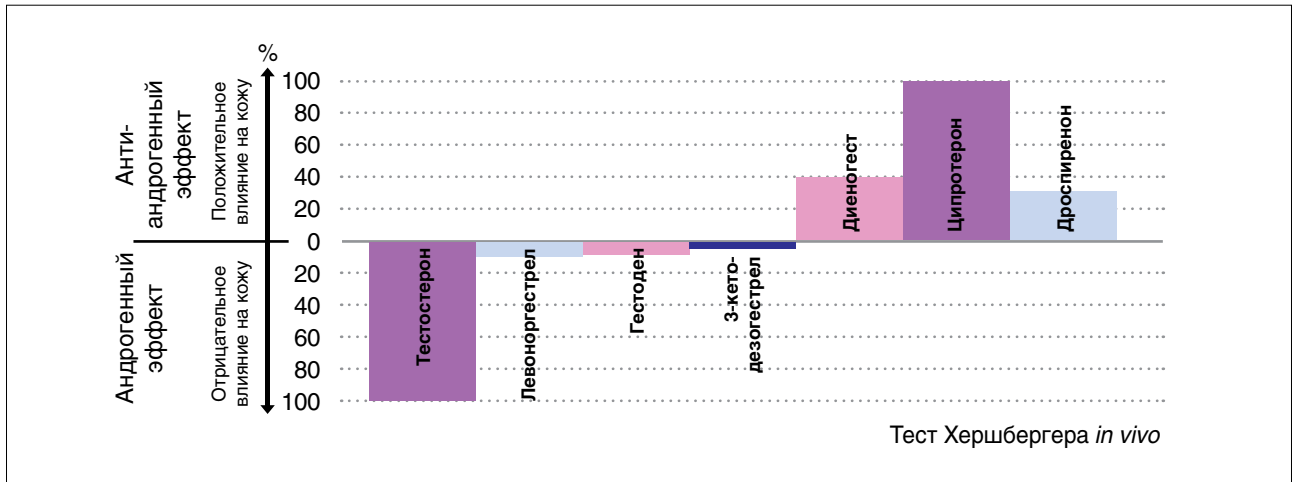


Рис 6. Выраженность антиандрогенных и андрогенных эффектов прогестинов, а не КОК

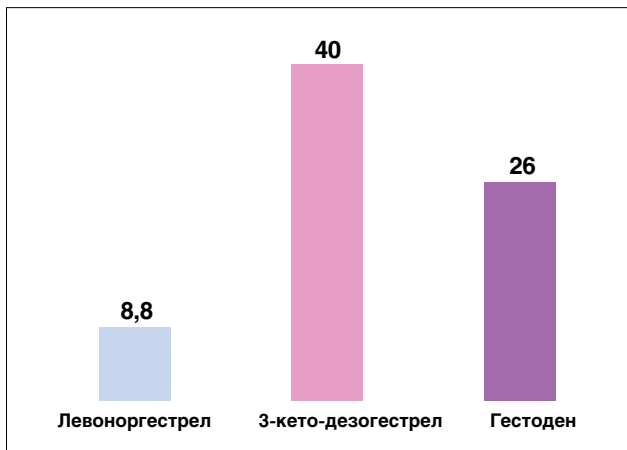


Рис 7. Индекс селективности прогестагенов (Kloosterboer H. et al, 1988)

рекомендуется применять КОК с гестоденом: в возрасте до 25 и после 35 лет – Линдинет 20, а в возрасте 25-35 лет – Линдинет 30 (рис. 8).

Подбор КОК на основе конституциональных особенностей организма, индекса селективности гестодена и дезогестрела позволяет индивидуально назначать Нови-

нет, Регулон, Линдинет 20 и Линдинет 30 здоровым женщинам, т.е. тем, кто не имеет гормональных нарушений (гиперандрогений и т.п.). В тех случаях, когда у пациентки имеются гормональные нарушения, ей также можно назначить КОК, основываясь на конституциональном подборе. Например, при проявлениях гиперандрогении рекомендуется Новинет и Регулон (в зависимости от возраста); а при дисгормональных заболеваниях молочных желез, предменструальном синдроме, эндометриозе (эстрогензависимых состояниях) – Линдинет 20 или Линдинет 30 (в зависимости от возраста).

Конституциональный подбор в данном случае имеет основное преимущество над выбором КОК по принципу «болезнь-прогестин» (например при гиперандрогениях назначают КОК, содержащие прогестины с антиандрогенным эффектом) – универсальность. Универсальность конституционального подбора заключается в том, что этот метод подходит здоровым женщинам, а также тем, у кого есть какие-либо отклонения в гормональном статусе.

Конституциональный подход в назначении препаратов Новинет, Регулон, Линдинет 20/30 позволяет оптимизировать выбор препарата для каждой женщины, а именно:

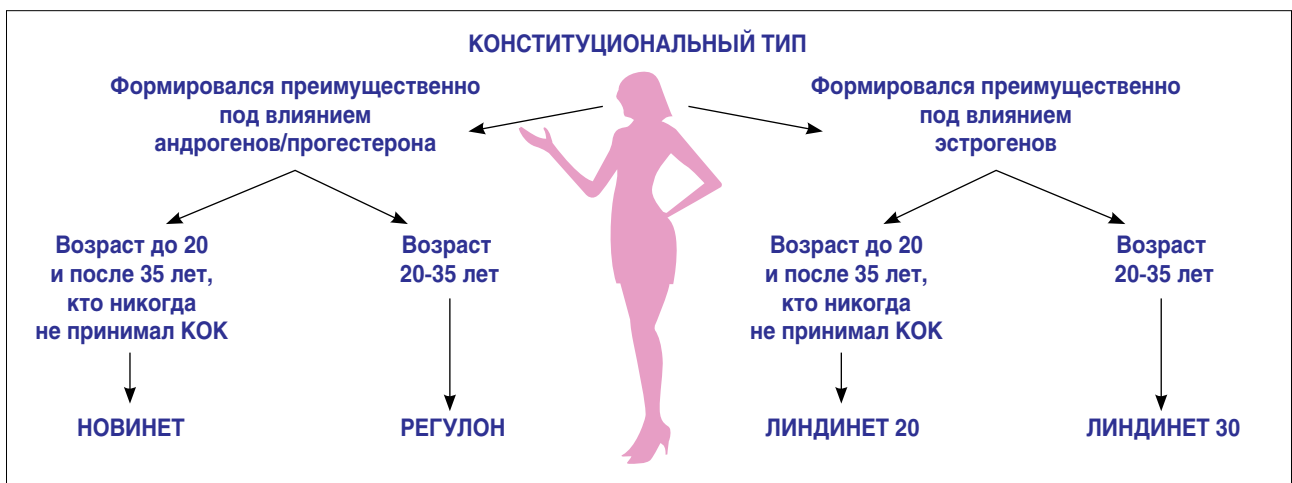


Рис 8. Алгоритм подбора КОК согласно конституциональным особенностям организма



- снизить частоту межменструальных кровянистых выделений;
- повысить приверженность женщин к данному методу;
- избежать ряда проблем, которые связаны с побочными эффектами гормональных препаратов (переносимость, межменструальные кровянистые выделения и др.).

При этом сохраняется стабильный вес, не снижаются благоприятные воздействия гормонов (андрогенов, эстрогенов, прогестерона) на организм женщины, а индивидуальный подбор согласно конституциональным типам даст возможность рекомендовать пациенткам препараты Новинет, Регулон, Линдинет 20, Линдинет 30 для длительного применения, так как они содержат минимальное количество гормонов [2, 3].

Таким образом, современные КОК – это единая гармония состава и фармакологических профилактических и лечебных эффектов. Индивидуальный подбор контрацептива заключается в выборе препарата по гормональному составу с учетом особенностей конституции женщины. Из всего сказанного выше следует, что современным стилем в гормональной контрацепции является индивидуальность или концепция «в единстве и гармонии».

Литература

1. Гуминський Ю.Й. Закономірності соматичних та соматовісцеральних пропорцій організму людини в нормі (антропометричне, ультразвукове та томографічне прижиттєве дослідження) // Автореф. дис. д.м.н. – К., 2002.
2. Жук С.И., Ночвина Е.А. Современный подход к коррекции нарушения овариально-менструального цикла // Сб. ст. компании «Гедеон Рихтер», опубликованных в журнале «Здоровье женщины». – С. 7-9.
3. Жук С.И., Захурдаева Л.Д., Пехньо Н.В. Индивидуализованный подбор комбинированных оральных контрацептивов пациенткам с учетом их конституциональных особенностей // Репродуктивное здоровье женщины. – № 5. – 2008. – С. 64-67.
4. Меживитанова Е.А. Клинические и фармакологические особенности дезогестрела // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 4.
5. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. Ч. 1. – К.: Заповіт, 2003.
6. Тихомиров А.Л. Роль оральных контрацептивов в восстановлении и сохранении репродуктивного здоровья // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26).
7. Noncontraceptive hormone use and risk of breast cancer / Yang C.P., Daling J.R., Band P.R., Gallagher R.P., White E., Weiss N.S. // Cancer Causes Control. – 1992. – V. 3 (5). – P. 475-479.
8. Stergachis A. Epidemiology of the noncontraceptive effects of oral contraceptives // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1992. – V. 167. – № 4 (Pt. 2). – P. 1165-1170.
9. Kaunitz A.M. Noncontraceptive health benefits of oral contraceptives // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2002. – V. 3 (3). – P. 277-283.

В єдності та гармонії



НОВІНЕТ
20 мг етинілестрадіолу, 150 мг дезогестрелу
Новий світ відчуттів!

Регулон
0,15 мг Дезогестрелу, 0,03 мг Етинілестрадіолу
Гормональна рівновага

Ліндинет 20
75 мг гестодену, 20 мг етинілестрадіолу
Легкість метелика!

РІХТЕР ГЕДЕОН

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 во-

просы 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 шеф-редактора: arefieva@id-zu.com. После этого 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.



Проблемы репродуктивного здоровья с позиций перинатальной психологии

З.М. Дубоссарская, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Материнство – должность пожизненная.
Клэр Лейнер

Статистические данные последних лет свидетельствуют о снижении рождаемости, ухудшении качества жизни, повышении частоты патологий в репродуктивной системе человека. В нашей стране 70% беременных имеют различные заболевания, материнская смертность в четыре раза выше, чем в США и Японии, младенческая смертность в России и Украине в два раза выше, чем в странах Европы и США. Низкий уровень репродуктивного здоровья в значительной мере обусловлен сохраняющимся высоким числом аборт. Из 10 беременностей 6 прерываются путем медицинского аборта в наиболее активном репродуктивном возрасте.

Одна из причин снижения репродуктивного здоровья – низкий культурный уровень в области семейных сексуальных отношений, игнорирование здорового образа жизни. Но главной, на наш взгляд, причиной является отсутствие культуры деторождения как таковой. Деторождение, находясь в зоне медицины, не имеет возможности развиваться как семейная культура и пока остается формой медицинских услуг. Необходимо обосновать и обеспечить гармоничную связь между семьей и системой родовспоможения, где семейные традиции и установки могут сочетаться и сотрудничать с медицинскими услугами. Учитывая, что первичная психопрофилактика включает охрану здоровья будущих поколений, гигиену брака и зачатия, охрану матери от возможных вредных влияний на плод и организацию родовспоможения, можно сделать вывод о необходимости развития современных форм психопрофилактики женщин в период беременности и рождения ребенка, повышения статуса семьи, материнства и отцовства.

Эмоциональная сфера не может формироваться в отрыве от микросоциума – семьи, в которой живет беременная, и от бытующего в ней представления о роли матери и роли отца. Возникает необходимость в формировании новой семейной культуры. В этом контексте осуществляется подбор психокоррекционных методик для беременных и рожениц, способствующих освоению материнской роли. В результате анализа современных методов психопрофилактики с их достоинствами и недостатками был сделан вывод, что к достоинствам современных методов можно отнести глубокий подход к физиологической готовности женщины к предписаниям активной работы над укрепле-

нием общефизического состояния (закаливание, растяжка мышц, релаксация и др.).

К недостаткам современных методов можно отнести игнорирование эмоциональной сферы беременной женщины, которая, как показали исследования, является определяющей в формировании общей стабильности и здоровья. В результате анализа выявилась значимость активизации творческого потенциала женщины для достижения эмоциональной гармонии и физической стабильности (использование обрядов, связанных с творчеством: вязание, вышивание, коллективное пение и изготовление художественно оформленной детской одежды и украшений, общение с природой) с целью получения дополнительных ресурсов при вынашивании ребенка и его рождении.

В ходе многолетних наблюдений был сделан вывод о необходимости внедрения в современные методы психопрофилактики будущей матери творческой компоненты, насыщенной позитивным эмоциональным опытом. Ведь важность перинатального периода развития ребенка и влияние на этот процесс состояния беременной женщины подчеркивают известные исследователи.

Современные научные данные говорят о высоком уровне психической жизни плода, его восприимчивости к окружающей среде и особенно к эмоциональным состояниям матери. Были выявлены психологические факторы, способствующие появлению эмоционального стресса при беременности (тревожность, мнительность, впечатлительность, эгоцентризм, страх боли и др.). При научном обосновании механизмов воздействия психопрофилактической подготовки к родам выделены следующие основные моменты:

1. Важность активного, сознательного участия женщины в родовом акте.
2. Создание в сознании женщины позитивной эмоциональной доминанты, важной для успешного и безболезненного течения родов.

Для успеха психопрофилактической подготовки является важным отреагирование отрицательных эмоций, особенно страха боли, боязни родов, так как страх боли резко понижает порог болевой чувствительности, повышает возбудимость нервной системы женщины. В результате возникают различные нежелательные условные рефлексы, мешающие нормальному течению родов. Страх, напряжение, боль – три явления,



вызывающие отклонения в инстинктивных процессах, обеспечивающих беременность и роды.

Интересен метод Г. Дик-Рида (1996) – метод естественного деторождения, основная идея которого заключена в том, что страх, напряженность и боль неразрывно связаны между собой. Этот порочный круг можно разорвать, если беременная в антенатальном периоде получит объяснения, в чем сущность родов. Г. Дик-Рид утверждал, что рождение ребенка должно быть радостью для женщины, а не мучением, и это может быть достигнуто путем глубокой релаксации, так как если тело полностью расслаблено, то невозможно испытать чувство страха.

В результате анализа метода подготовки к родам и психопрофилактики беременных профессора В.В. Абрамченко, в котором основной задачей являлось обучение направленности собственной нервной энергии на преодоление стрессового состояния и выполнение большого физического напряжения в родах, был сделан вывод, что в данном методе акцент делается на подготовке мышц, участвующих в родовом процессе, и на аутогенной тренировке. Это являлось, на наш взгляд, важным, но недостаточным, поскольку не учитывалось психологическое состояние женщины при беременности и родах.

Обобщение результатов ряда исследователей позволило определить направленность и координаты развития перинатальной психологии как науки, методологией которой является психопрофилактика и психокоррекция. Важным аспектом этой науки может быть исследование симбиотической связи матери и ребенка, начиная с внутриутробного периода. Отмечено, что отрицательные эмоции матери, переживающей психотравмирующие события своей жизни, начиная с эмбрионального опыта, в определенный период могут нанести травму будущему ребенку.

Особое значение для определения направленности психопрофилактики и психокоррекции имеет изучение нервно-психических, эндокринных расстройств у женщин в до- и послеродовой периоды. Изучение связанных с беременностью и родами нервно-психических расстройств у женщин имеет в отечественной медицине давние традиции. До сих пор остается неясным вопрос о частоте возникновения различных психоневротических нарушений, связанных с индуцированной беременностью и родами. По мнению ряда авторов, различные нарушения встречаются от 1-2 до 33 и даже до 80% от общего количества родов.

Период беременности и послеродовой период общепризнанно считаются временем повышенного риска развития нервно-психических нарушений. Это обусловлено измененным гормональным фоном, связанным с перестройкой организма женщины, и повышенной нервно-психической нагрузкой. Практически все авторы сходятся на том, что беременность и роды являются лишь провокационными факторами в развитии уже имеющихся скрытых или вялотекущих нервно-психических и гормональных нарушений.

Ситуация резко изменяется в тех случаях, где во до- и послеродовом периодах у больных на картину

компенсированного невроза наслаивается психотравма, воздействие которой приводит к возобновлению и дальнейшему развитию преморбидной психоневротической симптоматики. По данным разных авторов, подобные расстройства встречаются у 30-80% беременных и родильниц и в ряде случаев могут способствовать возникновению акушерских осложнений, особенно при индуцированной беременности.

Среди причин, вызывающих пограничные нервно-психические расстройства у беременных, наиболее часто отмечаются семейно-бытовые и служебно-профессиональные конфликты, неблагоприятные жилищные условия, эндокринные нарушения. Беременность как основная причина развития пограничного нервно-психического расстройства имеет место лишь у 8-11% женщин. В настоящее время общепринято мнение о том, что нервно-психические расстройства, наблюдающиеся во время беременности, пагубно влияют на ее течение и исход. В связи с этим весьма актуален вопрос об оптимальных вариантах коррекции подобных расстройств и путях их профилактики. Поскольку ни одно из психотропных средств при беременности не является полностью безвредным, мы, как и другие авторы, считаем психотерапию, психокоррекцию и психопрофилактику наиболее приемлемым вариантом лечения пограничных нервно-психических расстройств у пациенток с невынашиванием беременности. Психологический стресс в перинатальном периоде несет в себе целый комплекс проблем, требующих серьезного внимания к психологической сфере беременной во избежание акушерских и других осложнений.

Одной из наиболее важных фаз становления материнства является беременность, которая рассматривается как критический период жизни женщины, – могут всплывать неизжитые детские психологические проблемы, проблемы взаимоотношений со своей матерью, семейные конфликты. В это время часто происходят личностные изменения: нарастает тревожность, увеличивается зависимость, повышается внушаемость, появляется «детскость» поведения, беспомощность. Врачи называют это состояние «энцефалопатией беременности», однако в большей степени – это все-таки изменения на психологическом и физиологическом уровнях, а не на органическом. Для большинства женщин исход беременности и родов – громадный сдвиг к зрелости, взрослению и самоуважению.

Большого внимания заслуживают исследования по изучению особенностей влияния психического состояния женщины на развитие ребенка. Было выявлено, что для него более опасны стрессы и депрессивные эпизоды во II и III триместрах беременности, которые могут привести не только к послеродовой депрессии у матери, но и к психическим нарушениям у ребенка, даже к психологическим проблемам в подростковом возрасте. Установлено, что успешная адаптация к беременности коррелирует с успешной адаптацией к материнству. Это и удовлетворенность своей ролью, и материнская компетентность, и отсутствие проблем во взаимоотношениях с ребенком, и его успешное развитие. Рассматривается связь психологического



состояния женщины в период беременности с успешным вынашиванием ребенка, течением беременности и родов, особенностями послеродового периода. На протяжении беременности изменяется отношение женщины к будущему ребенку. На каждом этапе природы делает все, чтобы включить ее в материнство. В перинатальной психологии выделяют три основных этапа: до начала шевеления ребенка, появление ощущений шевеления, период (ближе к родам) так называемой пигмалионизации ребенка.

На сегодняшний день описаны **шесть стилей переживания беременности**.

Адекватный стиль. Беременность протекает без сильных, длительных и отрицательных эмоций. В I триместре возможно снижение настроения без депрессивных эпизодов; во II – благополучное эмоциональное состояние; в III – повышение тревожности со снижением к последним неделям беременности. Активность женщины направлена на подготовку к послеродовому периоду. При адекватном стиле первое шевеление ребенка беременные ощущают в 16-20 нед, относятся к нему положительно, оно приятно по соматическому ощущению; шевеления четко дифференцируют от других соматических ощущений.

Тревожный стиль. Состояние женщины тревожное, со страхом и беспокойством, («живот слишком большого или слишком маленького размера»), соматический компонент сильно выражен по типу болезненного состояния. В I триместре отмечается тревожное или депрессивное состояние; во II – повторяются тревожные или депрессивные эпизоды, подавленность, уныние, слезы; в III – это состояние усиливается. Активность связана со страхом за исход беременности, родов и послеродовой период. Первое шевеление ощущается рано, сопровождается длительными сомнениями. Женщина все время к ним прислушивается, переживает с тревогой или испугом как частые шевеления, так и длительное их отсутствие. При этом возможны разные болезненные ощущения, которые в дальнейшем сопровождаются тревогой по поводу своего здоровья и здоровья ребенка. Такие беременные часто посещают врачей, ходят на множество (нередко ненужных) обследований, активно отслеживают дополнительные сведения, изучают литературу, ищут ответы на свои вопросы в интернете.

Эйфорический стиль. Этому стилю характерно не критичное отношение к возможным проблемам беременности и материнства. Женщина выстраивает нереальные фантазии по поводу беременности и течения родов, не видит реалий послеродового периода. Она неадекватно оценивает все происходящее. Дифференцированное отношение к характеру шевеления ребенка отсутствует, она не может его охарактеризовать. Возможны осложнения к концу беременности и при родах, неблагополучие в послеродовом периоде. Если до родов не проводится психокоррекция, то в послеродовом периоде очень часто возникают проблемы в отношении матери к младенцу.

Игнорирующий стиль. Женщина слишком поздно осознает себя беременной. Изменение состояния ин-

терпретируется как отравление, грипп, нарушение менструального цикла, сопровождается чувством досады или неприятного удивления. Живот слишком маленький, соматический компонент либо не выражен вообще, либо состояние даже лучше, чем до беременности. Первое шевеление ребенка ощущается очень поздно, последующие – носят характер физиологических переживаний, а к концу беременности доставляют физическое неудобство. Динамика эмоционального состояния по триместрам либо не наблюдается, либо отмечается повышение активности и общего эмоционального тонуса к III триместру, но оно не связано с подготовкой к родам и встрече с ребенком.

Амбивалентный стиль. Общая симптоматика беременности сходна с тревожным стилем. Характерны резкие смены настроения (сегодня беременность желанна, завтра – нет), противоположные по физическим и эмоциональным ощущениям переживания шевеления ребенка, часто возникают болевые ощущения. Отрицательные эмоции интерпретируются женщинами как страх за ребенка, за исход беременности и родов. Возможны депрессивные эпизоды. Будущие матери склонны искать причины своего неблагополучия во внешних обстоятельствах – винят, к примеру, во всех бедах родственников, соседей и др. При психологической коррекции необходимо настраивание женщины на прекрасное чувство беременности.

Отвергающий стиль. Идентификация беременности сопровождается отрицательными эмоциями, вся симптоматика выражена резко негативно физически и эмоционально. Беременность переживается как наказание, помеха; шевеление ребенка – физиологически неприятно, сопровождается неудобством и брезгливостью. К концу беременности возможны всплески депрессивного и аффективного состояний.

Разумеется, в каждом конкретном случае наблюдаются индивидуальные особенности протекания беременности. Интересно проследить связь разных стилей протекания беременности с формированием отношения к ребенку, с его ценностью для будущей матери. Так, адекватный стиль переживания беременности соотносится с адекватной ценностью ребенка; тревожный и амбивалентный – с повышенной или пониженной; игнорирующий и отвергающий – с низкой ценностью и заменой на другие приоритеты. Очень сложен для психологической коррекции эйфорический стиль, при котором ценность ребенка неадекватна, хотя внешне это не выражено. Приподнятое настроение и не критичное отношение к изменениям в жизни – следствие личностной незрелости и неготовности к принятию материнской роли. Женщина не осознает, что уже не может снять с себя ответственность за малыша. Любое нарушение идеального течения беременности и родов ведет к резкой смене настроения.

Немаловажную роль в становлении материнства играет **материнская идентичность**. Зрелая материнская идентичность – это особая позиция по отношению к себе и своему ребенку, которая имеет следующие аспекты.



- Когнитивный (познавательный) – мать обладает необходимыми знаниями о ребенке, причем это не только внешние знания, но и интуитивные (умение определять потребности ребенка, понимать идущие от него сигналы еще на пренатальной стадии).
- Эмоционально-смысловой – мать всецело принимает ребенка как самостоятельную ценность, он не становится для нее средством самореализации или удержания партнера.
- Поведенческий – мать компетентно взаимодействует с ребенком, адекватно его потребностям; способна к ответственному выбору.

В связи с этими особенностями совершенно очевидна необходимость в медико-психологическом сопровождении беременности и подготовки к родам, которая должна охватывать все этапы материнства: беременность, роды, грудное вскармливание, взаимодействие с новорожденным и другие аспекты. Однако пока еще не найдены диагностические критерии перехода стресс-синдрома из звена адаптации в звено патогенеза различных заболеваний. Одной из проблем является изучение механизмов адаптации и создание условий в системе мать-дитя-отец для предотвращения возникновения стресс-факторов, для развития в этой системе навыков адекватного реагирования на любые отношения к родовому акту и умения управлять своими эмоциональными состояниями. В результате проведенного исследования по изучению негативного психоэмоционального состояния женщин в период беременности и после родов были выявлены взаимосвязи между показателями эндокринного гомеостаза, риском возникновения депрессивного состояния в послеродовой период и акцентуацией характера, внутренними конфликтами и уровнем тревожности.

Новые данные о развитии ребенка, полученные с помощью современных методов исследования, иное осмысление фактов, получаемых психоаналитиками, психологами, психотерапевтами с позиции развивающейся перинатальной психологии, плавно ввели нас в новую парадигму в акушерстве и эмбриологии. В соответствии с ней развитие идет от сложного к еще более сложному. Уже первичная клетка (зигота) является изначально сложной структурой благодаря генетической информации, которая включает в себя сведения о морфологическом строении организма и функциональных процессах, обеспечивающих закладку и развитие клеток, органов и организма в целом в соответствии с планом последовательного его построения, а также данные о психологических особенностях родителей и прародителей. Пуповина не является единственным путем взаимосвязи между матерью и ребенком. Жизненно необходимые вещества доставляются ребенку не только кровью через маточно-плацентарный обменный бассейн, но и через околоплодные оболочки и воды. Эти же пути служат для элиминации продуктов обмена. В процессе развития, задолго до рождения, практически все органы и системы ребенка уже начинают функционировать. Это касается и органов чувств,

и центральной нервной системы. Мозг неродившегося ребенка не только развивается, но и функционирует, реагирует и обеспечивает его связь с внутренним и внешним миром, а также его психологические, эмоциональные реакции.

К настоящему времени получено достаточно данных, подтверждающих реальность психоэмоционального взаимодействия матери и ее неродившегося ребенка (Chamberlain, 1992; Janus, 1996; Emerson, 1996 и др.). Оказалось, что в процессе этого взаимодействия идет формирование физического и психического здоровья младенца. Ребенок с момента зачатия начинает накапливать свой собственный опыт, цепко схватывая вместе с матерью наиболее яркие моменты в жизни и удерживая их в своей памяти. В дальнейшем эти образы отражаются в мышлении, эмоциональных проявлениях и стиле поведения ребенка и взрослого человека.

Профессионалы обнаружили, что многие психологические проблемы человека берут свое начало с периода беременности, родов и раннего послеродового периода. Полагают, что это является результатом индивидуальных психологических реакций матери, ее образа мышления и поведения. Это, в свою очередь, является отражением психологических, культурных особенностей ближайшего окружения, а также социально-экономического и политического состояния общества в целом. Не последнюю роль в этом играет существующая философия и технология родовспоможения. Появились доказательства, что каждое из этих обстоятельств, а скорее их совокупность, может обуславливать возникновение у неродившегося малыша (принейта) перинатальных психических травм. Последние проявляются у ребенка и взрослого в виде психических проблем, таких как страхи и фобии, неврозы, психопатические черты и зависимости (наркотики, алкоголь, курение), повышенная агрессия и насилие, сексуальные особенности, психосоматические расстройства. Эти травмы становятся причиной психологического дискомфорта, мешающего личности находиться в гармонии с самим собой, окружающими людьми и природой, от чего страдает личность, семья и общество в целом.

Эмоциональное восприятие, пренатальная память возникают с началом пренатального периода. Полагают, что эмоционально-психологическое взаимодействие между матерью и неродившимся ребенком осуществляется с помощью нейропептидов и других биологически-активных веществ, доставляемых к ребенку кровью через сосуды пуповины.

Однако объяснение многочисленных проявлений, в том числе извлеченных из памяти событий и картин, хронологически связанных у личности с периодом беременности и родов, вступило в серьезное противоречие с общепризнанной концепцией передачи информации от матери ребенку. Так, в экспериментах показано, что некоторые биологически активные вещества, например адреналин, связанный с эмоцией страха и тревоги, из-за своего высокого молекулярного веса (в обычных концентрациях) не может преодолеть



плацентарный барьер и переместиться из крови матери в кровь ребенка (Naumenko E.V., Dygalo N.N., 1984; Gu W., Jones C.T., 1986).

Клинические данные также не дают прямых и убедительных доказательств, что информация от матери поступает только с кровью через пуповину или с околоплодными водами через оболочки и плаценту. Так, в одном из исследований авторы обнаружили изменение сердечной деятельности принейта в ответ на различные стимулы, вызывавшие у женщины изменение ее эмоционального состояния. Например, это происходило при упоминании женщиной члена семьи, вызывающего у нее неприятные эмоции и раздражение; когда женщина впервые слышала звук сердцебиения ее малыша, а также при прослушивании ею детских песенок. Изменение сердцебиения происходило практически мгновенно. Как объяснить эти мгновенные реакции?

А как объяснить множество ощущений, картин, привычек, которые на первый взгляд кажутся плодом фантазии рассказчика, тогда как между ними и событиями, происходившими в пренатальном периоде, имеются четкие хронологические совпадения?

Эти противоречия определили актуальность узловых вопросов перинатальной психологии и медицины. По каким путям информация от матери попадает к неродившемуся ребенку и обратно? Какие механизмы обеспечивают этот процесс? Какие механизмы лежат в основе памяти принейта? Исследователи предприняли попытку рассмотреть взаимодействие матери и ребенка с позиции квантовой физики, корпускулярно-волновой теории. Это в определенной мере приблизило нас к пониманию не только сложных процессов обмена информацией между структурными составляющими организмов матери и ребенка, но и их эмоционально-психологического взаимодействия. Появилась возможность объяснить мгновенные реакции ребенка на изменение эмоций матери, восприятие и включение в его память образной, семантической информации, гормональных стимулов.

Развитие квантовой эмбриологии дает мощное обоснование необходимости создания вокруг беременной зоны комфорта семьи, системы пренатального образования и воспитания во имя получения поколения с лучшими качествами.

Психологическая коррекция, семейные роды – реальный способ оказания психопрофилактической помощи. Это комплекс клинично-психолого-педагогических воздействий, направленных на оптимизацию личностных свойств. В результате наблюдений в течение ряда лет можно сделать вывод, что личность, склонная к творчеству, импровизации, свободным ассоциациям, гармоничному самовыражению, всегда более эффективна, адаптивна, психологически и эмоционально здорова, если беременность наступила в семье как планируемое событие у пациентки с нормальными параметрами эндокринной функции. Поэтому при формировании психокоррекционных программ для женщин, ожидающих ребенка, специалисты делают упор на методики, развивающие творчество и креативность. Для этого используют арт-терапевтические модели,

направленные на развитие самовыражения и самопознания женщины (и ее мужа), развитие способностей к конструктивным действиям и адекватным эмоциональным реакциям в стрессовой ситуации. Выявлено, что применение техник спонтанного и централизованного рисунка способствует объективизации значимых проблем беременных женщин и помогает отреагировать на психотравмирующие переживания через активизацию творческого потенциала, позволяет развить позитивную установку на успешные роды. Применение техники постановки родового голоса и обучение пению родовой песни позволяют снизить болевой синдром в родах, сформировать позитивные эмоциональные взаимоотношения с ребенком. Применение дыхательных упражнений (телесно-ориентированный подход) дают возможность снизить психоэмоциональное напряжение, добиться глубокой релаксации, что благоприятно влияет на процесс родов.

Анализ эффективности методов коррекции эмоционального состояния беременных при семейных родах показал, что средний уровень тревожности изменяется от высокого до начала тренинга с мужем в женской консультации к умеренному и низкому после тренинга. При этом самооценка физического состояния возрастает в 1,5-2 раза. В случае обучения родовому поведению женщина ориентируется на эффективную модель, отсекая социокультурную модель родов – страданий, и формирует стабильный образ «я мать» (я рожая дитя). Репетиции родового поведения помогают закреплению-кодированию памяти, формируют стойкое самообладание, адаптивное поведение, тормозят дезадаптивное поведение. Это достигается с помощью тренингов. Для обучения родовому поведению разработаны авторские методики согласно модулям безопасного материнства (ВОЗ, 2002) и проекта United States Agency for International Development (USAID, США), совместно с МЗ Украины.

Управляемое дыхание объединяет элементы физиопрофилактики (обучение режимам дыхания) и элементы телесно-ориентированной терапии, в которой не разделяется психическое и соматическое начало в человеке. Для беременных разработан специальный комплекс дыхательных упражнений, способствующих формированию способности управляемого дыхания.

Нами выявлено, что в течение беременности меняется сценарий адаптивного поведения, и если процесс адаптации идет успешно, то женщина планомерно продвигается к реализации новой роли (матери), которая становится возможной после родов. Однако в каждом триместре беременности женщины встречаются определенные трудности, которые можно классифицировать следующим образом:

- семейные конфликты ~ 30% (средняя величина по трем триместрам);
- физиологические проблемы ~ 20%;
- тревожность, страх перед родами ~ 20%;
- материальные проблемы ~ 10%;
- неполная семья ~ 10%;
- неуверенность в своих силах ~ 10%.



Причины эмоциональных проблем еще более усугубляются при бесплодии, невынашивании беременности, потенцируются семейными конфликтами (отсутствием взаимопонимания), повышенной тревожностью (чаще всего связанной с неосведомленностью о прогрессивных формах родовспоможения) и другими проблемами (вследствие неправильного образа жизни, хронических заболеваний).

В этой связи исследователи исходят из того, что невозможно провести грань между так называемым «соматическим» и «психическим» феноменом. Соматика и психика представляют собой единую энергоинформационную систему с обоюдным влиянием и взаимозависимостью в особом социокультурном окружении. Принимается положение о непрерывности человеческой жизни, где каждая стадия развития является важной; где все стадии взаимозависимы и неотделимы от целого, представленного неразделимым организмом со всеми функциями и уровнями: биологическим, психологическим, социальным; где физиологические, биохимические, эндокринные и психологические процессы составляют единое целое, которое не может быть разделено.

Признается, что человеческое развитие начинается с принятия решения сделать рождение началом новой жизни. Констатируется, что улучшение качества новой жизни зависит от качества проявляемой заботы и внимания до, во время и после рождения ребенка со стороны как матери, так и отца, семьи, окружающей социальной среды, общественных организаций. Отмечается, что пренатальная стадия жизни является первой экологической позицией человеческого существования, где мать с ее биологическим и психологическим окружением находится в плодотворном диалоге с ребенком. Утверждается, что необходимо уважать материнские обстоятельства и убеждения, так как качество и ценность ее жизни важны, поскольку отражаются на ребенке. Доказано, что состояние хронического психоэмоционального стресса матери и отца негативным образом сказывается на репродуктивной функции и развитии следующего поколения людей.

Перинатальная психология как самостоятельная область науки и практики начала формироваться в последней четверти XX века, а в России и Украине — практически в последнее десятилетие.

Перинатальная психология — отрасль психологической науки, которая занимается изучением развития ребенка и его взаимосвязей с родителями, в первую очередь с матерью, в период от подготовки родителей к зачатию до завершения основных возрастных стадий сепарации ребенка от матери; в широком смысле — период от зачатия до трехлетнего возраста ребенка, а в узком понимании — период от зачатия до конца первого года жизни малыша.

Сегодня перинатальная психология соприкасается с такими медицинскими и биологическими дисциплинами, как генетика, эмбриология, перинатология, акушерство, нейроэндокринология, неврология, сексология и сексопатология, психиатрия, психоанализ, психотерапия, а также подготовка к родам и дородовая педагогика, философия, религия, этика и др. Про-

исходит взаимопроникновение идей, методов исследования и плодотворное сотрудничество между этими областями знаний.

Чтобы предложенное определение перинатальной психологии окончательно стало понятно и более четко обозначились ее дисциплинарные границы, разберемся, с чем связано ее возникновение. Сравнительно недавно бытовало мнение о том, что новорожденный ребенок не обладает чувствительностью и памятью. Однако с развитием диагностических технологий, позволивших заглянуть в полость матки, обнаружилось, что находящийся там плод живет своей вполне активной жизнью, способен воспринимать воздействие разных раздражителей и реагировать на них. Сенсорные системы плода развиваются неравномерно, однако по мере его формирования и созревания начинают функционировать с различной интенсивностью и в различном объеме, влияя на работу других систем. Так, кожная чувствительность обнаруживается уже с 7 нед от момента зачатия, функция вестибулярного аппарата — с 12, вкусовых сосочков — с 14, органов зрения и слуха — с 16-18 нед. Исследования показали, что музыкальное воздействие на орган слуха неродившегося малыша вызывает изменение его сердцебиения. Начиная с 22 нед беременности отмечаются адекватные двигательные и эмоционально-выразительные реакции ребенка на положительные и отрицательные стимулы во вкусовой, тактильной и слуховой чувствительности, а с 26-28 нед — мимическое выражение таких фундаментальных эмоций, как радость, удивление, страх, гнев (по данным внутриутробных кино- и фотосъемок и у преждевременно рожденных детей). Обнаружилось, что структура мозга младенца в 24-28 нед с момента зачатия соответствует его структуре у доношенного ребенка и взрослого человека.

Развитие различных структур головного мозга происходит в строго детерминированной генетической последовательности. При этом отмечаются периоды повышенной уязвимости к внешним повреждающим воздействиям, что характеризуется высоким темпом размножения органоспецифических нейробластов. В англоязычной литературе эти периоды получили название *spurt* (спурты). Можно выделить спурты созревания какой-либо функции головного мозга. Выявление характера спуртов в различные сроки беременности уточняет содержание критических периодов внутриутробного развития.

Испытываемые матерью эмоции влияют на плод, так как плацентарный барьер пропускает выделяемые при этом эндорфины и катехоламины. Поэтому состояние беременной в критические периоды может существенно влиять на особенности формирующихся психических функций будущего ребенка, а значит, и определять во многом его жизненный сценарий.

Задачами врача являются выявление, профилактика и лечение нарушений физического и психического здоровья ребенка и репродуктивного здоровья родителей; создание условий для оптимизации физического и психического здоровья детей и репродуктивного здоровья населения; медицинское просвещение,



медицинское сопровождение и медицинская помощь семье в период планирования, ожидания и раннего развития ребенка.

Методы работы с семьями и детьми ориентированы на выявление, профилактику и лечение нарушений или снижение риска развития проблем в физическом и психическом здоровье ребенка и репродуктивной сфере родителей.

Генетические исследования позволили предположить, что информация, заложенная в генах, включает память не только о структуре тела человека, но и о психологической структуре предшествующих поколений.

По Т. Vernu, существуют три пути взаимодействия матери и ребенка: гуморальный, поведенческий и психологический. Наиболее ярким по своим проявлениям является поведенческий путь. Ребенок чутко улавливает поведение матери и своими движениями – легкими касаниями или пинком – дает ей знать, приятно ему это поведение или нет. Датский врач Франц Вельдман разработал «метод гаптономии», который используется в практике пренатального обучения для налаживания взаимодействия матери и ребенка. Он заключается в тактильной и аудиальной стимуляции плода матерью (ритмическое похлопывание в определенной части живота, пропевание музыкальной фразы). Делать это нужно регулярно, в одно и то же время суток. Через несколько недель такого обучения ребенок начинает отвечать матери движением, непосредственно направленным в ее руку. Матери, которым хватило чуткости, чтобы освоить этот метод, используют его для успокоения ребенка. Имеются данные об использовании гаптономии для коррекции неправильного предлежания плода.

Наименее исследованным является психологический (телепатический) путь взаимодействия. Однако установлено, что плод чутко реагирует на мысли матери, и даже обстановка зачатия оказывает влияние на становление психических функций и развитие личности будущего ребенка.

Основатель теории транзакционного анализа Э. Берн считал, что ситуация зачатия человека может сильно влиять на его судьбу. В зависимости от того, как планировалось зачатие – хладнокровно и педантично, темпераментно, с разговорами и обсуждениями или при молчаливом страстном согласии, а сама ситуация была результатом случайности, страсти, любви, насилия, обмана, хитрости или равнодушия – формируется «зачаточная установка». Она отражается в жизненном сценарии будущего ребенка, так как отношение родителей к интимной жизни сказывается на их отношении к ребенку.

В своих исследованиях американский врач и психолог чешского происхождения, один из основателей трансперсональной психологии, С. Гроф на основании экспериментов и наблюдений пришел к выводу о том, что «осевшие матрицы могут не соответствовать приобретенной в процессе жизни философии, и это погружает человека в состояние неосознанного внутреннего конфликта, выражающегося недовольством собой, окружающими, неустойчивым настроением со

склонностью к депрессивным реакциям, гормональным нарушениям».

Матрицы – это стойкие функциональные структуры («клише»), которые являются базовыми для многих, если не для всех, психических и физических реакций в течение всей последующей жизни человека. С. Гроф выделил четыре базовые перинатальные матрицы. Они глубоко соотносятся с клиническими стадиями биологического рождения. Первая формируется в конце беременности и захватывает латентную фазу первого периода родов, т.е. до 4 см открытия маточного зева. Вторая приходится на активную фазу до начала второго периода родов, третья – на второй период родов при прохождении плода по родовым путям и четвертая – на момент рождения ребенка и первые минуты его жизни.

При нормально протекающей беременности и правильном поведении матери *первая базовая перинатальная матрица* (БПМ-1) отражает биологическое единство плода и матери и проявляется отсутствием границ сознания. Она ассоциируется с «океаническим блаженством», связанным с «природой-матерью», дающей пищу и безопасность. При различных осложнениях в течение беременности (дистресс-синдром плода, эмоциональные проблемы у матери во время беременности, гормональные нарушения, поздние гестозы) формируются воспоминания о «плохом лоне». В первые месяцы и годы жизни такой опыт может проявиться в тревоге, ощущении неосознанной опасности. В зрелом возрасте у людей с неблагоприятной первой матрицей могут наблюдаться неприятные телесные ощущения (дрожь и спазмы), ощущение подавленности, паранойяльное мышление, ипохондрия.

Вторая матрица (БПМ-2) формируется в течение относительно короткого периода времени (4-5 ч) при усилении схваток. После периода «блаженства» и безопасности плод начинает испытывать сильные внешние давление и агрессию, которые он не может ассимилировать в своем ментальном опыте. При полном разрывании этой стадии плод периодически сжимается маточными схватками, но шейка матки еще закрыта, «выхода нет». С. Гроф считает, что ребенок испытывает при этом неодолимое чувство возрастающей тревоги, связанной с надвигающейся смертельной опасностью, усугубляющейся тем, что определить источник опасности невозможно. В последующей жизни человека активация этой матрицы может приводить к клаустрофобиям, ощущению безвыходности жизненных ситуаций, которой не видится конца, чувствам вины и неполноценности, бессмысленности и абсурдности человеческого существования, неприятным телесным проявлениям (ощущению гнета и давления, сердечной недостаточности, жару и ознобу, затрудненному дыханию).

Третья перинатальная матрица (БПМ-3) отражает вторую клиническую стадию биологических родов. На этой стадии сокращения матки продолжаются, но, в отличие от предыдущей стадии, шейка матки уже открыта. Это позволяет плоду постоянно продвигаться по родовому каналу, что сопровождается сильнейшими



механическими сдавливаниями, удушьем, часто непосредственным контактом с такими биологическими материалами, как кровь, моча, слизь, кал. Все это происходит в контексте отчаянной борьбы за выживание. Однако ситуация при этом не кажется безнадежной, а сам ее участник отнюдь не беспомощен. Он принимает активное участие в происходящем, чувствует, что страдание имеет определенную направленность и цель. Фиксация на третьей матрице приводит к проявлению агрессивности, амбициозности во взрослой жизни.

Четвертая перинатальная матрица (БПМ-4) связана с заключительной стадией родов, с непосредственным рождением ребенка. С. Гроф считает, что акт рождения — это освобождение и в то же время безвозвратный отказ от прошлого. Поэтому на пороге освобождения ребенок ощущает приближение катастрофы огромного размаха. Мучительный процесс борьбы за рождение достигает своей кульминации, за пиком боли и напряжения следует внезапное облегчение и релаксация. Однако радость освобождения сочетается с тревогой — после внутриутробной темноты ребенок впервые сталкивается с ярким светом. Происходящее отсечение пуповины прекращает телесную связь с матерью, и ребенок становится анатомически независимым. Полученные в процессе родов физическая и психическая травмы, связанные с угрозой жизни, с резким изменением условий существования, во многом определяют дальнейшее развитие ребенка. Вместе с тем французский акушер-гинеколог М. Оден и французский врач-гуманист Ф. Лебойе считают, что существующая практика «мягких родов» позволяет свести к минимуму родовую травму и ее последствия.

Особой и мало изученной проблемой является формирование сексуальной ориентации людей, которая может быть нарушена чрезмерными амбициозными желаниями родителей получить ребенка определенного пола. Согласно данным литературы, если пол неродившегося ребенка не соответствует острым желаниям матери, то у него в дальнейшей жизни обнаруживается поведение, более характерное для человека противоположного пола. Естественно, что воздействие материнских установок относительно предпочтения по полу приобретает свою силу после рождения ребенка, так как мать является ранней средой его развития.

Необходимо сказать, что первоочередными стратегическими задачами развития перинатальной психологии в начале третьего тысячелетия является выработка единого концептуального и критериального аппарата, позволяющего достичь взаимопонимания и разработать единую стратегию взаимодействия в достижении общей цели обеспечения репродуктивного здоровья населения и оптимизации физического и психического развития ребенка.

Психологическая поддержка родителей в особых случаях

Реакция родителей на рождение ребенка с серьезным заболеванием или врожденным дефектом включает горе, шок, панику, отрицание, вину и гнев, принятие и преодоление, опасения, связанные с уходом за больным или неполно-

ценным ребенком, эмоциональное и физическое отстранение от него («предчувствие скорби») даже раньше, чем врачи потеряют надежду на то, что ребенок выживет. Более отдаленные последствия включают напряжение, нарушения памяти, расстройство аппетита, нарушение сна, неспособность сконцентрироваться.

Помощь родителям ребенка, родившегося с серьезным заболеванием или врожденным дефектом, заключается в следующем. Разрешите родителям контактировать с ребенком и поощряйте такое общение, будьте готовы отвечать на вопросы родителей, будьте готовы повторять информацию или неоднократно отвечать на одни и те же вопросы, будьте готовы к вспышкам гнева и отчаяния, направленным на медицинских работников, дайте родителям фотографию больного ребенка.

Реакция родителей на смерть ребенка. Родители надеются, что у них будет здоровый малыш. Однако если эти надежды не сбываются, они могут испытать состояние шока, чувствовать утрату, перестать доверять медицине, почувствовать сомнения в своей способности иметь здорового ребенка. Разные стадии горя, сильное желание получить ответы или объяснения причины смерти, зрительные или слуховые галлюцинации (например плач умершего ребенка), негативные чувства по отношению к другим детям, отчаяние и удивление при появлении лактации, чувство неполноценности в материнстве, проблемы в отношениях между партнерами (например в сексуальных отношениях или в общении).

Помощь родителям, потерявшим ребенка. Дайте родителям поддержать ребенка, отсоединенного от оборудования системы жизнеобеспечения, предложите им сохранить некоторые вещи, которые будут напоминать им о ребенке, составьте список специальных учреждений, в которые вы можете направить семью, обеспечьте матери полноценный послеродовой уход. Проинформируйте остальной персонал, обеспечивающий уход за женщиной, произведите вскрытие и сообщите результаты родителям, вовлеките их в организацию похорон и оказывайте им поддержку. Не поощряйте новую беременность до тех пор, пока не пройдет достаточно времени, чтобы родители могли оплакать утрату ребенка. При отсутствии медицинских противопоказаний выпишите мать из стационара. Если это невозможно, позвольте родственникам оставаться в палате в течение первой ночи, обеспечьте соответствующую консультационную поддержку на протяжении пребывания матери в стационаре.

Регистрация смерти и организация похорон. Чтобы предоставить семье качественную помощь, важно чтобы вы располагали точными сведениями относительно данной процедуры. Необходимой частью такого содействия может быть финансовая помощь, подготовьте материалы с описанием процесса регистрации смерти и порядка проведения похорон.

Психологическая помощь и поддержка. Обеспечьте необходимое содействие во время пребывания матери в стационаре, передайте важную информацию в женскую консультацию, организуйте предоставление качественных консультационных услуг, привлечите к участию профессионального психолога.



Предупреждение жалоб и гражданских исков. 10 об-стоятельств, которых следует избегать.

Никогда:

- Не обвиняйте женщину или семью.
- Не пытайтесь доказать свою невиновность.
- Не старайтесь уклоняться от вопросов.
- Не давайте информацию, в которой вы не уверены.
- Не лгите женщине или семье.
- Не откладывайте помощь, которую вы можете предо-ставить безотлагательно.
- Не направляйте за ответами к кому-либо еще.
- Не избегайте родственников матери.
- Не предоставляйте несоответствующую или противо-речивую информацию.
- Не отказывайте женщине или семье в их просьбах.

Литература

1. Батуев А.С., Соколова Л.В. Учение о доминан-те как теоретическая основа формирования системы «мать-дитя» // Вестник СПб университета. – СПб: Изд-во СПб ГУ, 1994. – Вып. 2. – С. 85-102.
2. Берадзе Т.И. Депрессия во время и после беремен-ности // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 1 (14). – С. 63-67.
3. Винникотт Д.В. Маленькие дети и их матери. – М.: Класс, 1998. – 80 с.
4. Гроф С. За пределами мозга. – М.: Изд-во Транс-персонального института, 1993. – 504 с.
5. Дин-Рид Г. Роды без страха. – М.: Столица-Принт, 2005. – 304 с.
6. Добряков И.В. Психотерапия и перинатальная психология // Сборник материалов конференции по перинатальной психологии. – СПб, 1999. – С. 18-37.
7. Крейг Г. Психология развития: 7-е международное издание. – СПб: Питер, 2000. – 992 с.
8. Лебойе Ф. За рождение без насилия: Пер. с фр. – М.: Репринт, 1988. – 32 с.
9. Мурашко О.О. Перинатальная психология // Репродук-тивное здоровье женщины. – 2004. – № 1 (17). – С. 27-30.
10. Оден М. Возрожденные роды. – ДООО СКЦ «Аист», 2005. – 132 с.
11. Тайсон Ф., Тайсон Р. Психологические теории раз-вития. – Екатеринбург: Деловая книга, 1998. – 169 с.
12. Филиппова Г.Г. Перинатальная психология и психология развития – новая область исследования в психологии // Журнал практического психолога. – 2003. – № 4-5. – С. 3-22.
13. Филиппова Г.Г. Психология материнства. – М.: Изд-во Института психотерапии, 2002. – 238 с.
14. Фрейд З. Психология бессознательного. – М.: Просвещение, 1989. – 265 с.
15. Цареградская Ж.В. Ребенок от зачатия до года. – М.: АСТ, Астрель, 2005. – 288 с.
16. Чайка В.К., Бабич Т.Ю. Рожаем вместе. Семей-ные роды: «за» и «против». – Донецк: ЧП «Лавис», 2006. – 208 с.
17. Чемберлен Д. Разум вашего новорожденного ре-бенка. – М.: Класс, 2004. – 224 с.



Перечень вопросов

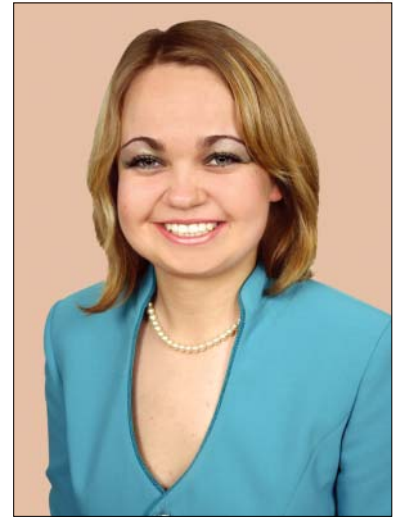
для самоподготовки и самооценки знаний врачей-курсантов к клинической лекции
«Проблемы репродуктивного здоровья с позиций перинатальной психологии»

1. Что означает термин «безопасное материнство»?
2. Какова структура причин материнской смертности в 2007-2008 гг. и каковы резервы ее снижения в вашем регионе?
3. Какие методы психопрофилактики для беременной женщины применяются в вашей практике?
4. Какие фазы становления материнства с вашей точки зрения наиболее уязвимы?
5. Какие преимущества семейных родов, партнерских родов выявлены в вашем учреждении?
6. Ознакомлены ли вы с модулями безопасного материнства (ВОЗ, 2002) и проектом USAID (США) совместно с МЗ Украины?
7. Пути профилактики послеродовой депрессии.
8. Место, методы специалистов родовспомогательных учреждений, семейных врачей в психологи-ческой поддержке семьи при нормальной и патологической беременности и родах.



Значення та сучасні підходи до заготівлі і клінічного застосування пуповинної крові

Х.М. Насадюк, Медичний центр «Гемафонд», м. Київ



У сучасній медицині на зміну «хімічної» ери, основаної на застосуванні хімічних препаратів, впевнено приходить «біологічна», основними засобами якої є клітинна та генна терапія. У лікуванні захворювань клітинна терапія передбачає застосування стовбурових клітин.

Стовбурові клітини та їхнє місце в сучасній медицині

Стовбурові клітини – це недиференційовані клітини, які першими утворюються в організмі зародка та здатні диференціюватися в спеціалізовані тканини організму.

У залежності від ступеня диференціації стовбурові клітини бувають різних видів. Із терапевтичною метою досліджують: гемопоетичні стовбурові клітини CD34+, виділені з кісткового мозку, периферичної та пуповинної крові; гемангіобласти (AC133+), виділені з пуповинної крові; стромальні – з жирової тканини; мезенхімальні – з кісткового мозку, пуповинної крові, пульпи зубів, ендометрія; стовбурові клітини вушної раковини; мультипотентні стовбурові клітини дорослих; невральні – прогенітори олігодендроцитів; скелетні міобласти і м'язові стовбурові клітини; ембріональні стовбурові клітини.

Найбільшого практичного застосування в медицині набули гемопоетичні стовбурові клітини CD34+. Їхня трансплантація (більш відома як пересадка кісткового мозку) вже декілька десятиліть є «золотим стандартом» у лікуванні багатьох форм лейкозів і лімфом [4]. У тканинній інженерії важливе значення мають також різновиди мезенхімальних стовбурових клітин, виділених із пуповинної крові, кісткового мозку, жирової тканини, які здатні диференціюватися в кістки, зуби, хрящі, структури ендокарду, епітеліальні покриви.

Порівняльна характеристика різних джерел стовбурових клітин

На сьогоднішній день найбільш поширеним джерелом отримання стовбурових клітин є кістковий мозок, периферична та пуповинна кров, жирова тканина, ембріональні тканини; дедалі більше досліджуються пульпа молочних зубів та ендометрій. Порівняльна

характеристика різних джерел гемопоетичних стовбурових клітин представлена в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, недоліком кісткового мозку як джерела стовбурових клітин є інвазивна та досить травмуюча процедура його отримання шляхом численних пункцій клубових кісток. Окрім того, для лікування злоякісних захворювань системи крові власний кістковий мозок непридатний, а сумісний донорський трансплантат, зазвичай, знаходить тільки третина хворих. У периферичній крові дорослої людини гемопоетичних стовбурових клітин дуже мало, тому найбезпечнішим, найбільш економічним і абсолютно етичним їхнім джерелом можна по праву вважати пуповинну кров.

Пуповинна кров: цитоморфологічна та біохімічна характеристика

Пуповинна кров – це частина крові плода, яка залишається в судинах плаценти та пупкового канатика після народження дитини і перерізування пуповини.

Основними відмінностями пуповинної крові від периферичної крові дорослого є:

- велика кількість різних популяцій стовбурових клітин [5-7];
- понад 60 унікальних біологічно активних речовин загальностимулюючої та імунокорегуючої дії;
- більше число ретикулоцитів і тромбоцитів;
- наявність фетального гемоглобіну, що підвищує її спорідненість до кисню;
- гіпоантигенна природа.

Пуповинна кров як джерело гемопоетичних стовбурових клітин не лише рівнозначна кістковому мозку, але й має порівняно з ним низку переваг [1-3]:

- на 100% підходить дитині;
- у 25% випадків може бути використана у рідних братів/сестер;
- за неповної імунологічної сумісності при алогенних трансплантаціях імовірність відторгнення нижча, ніж у разі застосування кісткового мозку;
- містить плюрипотентні стовбурові клітини, яких більше немає в жодній тканині організму;
- процедура отримання відбувається без контакту з новонародженим і абсолютно безпечна та безболісна для роділлі.



Таблиця 1. Порівняльна характеристика основних джерел стовбурових клітин

| Показники | Пуповинна кров | Кістковий мозок | Периферична кров |
|--|--|---|---|
| Процедура отримання стовбурових клітин | Безболісна та нешкідлива ні для матері, ні для дитини | Тривала операція під загальним наркозом | Інвазивна процедура цитаферезу |
| Кількість гемопоетичних стовбурових клітин | 100 мл пуповинної крові за вмістом гемопоетичних стовбурових клітин рівнозначні 1 л кісткового мозку | Достатня для отримання ефективного трансплантата | Дуже мала, перед донатою потрібна стимуляція кровотворення (побічні дії, висока вартість) |
| Основні види стовбурових клітин | 1. Гемопоетичні 2. Мезенхімальні 3. Особливий вид плюрипотентних стовбурових клітин (немає більше в жодній тканині організму!) | 1. Гемопоетичні 2. Мезенхімальні | Гемопоетичні |
| Якість стовбурових клітин | Молоді здорові клітини, які ще не зазнали шкідливого впливу довкілля | Залежить від віку донора, його стилю життя, екології тощо | Залежить від віку донора, стилю життя, екології тощо |

Таблиця 2. Зберігання та застосування пуповинної крові в деяких країнах світу

| Країна | Банки пуповинної крові | Кількість збережених зразків пуповинної крові | Кількість трансплантацій пуповинної крові |
|------------|---|---|---|
| США | Понад 70 | Близько 500 000 | Декілька тисяч |
| Мексика | Програма CordMX з державного фінансування | Близько 1500 | Понад 101 |
| Португалія | Державна програма LUSOCORD | Близько 1000 | Понад 36 |
| Франція | Приватні і державні банки | Понад 3000 | Досвід трансплантацій з 1988 р. |
| Польща | Близько 10 | Понад 15 000 | Понад 10 |
| Японія | Понад 11 | Понад 37 000 | Понад 4800 |
| Китай | 7 | Понад 100 000 | Понад 200 |
| Корея | 16 | Понад 16 000 | Близько 200 |
| Тайвань | 6 | 80 000 | Близько 20 |

Банки пуповинної крові в світі

Зберіганням пуповинної крові займаються спеціальні заклади – банки пуповинної крові – і приватні, і державні. Банки пуповинної крові з державного фінансування активно функціонують у США, Канаді, Мексиці, Іспанії, Італії, Франції, Португалії, Хорватії, Польщі, Словаччині, Японії, Китаї. Отже, за кордоном роділля може або зберегти пуповинну кров для своєї дитини в приватному банку, або подарувати її державному банку [1, 2].

У 22 штатах США діє закон, згідно з яким лікар зобов'язаний поінформувати вагітну жінку про можливість збереження пуповинної крові своєї дитини. Відомості щодо зберігання й застосування пуповинної крові в деяких країнах світу представлені в таблиці 2.

Збір пуповинної крові

Процедура збору пуповинної крові технічно проста у виконанні та безпечна як для матері, так і для новонародженого [11]. Її збір здійснюється лікарем



акушером-гінекологом після народження немовляти та перерізання пуповини. Розрізняють дві основні методи збору пуповинної крові:

- інтраутеральна – допоки плацента ще знаходиться в матці. Ця методика забезпечує збір більшого об'єму пуповинної крові ніж екстраутеральна при нижчому ризику мікробної контамінації. Виконується шляхом пункції пупкової вени голкою, з'єднаною з мішком з антикоагулянтом, в який самопливом надходить кров;
- екстраутеральна – коли плацента вже відійшла.

За екстраутеральною методикою процедура пункції та збору пуповинної крові така ж сама, як за інтраутеральною. Її можна спробувати використати у випадках передчасного відходження плаценти. При екстраутеральному зборі пуповинної крові плаценту рекомендується розтягнути на спеціальній дузі або ж залучити для цього асистента, який триматиме плаценту піднятою у розпростертому положенні пуповиною вниз.

Здійснюючи збір пуповинної крові, лікарі повинні пам'ятати про належну санітарну обробку пуповини з метою отримання стерильного зразка. Адже за статистикою провідних банків пуповинної крові Європи та Америки, близько 5-7% її зразків виявляються нестерильними, здебільшого через неналежну санітарну обробку пуповини лікарем чи акушеркою, які здійснювали збір пуповинної крові. Забезпечити стерильність зібраної пуповинної крові дуже важливо, щоб родина через недбалість лікаря не втратила шанс на життєво важливе лікування, яким можуть виявитися стовбурові клітини пуповинної крові у разі тяжкого захворювання.

Якість трансплантата пуповинної крові в значній мірі залежить і від її об'єму. Проте цей показник є індивідуальним і залежить від маси тіла плода та плаценти, довжини і товщини пуповини, перебігу пологів. Чим більший об'єм пуповинної крові зібрано, тим вища ймовірність того, що стовбурових клітин вистачить для відновлення кровотворення при лікуванні онкологічного захворювання. Великий об'єм пуповинної крові також дає можливість кількаразового застосування одного зразка.

Збір максимально можливого об'єму пуповинної крові можна забезпечити шляхом раннього перерізання пуповини, але з урахуванням інструкцій МОЗ України та акушерської ситуації. Крім того, згідно з даними літератури, більший об'єм пуповинної крові можна також отримати, залишивши якомога довшим материнський кінець пуповини.

Методики фракціонування пуповинної крові

Більшість банків пуповинної крові світу, в тому числі Медичний центр «Гемафонд» в Україні, працюють згідно з Міжнародними стандартами зі збору, обробки, дослідження, зберігання, відбору та видачі пуповинної крові (International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection and Release). Ними передбачено зберігання не цільної пуповинної крові, а її лейкоцитарного шару, в якому, власне, містяться різні популяції стовбурових клітин. Вартість цієї

ПРОЦЕДУРА ЗБОРУ ПУПОВИННОЇ КРОВІ

Збір пуповинної крові здійснюється персоналом пологового будинку в одноразовий мішок для збору крові після народження дитини і перерізання пуповини таким чином.

- Розкрити пластиковий пакет і перевірити герметичність системи для збору. Розчин антикоагулянту всередині основного мішка повинен бути прозорим.
- Відразу після перерізання пуповини материнський кінець пупкового канатика обробити вище від місця затиску 5% розчином йоду, двічі – розчином етилового спирту.
- Обережно зняти протектор аспіраційної голки основного мішка, не доторкаючись протектором до голки.
- Не знімаючи затиску, у місці обробки пунктувати пупкову вену канатика аспіраційною голкою. Мішок повинен знаходитися приблизно на 60 см нижче від місця венепункції, щоб кров мимовільно відтікала по трубці.
- Під час забору крові обережно перемішувати її у мішку з розчином антикоагулянту.
- Припинити забір, коли кров перестане надходити до мішка.
- Вийняти голку з пупкової вени, витиснути кров зі з'єднувальної трубки і перемішати з розчином антикоагулянту.
- З'єднувальну трубку з голкою основного мішка перев'язати вузлом і обрізати вище над вузлом.
- Перевірити герметичність мішка і добре перемішати вміст (10 разів легко струснути/перевірити).
- Підписати основний мішок, заповнити супровідний талон і покласти систему із зібраною кров'ю до пластикового контейнера.

методики вища, але її застосування забезпечує кращу збереженість клітин, оскільки еритроцити при заморожуванні та розморожуванні лізуються, а продукти їхнього лізису можуть викликати небажані реакції у реципієнта.

Таким чином, перед закладенням пуповинної крові на тривале зберігання проводять її фракціонування, що можна здійснювати двома методами:

- ручним – седиментація желатином, гідроксиетил-крохмалом, поліглюкіном або на основі фіколу чи перколу; фракціонування пуповинної крові шляхом центрифугування; лізис еритроцитів хлоридом амонію;
- автоматичним – виділення концентрату ядромісних клітин за допомогою клітинного сепаратора.

Медичний центр «Гемафонд» працює за державною методикою, розробленою Київським НДІ гематології та трансфузіології АМН України та модифікованою з урахуванням міжнародного досвіду.

Клінічне застосування пуповинної крові

Останнім часом у світі щорічно проводиться понад 10 000 трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин, в основному з приводу злоякісних захворювань



системи крові. Згідно з даними Всесвітньої асоціації донорів кісткового мозку (World Marrow Donor Association, WMDA), трансплантати пуповинної крові складають 22% від усіх джерел гемопоетичних стовбурових клітин для алогенних трансплантацій. Історія клінічного застосування пуповинної крові представлена в таблиці 3.

Стовбурові клітини пуповинної крові у клінічній практиці застосовуються в трьох аспектах:

- відновлення кровотворення;
- відновлення uszkodженої тканини;
- вирощування тканин/органів.

Стандартного зразка пуповинної крові зазвичай вистачає для відновлення кровотворення у хворого масою до 50 кг. Враховуючи таке обмеження, вчені почали пошуки методів розмноження стовбурових клітин, і вже опубліковано достатньо праць на тему багаторазового збільшення кількості стовбурових клітин на попередньо підготовлених середовищах.

Першу трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові, розмножених поза організмом людини, виконано в США 2000 р. На сьогоднішній день у світі здійснено декілька десятків трансплантацій стовбурових клітин пуповинної крові, розмножених у пробірці. Дослідники з Anderson Cancer Center Техаського університету (США) 8 грудня 2008 р. повідомили, що розмноження стовбурових клітин пуповинної крові та їхня трансплантація є такими ж безпечними, як і трансплантація нерозмножених стовбурових клітин.

Основні шляхи введення стовбурових клітин – внутрішньовенний, внутрішньотканинний та аплікаційний (пластирі, мазі).

У даний час стовбурові клітини пуповинної крові успішно застосовуються в лікуванні близько 100 тяжких захворювань – раку, цукрового діабету, хвороб Альцгеймера та Паркінсона, розсіяного склерозу, інсульту, дитячого церебрального паралічу, інфаркту міокарда [3, 10, 11, 13]. Вражають успіхи тканинної інженерії – зі стовбурових клітин в експерименті вирощують тканину підшлункової залози, рогівку ока, клапті шкіри, клапани серця.

Заготівля та застосування пуповинної крові в Україні. «Медичний центр «Гемафонд»

Банки пуповинної крові посідають дедалі впевненіше місце в системі закладів охорони здоров'я і в Україні. Вже п'ятий рік поспіль послугу зі зберігання пуповинної крові у нашій країні надає Сімейний банк пуповинної крові «Гемафонд». Компоненти пуповинної крові, збереженої в «Гемафонді», успішно застосо-

Таблиця 3. Історія клінічного застосування пуповинної крові

| Роки | Події |
|-------------------|---|
| 1980 | Дослідження стовбурових клітин пуповинної крові людини <i>in vitro</i> . Врятовано мишу, що отримала смертельну дозу радіації |
| 1988 | Перша у світі успішна трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові, здійснена 6-річній дитині з анемією Фанконі у Франції |
| 1990 | Перша трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові в США |
| 1994 | Перша успішна трансплантація пуповинної крові в Японії та Польщі |
| 1996 | Перша успішна трансплантація зразка пуповинної крові в Португалії |
| 2000 | Перша трансплантація розмножених стовбурових клітин пуповинної крові |
| 2005 | Перша успішна трансплантація зразка пуповинної крові в Росії |
| Станом на 2010 р. | У світі виконано близько 15 000 успішних трансплантацій пуповинної крові |

увалися в дитячій кардіохірургії та в лікуванні гіпоксичного ураження головного мозку дитини.

При Сімейному банку пуповинної крові «Гемафонд» започаткована програма безкоштовної заготівлі пуповинної крові для дітей з пренатально діагностованими вадами серця, компоненти якої використовуються при хірургічних утручаннях у перші дні життя.

Необхідною передумовою більш широкого клінічного застосування пуповинної крові в Україні є міждисциплінарна інтеграція клініцистів, у тому числі акушерів-гінекологів, біотехнологів і співробітників банків пуповинної крові. Не менш важливим аспектом ефективного застосування пуповинної крові є збір персоналом пологових будинків зразків пуповинної крові достатніх об'ємів та забезпечення їхньої стерильності. Саме тому акушерам-гінекологам при проведенні забору пуповинної крові перед пункцією пуповини дуже важливо пам'ятати про її належну антисептичну обробку.

Список літератури знаходиться в редакції



За додатковою інформацією звертайтеся до медичного центру "ГЕМАФОНД"
т/ф.: +38 (044) 496 09 26
www.hemafund.com



Интенсивная терапия массивной кровопотери в акушерстве

Часть I. Геморрагический шок



Р.А. Ткаченко, д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, главный консультант ГУЗО и МЗ г. Киева по вопросам акушерской реанимации

Геморрагический шок и его осложнения в акушерской практике устойчиво занимают ведущее место среди причин материнской смертности. Как правило, причиной его развития являются массивные маточные кровотечения, которые встречаются в 8-11% случаев от всех родов [1]. Повсеместно акушерские кровотечения — одна из основных причин материнской смертности, составляющая в чистом виде 20-25%; как конкурирующая причина — 42% и как фоновая — до 78% [8]. К сожалению, подобная статистика характерна и для Украины (рис. 1).

Одним из предрасполагающих факторов к развитию акушерских кровотечений является исходная гиповолемия. Первичная гиповолемия у беременных наблюдается при гестозах, многоводии, многоплодии, сосудистых аллергических поражениях, заболеваниях, сопровождающихся лихорадочными состояниями, диабете, заболеваниях почек, недостаточности кровообращения и др. Кроме того, возможно развитие вторичной (ятрогенной) гиповолемии под влиянием неадекватного использования диуретиков, ганглиоблокаторов и т.д. [18].

Факторы риска возникновения геморрагического шока в акушерстве [13]:

1. Кровотечения на ранних сроках беременности:
 - аборт;

- внематочная беременность;
 - пузырный занос.
2. Кровотечения на поздних сроках беременности или в родах:
 - преждевременная отслойка плаценты;
 - предлежание плаценты;
 - разрывы матки;
 - эмболия околоплодными водами.
 3. Кровотечения после родов:
 - гипотония или атония матки;
 - задержка плаценты или ее фрагментов;
 - разрывы родовых путей.
 4. Печеночная недостаточность.
 5. Патология системы гемостаза.

Наиболее частые причины акушерских кровотечений отражены в таблице 1.

Особенностью акушерских кровотечений являются их внезапность и массивность. Для акушерских кровотечений характерны острый дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), нарушения сердечной деятельности, анемическая и циркуляторные формы гипоксии. Основные причины нарушений гемодинамики — дефицит ОЦК и несоответствие между ним и емкостью сосудистого русла. Возникающая на этом фоне тканевая гипоксия сопровождается нарушением окислительно-восстановительных процессов с

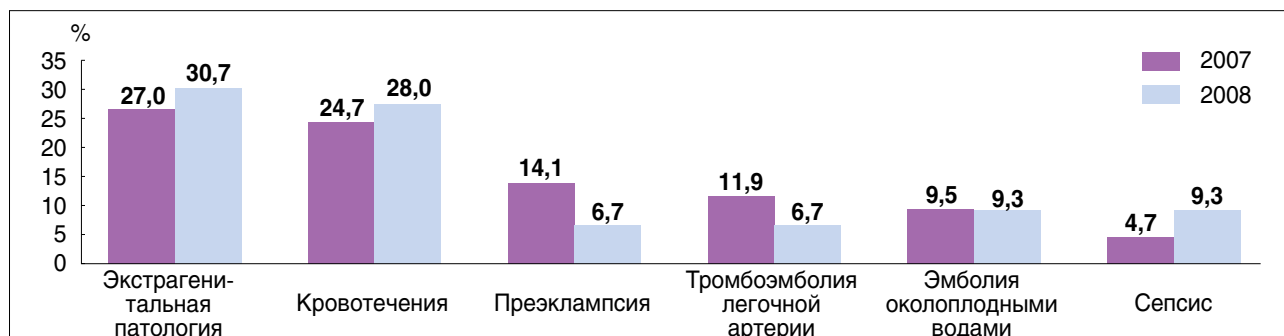


Рис. 1. Структура материнской смертности в Украине в 2007-2008 гг.



Таблица 1. Частота акушерских кровотечений (Шифман Е.М. и соавт., 2001)

| Причины | Частота родов |
|----------------------------------|---------------|
| Кесарево сечение | 1 : 6 |
| Травмы родовых путей | 1 : 8 |
| Гипо- и атонические кровотечения | 1 : 20 |
| Преэклампсия/эклампсия | 1 : 20 |
| Отслойка плаценты | 1 : 120 |
| Предлежание плаценты | 1 : 200 |
| Выворот матки | 1 : 2300 |
| Приращение плаценты | 1 : 7000 |
| Разрыв матки | 1 : 11 000 |

преимущественным поражением ЦНС, почек, печени. Кроме того, происходит нарушение водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния, гормональных соотношений и ферментативных процессов. При массивных кровотечениях быстро развивается порочный круг, который может привести к терминальному состоянию и летальному исходу.

Акушерские кровотечения нередко возникают из-за нарушения гемокоагуляционных свойств крови. При сравнительно небольшой кровопотере (20% от ОЦК) зачастую можно констатировать двухфазность изменений в системе гемостаза. Кратковременная фаза гиперкоагуляции сменяется фазой гипокоагуляции. На этом фоне возникают генерализованные кровотечения при одновременном развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Развивающееся в начальной фазе кровотечения внутрисосудистое свертывание (коагулопатия потребления) приводит к гипофибриногенемии и вторичному фибринолизу [19].

Наилучшими способами предупреждения развития кровотечений являются тщательное наблюдение за беременными, современные методы диагностики и обследования, а также наличие квалифицированного персонала, владеющего методами интенсивной терапии и знающего специфику акушерской клиники.

Основная задача врачей при кровотечении заключается в своевременном использовании эффективных и надежных методов его остановки до возникновения симптомов геморрагического шока. Промедление приводит к тому, что приходится бороться не только с кровотечением, но и с его осложнениями, в частности с развившимся геморрагическим шоком, что влечет за собой необходимость комплексной терапии и системных реанимационных мероприятий в зависимости от акушерской ситуации.

Опасность развития геморрагического шока у беременных возникает при кровопотере 15-20% от ОЦК или 750-1000 мл. Кровопотеря, превышающая 1500 мл (25-30% от ОЦК или 1,5% от массы тела), считается массивной [7, 13, 14]. Связано это в первую очередь с теми адаптационно-приспособительными изменениями, которые возникают у женщин в процессе прогрессирования беременности. Прежде всего, это развитие физиологической гиперволемической аутогемодилюции, снижение коллоидно-осмотического давления до 22 мм рт. ст. и осмолярности до 275-280 мосмоль/л [2, 9, 18]. Данные изменения способствуют развитию отека легких, особенно на фоне непродуманной инфузионно-трансфузионной терапии. Кроме того, на фоне гиперпрогестеронемии увеличивается эластичность вен и уменьшается реакция сосудов на катехоламины, что создает определенную проблематичность компенсации кровопотери более 20% от ОЦК. Снижение общего периферического сосудистого сопротивления до 750-1500 дин × см/с² предполагает более раннее присоединение относительной гиповолемии к абсолютной. Все это делает приспособительные реакции у беременных малоэффективными при кровопотере более 30% ОЦК [2] и приводит к развитию тяжелого гиповолемического шока, сопровождающегося множеством патологических нарушений (рис. 2).

| Кровопотеря, % | Критические значения | Последствия |
|----------------|---|--|
| до 15 | Нормальная компенсация возможна | Отсутствуют или транзиторная гипотензия |
| до 30 | Волемия < 90% от нормальной | Уменьшенный сердечный выброс |
| до 40 | Гематокрит < 25% | Недостаточный объем транспорта кислорода |
| до 60 | Коллоидно-осмотическое давление < 15 мм рт. ст. | Риск отека легких |
| до 80 | Факторы свертывания < 30% от нормы | Нарушения в системе свертывания крови |
| более 80 | Тромбоциты < 50 000 в 1 мм ³ крови | |

Рис. 2. Критические значения параметров крови при разной степени кровопотери (Reissigl, 1999)



Также следует учитывать и большую скорость маточного кровотока в конце III триместра беременности, достигающего 400–700 мл/мин, что обуславливает достаточно высокий темп потери ОЦК. Особенно быстро развивается геморрагический шок у беременных на фоне исходной гиповолемии [3].

Этиопатогенез

Основной причиной патогенетических изменений, развивающихся при геморрагическом шоке, является острая кровопотеря, приводящая к снижению ОЦК. В результате этого происходит уменьшение венозного возврата и сердечного выброса (в соответствии с законом Старлинга) и как следствие – снижение уровня артериального давления (АД). Это в свою очередь приводит к стимуляции барорецепторов в дуге аорты, что сопровождается активацией симпато-адреналовой системы и выбросом катехоламинов (концентрация адреналина может повыситься в два раза, а норадреналина – в шесть раз). Стимуляция α_1 -адренорецепторов сосудов приводит к спазму артериол и венул, а также к выбросу крови из депо (сокращение селезенки, сосудов желудка и кишечника, подкожно-жировой клетчатки и почек). В первую очередь реагируют сосуды емкости – венулы, которые содержат около 2/3 ОЦК. Этот механизм способствует поддержанию нормального венозного возврата крови к сердцу.

Обусловленная кровопотерей внезапная гиповолемия приводит к миграции интерстициальной жидкости в сосудистое русло за счет первоначального снижения гидростатического давления в капиллярах. В первые 5 мин после кровопотери в сосудистое русло может перейти количество жидкости, соответствующее 10–15% ОЦК, что и обуславливает достаточно хорошую компенсацию кровопотери в этом объеме (рис. 2). В дальнейшем при продолжающемся кровотоке развивается компенсаторная централизация кровообращения, направленная на улучшение перфузии жизненно важных органов, в первую очередь головного мозга и сердца [3, 9, 15, 26]. Без симпатической компенсации быстрая потеря 25% ОЦК (20 мл/кг) привела бы к остановке кровообращения вследствие прекращения венозного возврата к сердцу [23]. Очень существенным фактором перераспределения крови при кровопотере является реакция спланхического кровотока, которая выражается в спазме артериол, снижении веноулярного сопротивления портальной системы и печени, в результате чего улучшается отток крови из этого бассейна в системный кровоток [22].

Активация β_1 -адренорецепторов повышает сократительную активность миокарда, что сопровождается повышением частоты сердечных сокращений и до определенного периода позволяет удерживать АД на прежнем уровне. Кроме того, это сопровождается расширением бронхиол и снижением сопротивления дыхательных путей. По мере прогрессирования кровопотери, возникающие в организме компенсаторные изменения не в состоянии противостоять все более усиливающемуся падению сердечного выброса, что приводит к снижению перфузии и ишемизации различных органов и тканей, в том

числе почек, печени, кишечника, кожи и др. Ишемия почек приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, сопровождающейся повышением продукции антидиуретического гормона и дальнейшим усугублением спазма артериол, а также повышением периферического сосудистого сопротивления, что еще больше увеличивает нагрузку на миокард.

Ишемизация тканей приводит к тканевой гипоксии и перестройке клеточного метаболизма, что сопровождается накоплением недоокисленных продуктов, в частности молочной, пировиноградной и других органических кислот, и развитием метаболического ацидоза. Возникающие нарушения кислотно-основного состояния еще больше редуцируют функционирование микроциркуляторного русла и нарушают работоспособность пре- и посткапиллярных сфинктеров. Это обуславливает повышение внутрикапиллярного гидродинамического давления и последующий выход жидкости из капиллярного русла. Потеря жидкости сопровождается нарастанием вязкости крови и замедлением капиллярного кровотока, что в конечном итоге приводит к склеиванию эритроцитов, тромбоцитов и развитию сладж-феномена. Таким образом, в сосудистом русле создаются все предпосылки для дальнейшей каскадной реакции внутрисосудистой коагуляции и прогрессирования ДВС-синдрома.

Нарушение клеточного метаболизма сопровождается активацией цитокинов и комплемента, часть фракций которого образует мембраноповреждающий комплекс, что приводит к повреждению мембран форменных элементов и эндотелия сосудов, выбросу тромбопластина и усугубляет нарушенную сосудистую проницаемость. Все эти изменения происходят на фоне активации метаболизма арахидоновой кислоты и образования эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов). Под действием фосфолипазы A_2 запускается каскад последующих превращений арахидоновой кислоты, которые проходят двумя путями: циклооксигеназным и липоксигеназным. В результате прохождения циклооксигеназным путем образуются короткоживущие эндоперекиси PGG_2 и PGH_2 , которые затем метаболизируются в тромбоксан (TXA_2), простаглицлин (PGI_2) и простагландины (PGD_2 , PGE_2 и $PGF_2\alpha$). Липоксигеназные ферменты обеспечивают конкурирующий путь окисления свободной арахидоновой кислоты, первичными продуктами которой являются эндоперекиси. Они в дальнейшем могут превращаться в лейкотриены. Метаболиты арахидоновой кислоты активно влияют на микроциркуляцию. Тромбоксан A_2 вызывает спазм артериол и стимулирует агрегацию тромбоцитов. Простаглицлин обладает способностью расширять сосуды и является сильным ингибитором агрегации тромбоцитов. Простаглицлин E_2 является вазодилататором, тогда как простаглицлин $F_2\alpha$ индуцирует вазоконстрикцию. Лейкотриены C_4 , D_4 и E_4 в 1000–5000 раз превосходят гистамин по действию на сосудистую проницаемость и обуславливают спазм сосудов. Конечным результатом изменений в сосудах микроциркуляторного русла является нарушение нормального капиллярного барьера, что приводит к



пропотеванию в интерстиций жидкости и к снижению объема плазмы [27].

Тканевая ишемия, перестройка клеточного метаболизма, активизация метаболизма арахидоновой кислоты и другие патологические факторы способствуют дальнейшему повреждению клеточных мембран и поступлению в организм обломков белковых молекул, обладающих миокардиодепрессивным эффектом, замыкая образовавшийся порочный круг [17]. Mebazaa A. и соавт. (2004) полагают, что миокардиальная ишемия является одним из основных осложнений после массивной послеродовой кровопотери. Считается, что низкий уровень диастолического АД в сочетании с выраженной тахикардией – серьезный прогностический фактор в генезе развития ишемии миокарда у этой категории пациенток [24].

Образование вазоактивных метаболитов при длительной тканевой гипоксии приводит к расширению сосудов и резкому, нередко трудно поддающемуся коррекции, снижению АД. При снижении систолического АД ниже 50 мм рт. ст. нарушается синтез сурфактанта, вследствие чего альвеолы начинают спадаться, нарушая альвеолярную вентиляцию и диффузию газов через альвеоло-капиллярную мембрану и усугубляя имеющуюся гипоксию тканей и гипоксемию.

При снижении кровотока в периферических сосудах и артериальной гипотензии ткани активно начинают потреблять кислород из венозного отдела капилляров. В результате этого увеличивается артерио-венозная разница по кислороду и в течение некоторого времени поддерживается нормальное потребление тканями кислорода. В дальнейшем возникают снижение потребления кислорода тканями и нарастающая тканевая гипоксия вследствие открытия артерио-венозных шунтов. Основная часть кровотока устремляется через открывшиеся шунты, делая абсолютно неэффективной тканевую перфузию [26].

Таким образом, после острой кровопотери при отсутствии своевременной коррекции происходит полное поражение макро- и микроциркуляции, нарушение всех видов метаболизма, расстройство деятельности всех органов и ферментативных систем. Возникает синдром полиорганной и полисистемной недостаточности, который в конечном итоге приводит к гибели клеток и всего макроорганизма [11].

Комбинация гипотензии, гипотермии, коагулопатии и ацидоза является постоянным синдромом при шоке, который поддерживает порочный круг, и если его не разорвать – исход может быть летальным [21].

Клиническая картина

Клиника геморрагического шока в значительной мере зависит не только от объема кровопотери, но и от ее скорости и возможности организма включать компенсаторные системы. Следует также учитывать, что артериальная гипотензия считается поздним симптомом акушерского геморрагического шока. Благодаря физиологической гиперволемиической аутогемодилюции у беременных АД может оставаться неизменным даже при кровопотере 25-30% от ОЦК [10]. Компенса-

ция гиповолемии у таких пациенток происходит в первую очередь за счет активации симпато-адреналовой системы, что проявляется вазоспазмом и тахикардией. Однако, как уже указывалось выше, эти механизмы неустойчивы и быстро истощаются. Рано присоединяется олигоурия [5, 6, 12]. Поэтому при постановке диагноза геморрагического шока необходимо ориентироваться не только на объем кровопотери, но и на его клинические проявления. Адекватно определить объем кровопотери у беременных при развитии массивного маточного кровотечения зачастую бывает крайне сложно, так как вытекающая из влагалища кровь часто разбавлена околоплодными водами. Кроме того, не исключается задержка крови во влагалище или матке или же развитие внутреннего кровотечения при разрыве матки, что также затрудняет адекватное определение реального объема кровопотери. Уточнение диагноза необходимо проводить параллельно с интенсивной терапией. Борьба с шоком – экстренное задание, поскольку процесс стремительно прогрессирует, а терапевтические возможности организма беременной быстро исчерпываются. Поэтому для качественного проведения инфузионно-трансфузионной терапии необходимо отталкиваться не только от объема кровопотери, но и от клинических проявлений степени тяжести шока, используя шоковый индекс Алговера, симптом «бледного пятна», уровень лактата венозной крови и др. (табл. 2).

Таким образом, самая простая и главная причина ухудшения доставки кислорода к тканям – это невозможность организма обеспечить адекватный кровоток вследствие уменьшения объема внутрисосудистой жидкости. Следовательно, для поддержания и улучшения доставки кислорода к тканям необходимо восстановление внутрисосудистого объема как единственно главного критического параметра для адекватного кровотока и, следовательно, транспорта кислорода, что позволяет предупредить серьезные клинические последствия гипоксии. Гиповолемия должна корректироваться на наиболее ранних стадиях, потому что как только гипоксия вызовет значительные изменения тканей, процесс становится необратимым, и развивается полиорганная недостаточность [1, 3, 16].

Организация экстренной помощи при геморрагическом шоке

Анализ историй родов, сопровождавшихся массивной кровопотерей, показывает, что эффективность проводимого лечения в значительной степени зависит от времени начала интенсивной противошоковой терапии и организации мероприятий, направленных на окончательную остановку кровотечения. Именно упущенное время, как известно, является одним из пусковых факторов, приводящих в действие весь комплекс патофизиологических сдвигов, которые происходят в организме при продолжающейся кровопотере. Поэтому во главу угла проблемы снижения материнской смертности от массивной кровопотери должны быть поставлены вопросы организации экстренной помощи этой категории женщин.



Таблица 2. Критерии тяжести геморрагического шока

| Показатель | Степень шока | | | | |
|---|--------------|-----------------------------|---------------------------------|--|-------------------------------|
| | 0-я | 1-я | 2-я | 3-ья | 4-я |
| Потеря крови, мл | < 750 | 750-1000 | 1000-1500 | 1500-2500 | > 2500 |
| Потеря крови, % от ОЦК | < 15 | 15-20 | 21-30 | 31-40 | > 40 |
| Пульс, уд/мин | < 100 | 100-110 | 110-120 | 120-140 | >140 или < 40* |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | Норма | 90-100 | 70- 90 | 50-70 | < 50** |
| Шоковый индекс | 0,54-0,8 | 0,8-1 | 1-1,5 | 1,5-2 | > 2 |
| Центральное венозное давление, мм водн. ст. | 60-80 | 40-60 | 30-40 | 0-30 | ≤ 0 |
| Тест «белого пятна», с | Норма (2) | 2-3 | > 3 | > 3 | > 3 |
| Гематокрит, л/л | 0,38-0,42 | 0,30-0,38 | 0,25-0,30 | 0,20-0,25 | < 0,20 |
| Частота дыхания в мин | 14-20 | 20-25 | 25-30 | 30-40 | > 40 |
| Скорость диуреза, мл/ч | 50 | 30-50 | 25-30 | 5-15 | 0-5 |
| Психический статус | Спокойное | Незначительное беспокойство | Тревога, умеренное беспокойство | Беспокойство, страх или спутанность сознания | Спутанность сознания или кома |
| Уровень лактата в венозной крови, ммоль/л | 0,9-1,7 | 1,5-2,5 | 2,5-4,5 | 4,5-6,5 | > 6,5 |

* На магистральных артериях; ** по методу Короткова может не определяться.

Экстренная помощь должна базироваться на следующих принципах:

1. Каждому члену дежурной бригады родильного блока и операционной, начиная от акушерки приемного покоя и заканчивая врачебной бригадой, следует четко знать порядок своих действий при оказании помощи женщине с кровотечением в зависимости от его причины, объема, скорости и исходной тяжести состояния больной.
2. Медперсонал лечебного учреждения должен находиться в постоянной готовности к оказанию помощи пациенткам с любым объемом кровопотери.
3. В лечебном учреждении надлежит организовать запас препаратов крови всех групп, средств для инфузионной терапии, в том числе коллоидных и белковых препаратов. Должны быть в наличии и постоянной готовности наборы для катетеризации центральных вен и веносекции, системы для переливания крови и ее забора.
4. В постоянной готовности необходимо содержать операционный инструментарий и анестезиологическое оборудование, включая наборы для проведения сердечно-легочной реанимации женщине и новорожденному.
5. Круглосуточно должна функционировать экспресс-лаборатория для диагностики состояния жизненно важных органов и систем [6, 14].

Интенсивная терапия геморрагического шока включает следующие мероприятия:

- немедленную остановку кровотечения консервативными или хирургическими методами, в зависимости от причины кровопотери;
- восполнение ОЦК;
- обеспечение адекватного газообмена;
- лечение органной дисфункции и профилактики полиорганной недостаточности;
- коррекцию метаболических нарушений.

Остановка кровотечения является основным компонентом интенсивной терапии. Методы для этого выбирают в зависимости от причины, объема, скорости кровопотери и тяжести состояния больной, соблюдая главное условие – остановка кровотечения должна быть надежной и своевременной (**тяжесть состояния не является противопоказанием к операционному гемостазу**).

Восполнение ОЦК и проведение инфузионной терапии базируется на старом и хорошо зарекомендовавшем себя принципе: чем раньше – тем лучше. От скорости восстановления ОЦК и эффективной перфузии органов и тканей в основном зависит исход и вероятность выживания пациентки. Как правило, лечение геморрагического шока более эффективно, если инфузионная терапия начинается как можно раньше, не позднее чем за 30 мин от начала развития первых проявлений шока [20].

Скорость инфузионной терапии определяется степенью тяжести состояния больной (в терминальных случаях до 500 мл/мин, но не менее 100 мл/мин) [15].

В зависимости от объема кровопотери и тяжести шокового состояния проводят катетеризацию одной-



двух периферических вен катетерами большого диаметра (№ 14-16 G). При существующей возможности доступа к нескольким периферическим венам не следует спешить с катетеризацией центральных вен, так как существует вероятность возникновения тяжелых посткатетеризационных осложнений. При развитии шока 3-4-й степени тяжести необходима катетеризация трех или даже четырех вен, при этом одна из них должна быть центральной. Преимущество при катетеризации вен следует отдавать веносекции v. brachialis или пункции v. jugularis interna с последующим постоянным контролем центрального венозного давления (как одного из показателей эффективности проводимой терапии). При шоке 2-3-й степени темп инфузии должен составлять 200-300 мл/мин [13]. При прогрессировании сердечной недостаточности, о чем свидетельствует повышение

центрального венозного давления на фоне проведения инфузионной терапии, при остающемся низком уровне АД необходимо проведение симпатомиметической поддержки (дофамином 5-20 мкг/кг/мин или добутамином 5-40 мкг/кг/мин) [11].

Показателем эффективности проводимой терапии геморрагического шока является нормализация центрального венозного давления и АД, уменьшение тахикардии, сердечный индекс > 3 л/мин, потребление кислорода (VO_2) > 100 мл/мин × м², повышение темпа мочеотделения > 30 мл/ч, снижение уровня венозного лактата < 3,5 ммоль/л. При своевременном начале и адекватном проведении интенсивной терапии исход геморрагического шока, как правило, благоприятный [15].

Список литературы находится в редакции

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины» Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Уважаемые коллеги! Приглашаем врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, руководителей лечебно-профилактических учреждений, специалистов по организации акушерско-гинекологической службы, медицинских представителей к участию в Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», которая будет проводиться 12-14 мая 2010 г. в Судаке АР Крым.

Тематика основных научно-практических направлений конференции:

- Антенатальная охрана плода
- Современные подходы к диагностике и лечению осложнений беременности
- Проблемы бесплодия и применение современных вспомогательных репродуктивных технологий
- Диагностика и коррекция гормонально-зависимых заболеваний репродуктивной системы
- Вопросы детской гинекологии
- Современные проблемы неонатологии
- Инфекции в акушерстве, гинекологии, неонатологии
- Вопросы оперативной гинекологии

В рамках конференции будут организованы банкеты, концертные программы, экскурсии по Крыму.

Для участия в работе конференции необходимо заполнить регистрационную карточку и выслать в адрес оргкомитета до 5 апреля 2010 г.:

Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ТМО Симферопольского р-на,
ул. Луговая, 73, г. Симферополь 95033.

Контактные телефоны: (0652) - 690-474 (до 14.00); 050-979-65-41; 095-311-52-69. e-mail: prochan@mail.ru

Регистрационная карточка

ФИО

Ученое звание, степень
 Название учреждения
 Занимаемая должность
 Служебный адрес
 Домашний адрес
 Телефон (с кодом города)e-mail.....

Форма участия (подчеркнуть): участие без публикации и доклада; участие + доклад; участие + публикация статьи (тезисов); только публикация статьи (тезисов); публикация статьи (тезисов) + устный доклад;

Название доклада

Оргкомитет



Применение НПВС: гинекологические аспекты

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



Среди широкого спектра лекарственных препаратов, применяемых в современной гинекологии, важное место занимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Путь к открытию обезболивающих препаратов был долог и труден. Когда-то для этих целей применяли только народные средства, например для снятия боли использовали кору ивы. Впоследствии установили, что активным ингредиентом коры является салицин, который при гидролизе превращается в салициловую кислоту. Ацетилсалициловая кислота была синтезирована еще в 1853 г., но ее в медицине не применяли до 1899 г., пока не были накоплены данные по ее эффективности и приемлемости у пациентов с болевым синдромом.

Таким образом, история применения НПВС насчитывает более 140 лет, и первым был препарат ацетилсалициловой кислоты – аспирин. С тех пор синтезировано множество соединений различной химической природы, подавляющих болевые ощущения. Эти средства называют анальгетиками (греч. algos – боль), а те, что не вызывают пристрастия и в терапевтических дозах не угнетают деятельность мозга, именуют ненаркотическими анальгетиками. Поскольку большинство ненаркотических анальгетиков, кроме обезболивающего эффекта, обладает противовоспалительным свойством, их называют НПВС. Значительное число гинекологических заболеваний сопровождается болевым синдромом различной степени выраженности (от умеренных до чрезвычайно интенсивных), поэтому анальгетический эффект НПВС имеет немаловажное значение.

Наиболее частые причины болевого синдрома в гинекологии – состояния после оперативных вмешательств на органах малого таза, обострение хронического или впервые возникший сальпингоофорит, спаечные процессы, овуляторный синдром, альгодисменорея, миома матки, эндометриоз, врожденные аномалии половых органов [2, 6-12, 16].

Нередко причиной жалоб пациенток является синдром хронической тазовой боли (СХТБ). Такая боль, как правило, имеет мультифакторную природу, что обуславливает сложность ее диагностики и эффективного лечения [4].

СХТБ нередко может быть проявлением различных хронических заболеваний, среди которых далеко не все могут быть гинекологическими. Именно поэтому в некоторых случаях существует необходимость консультации других специалистов – уролога, невролога, гастроэнтеролога, проктолога, эндокринолога, психотерапевта (Венцовский Б.М., 2008).

В классификации по С.В. Smith (1997) выделены различные типы СХТБ:

- эпизодический, рецидивирующий – диспареуния (болезненность при половом акте), болезненность при интромиссии (введении полового члена), рубцовые изменения влагалища, вестибулит, боль после сексуального насилия, вагинит, дисменорея, овуляторная боль, хронический спаечный процесс, эндометриоз, аденомиоз, синдром раздраженной кишки, болезнь Крона;
- постоянный или персистирующий – спайки, поврежденные анатомические изменения половых органов, гидросальпинкс, ретродевиации матки, выпадение половых органов, синдром застоя в малом тазу, синдром Аллена-Мастерса, синдром культуры яичников, постстерилизационный синдром, различные опухоли (матки, яичников, мочевого пузыря, кишечника), синдром раздраженной кишки, метастазы злокачественных опухолей в малый таз, лимфома, эндометриоз, аденомиоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит;
- СХТБ психофизиологического происхождения – постоянное физическое или сексуальное насилие, конверсионная истерия, депрессия, ипохондрия, шизофрения, неврологическая патология (редко), опухоли спинного мозга, фантомная боль при тетраплегии.

«Боль – сторожевой пес нашего организма» – говорили в Древней Греции. По утверждению А.П. Зильбера (1984), «боль – сложный коктейль чувствительности тела и состояния духа в данный момент, предшествующих привычек, воспитания, культуры, мировоззрения». Практического врача, наряду с психологическими факторами, интересуют физиологические и патогенетические механизмы, знание которых помогает в осуществлении воистину божественной функции – утolenия боли.



Международной ассоциацией по изучению боли (International Association on the Study of Pain, IASP) дано следующее определение: «боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах данного повреждения». Иными словами, боль – это важнейший сигнал о повреждении тканей, поступающий в центральную нервную систему, и постоянно действующий регулятор гомеостатических реакций, который, по выражению И.П. Павлова, «побуждает отбросить то, что угрожает жизненному процессу».

По данным ВОЗ, боль периодически испытывает от 7 до 64% населения, что в 40% случаев является причиной обращения к врачу. В основе боли лежит раздражение болевых или полимодальных рецепторов, т.е. боль – это прежде всего ощущение. Из всех видов чувствительности она занимает особое место, так как влечет за собой стимуляцию различных отделов нервной и эндокринной систем. Боль как явление включает эмоциональный, вегетативный, двигательный и поведенческий компоненты и, следовательно, представляет собой основанное на болевом ощущении психофизиологическое состояние организма (Анохин П.К., 1976).

Механизм возникновения боли как физиологическое понятие следует разделить на три этапа: импульсация с раздражаемых рецепторов, реакция центральных структур мозга и эфферентные механизмы в виде комплекса вегетативных и двигательных реакций, влияющих на все жизненно важные и вспомогательные функции организма. В организме нет таких функциональных систем, которые не вовлекались бы в болевой синдром. Боль, фигурально выражаясь, разрушает организм. Поэтому назначение анальгетических препаратов является не только симптоматическим мероприятием, но и вполне патогенетически обосновано.

На современном этапе развития медицины терапия болевого синдрома должна базироваться на его патогенетических особенностях, что в полной мере касается и гинекологической практики. Согласно опубликованным европейским рекомендациям, к лечению хронической тазовой боли следует подходить комплексно, причем основным этапом терапии является назначение НПВС уже с первых дней. Данное обстоятельство обусловлено тем, что болезненные ощущения, являясь мощным стрессовым фактором, приводят к перераздражению лимбико-ретикулярных структур. А отсутствие в первые дни купирования боли создает условия для необратимого срыва противоболевой системы организма, развития диэнцефальных, нейроэндокринных расстройств, депрессии, снижения порога болевой восприимчивости. Таким образом, купирование болевого абдоминального синдрома тазового происхождения должно быть своевременным и быстрым.

НПВС рекомендуется назначать по трехступенчатой схеме, состоящей из последовательного применения анальгетиков с возрастающей силой действия в сочетании с адьювантной терапией (коанальгетики) по мере повышения интенсивности боли [16].

Достижение оптимального обезболивания определяется основными правилами:

- выбором препарата, устраняющего или заметно уменьшающего боль в течение 2-3 дней;
- назначением НПВС строго по часовой схеме (т.е. очередную дозу препарата пациентка должна получать до прекращения действия предыдущей дозы);
- прием обезболивающих средств должен происходить по восходящей – от максимальной слабодействующей дозы до минимальной сильнодействующей.

При подборе анальгетика и его начальной дозы следует учитывать возраст пациентки, интенсивность боли, ранее применявшиеся обезболивающие средства и их эффективность, состояние функции печени, почек, степень усвоения препарата.

Существует ряд базовых требований к болеутоляющим средствам, основными из которых являются:

- эффективность при острой и хронической боли;
- безопасность применения, медленное развитие толерантности при длительном применении;
- низкая вероятность формирования лекарственной зависимости;
- незначительное взаимодействие с другими препаратами;
- наличие разнообразных лекарственных форм и различные пути введения.

Как стало известно в последнее время, нейромедиаторы, имеющие пептидную структуру (так называемые эндогенные опиоидные пептиды), вырабатываются в тканях организма и, реагируя с опиатными рецепторами, подавляют боль, а также изменяют ряд вегетативных и эмоциональных реакций. Опиоидные пептиды активно взаимодействуют с биологически активными веществами, в частности с кининами и простагландинами.

В 1971 г. английским исследователем J. Vane предложено универсальное объяснение механизма действия НПВС. Установлено, что НПВС ингибируют биосинтез простагландинов путем блокады ключевого фермента – циклооксигеназы (ЦОГ) и, следовательно, тормозят синтез простаглицина, тромбосана и простагландинов. В 1991 г. открыто несколько изоформ ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2, позднее ЦОГ-3), играющих различную роль в регуляции синтеза простагландинов (Picot D. et al., 1994). При их применении отмечается снижение проницаемости капилляров и соответственно – улучшение микроциркуляции, а также угнетение миграции лейкоцитов в пораженные участки тканей, повышение стабильности лизосомальных клеточных мембран. Поэтому НПВС наряду с анальгетическим эффектом оказывают довольно широкий спектр воздействий (выраженное противовоспалительное, антиагрегантное, капилляропротекторное и в связи с этим в определенной степени гемостатическое действие).

Существующие в настоящее время НПВС относятся к различным группам в зависимости от химической структуры [13], однако эти химически разнообразные соединения имеют единый механизм действия и



сходный терапевтический эффект. В настоящее время наиболее широко используются препараты следующих групп:

1. Арилкарбоновые кислоты – ацетилсалициловая кислота (аспирин).
2. Фенилуксусные кислоты – диклофенак (вольтарен).
3. Пропионовые кислоты – ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен, тиапрофеновая кислота.
4. Индолуксусные кислоты – индометацин (метиндол).
5. Эноликовые кислоты – фенилбутазон (бутадон), пироксикам, мелоксикам (Мовалис).
6. Неислотные производные сульфонида – цефекоксид.

Согласно современным представлениям, НПВС обладают целым рядом фармакологических эффектов, из которых главным является ингибирование активности ЦОГ, катализирующее образование из арахидоновой кислоты простагландинов, являющихся мощными ингибиторами воспалительного процесса. Второй изофермент (ЦОГ-2) участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Причем ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под воздействием некоторых тканевых факторов, индуцирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.). Таким образом, противовоспалительный эффект НПВС связан с подавлением активности ЦОГ-2, а развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта – с подавлением ЦОГ-1. В то же время такой полезный эффект, как снижение агрегации тромбоцитов, при профилактическом применении аспирина связан с подавлением активности именно ЦОГ-1.

Большинство НПВС являются неселективными ингибиторами ЦОГ, т.е. подавляют активность обеих разновидностей этого фермента. Такие препараты, как мелоксикам, набуметон и нимесулид, селективно ингибируют ЦОГ-2 и лишь в незначительной степени – ЦОГ-1. Соотношение активности НПВС по блокированию ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить о их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен данный препарат в отношении ЦОГ-2 и, следовательно, менее токсичен. Например, для мелоксикама она составляет 0,33, для диклофенака и ибупрофена – 2,2, для теноксикама – 15, пироксикама – 33, индометацина – 107.

Эффективность НПВС в большей степени проявляется при боли средней и слабой интенсивности. При сильной висцеральной боли большинство НПВС менее эффективно и уступает по силе действия препаратам группы морфина. В то же время в ряде контролируемых исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака, кетопрофена, ибупрофена и др. Преимущество НПВС перед наркотическими анальгетиками заключается в том, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость.

НПВС обладают и противовоспалительным действием, которое в средних эффективных дозах корре-

лирует со способностью ингибировать ЦОГ, хотя эта зависимость и не является прямой. Согласно экспериментальным данным Я.А. Сигидина (1988), наиболее распространенные НПВС можно расположить по силе воздействия на острое экссудативное воспаление следующим образом: индометацин > флурбипрофен > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > напроксен > фенилбутазон > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота.

Все НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации, хотя наиболее мощные препараты, такие как индометацин, диклофенак, действуют также на фазу пролиферации, снижая синтез коллагена и связанное с ним склерозирование тканей. По противовоспалительной активности все НПВС уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу A_2 , тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как простагландинов, так и лейкотриенов, являющихся важнейшими медиаторами воспаления.

НПВС обладают жаропонижающим эффектом, причем действуют они только при лихорадке. Описан также и антиагрегационный эффект препаратов, проявляющийся в результате ингибирования ЦОГ-1, когда под воздействием НПВС в тромбоцитах происходит подавление синтеза эндогенного проагреганта тромбоксана A_2 . Наиболее сильную и длительную антиагрегационную активность имеет ацетилсалициловая кислота, необратимо подавляющая способность тромбоцита к агрегации. Антиагрегационный эффект других НПВС слабее и является обратимым. Следует учитывать, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 антиагрегационным действием не обладают.

Иммуносупрессивный эффект описан при длительном применении НПВС, хотя он выражен умеренно и имеет вторичный характер.

Интересна дискуссия вокруг возможного профилактического действия НПВС на развитие злокачественных новообразований. Механизм их влияния на опухолевый рост связывают с подавлением ЦОГ-2, которая активно экспрессируется опухолевыми клетками. Ингибируя активность этого фермента и соответственно синтез простагландинов, НПВС способны, по-видимому, стимулировать апоптоз (естественную гибель клеток) и подавлять индуцированную онкогенами клеточную пролиферацию (Dubois, 1996). Имеются данные о том, что длительный прием НПВС снижает риск развития злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, легких и молочной железы (Taketo, 1997; Farrow, 1998; Vainio, 1998).

Для НПВС характерно разнообразие способов введения, а также большая широта применяемых доз, что делает эту группу препаратов весьма удобной для применения в широкой врачебной практике. Также характерна высокая биодоступность, т.е. 90% и более действующей субстанции при приеме внутрь попадает в кровь.

В соответствии с особенностями фармакокинетики НПВС подразделяются на короткоживущие – с периодом полужизни в плазме крови до 4 ч (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен и др.) и длитель-



ноживущие – с периодом полужизни в плазме крови более 12 ч (пироксикам, мелоксикам, фенилбутазон). Применение этих препаратов требует осторожности у женщин со сниженной функцией печени, так как это может привести к кумуляции и повышению риска побочных реакций.

Метаболизируются НПВС в печени, выводятся через почки. С целью минимизации побочных эффектов их назначение противопоказано людям с тяжелой патологией печени и почек.

Основной путь введения НПВС – прием внутрь. Применение их в виде ректальных свечей не имеет особых преимуществ перед пероральным применением, поскольку биодоступность препарата при этом уменьшается, снижается и эффективность (в результате необходима большая доза) и повышается риск возникновения проктита. Свечи целесообразно назначать при невозможности использования данного препарата перорально. Внутримышечное введение НПВС возможно для быстрого купирования острой боли, однако такое длительное применение (более 2-3 дней) не рекомендуется, так как для НПВС характерно развитие инфильтратов, нагноений и мышечных некрозов в месте инъекции.

Один из способов улучшения фармакокинетических параметров НПВС заключается в применении пролонгированных форм (ретард), что позволяет длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в крови при одно- и двукратном приеме. Капсула ретардной формы содержит мелкие гранулы препарата, каждая из которых покрыта полимерной оболочкой. Это обеспечивает пролонгированное всасывание и поддержание концентрации активного вещества в крови на высоком уровне, что в ряде случаев приводит к повышению обезболивающего эффекта, особенно при ночной боли.

Частым показанием для назначения анальгетиков является альгодисменорея – симптомокомплекс, характеризующийся нейровегетативными расстройствами и болевыми ощущениями различной степени выраженности в период менструации. При наличии только болевого синдрома речь идет об альгоменорее или меналгии. Термин «дисменорея» не отражает сущности наблюдаемых явлений, характеризующихся в основном болью [6-8].

Альгодисменорея весьма часто встречается в практике акушера-гинеколога. По данным В.И. Бодяжиной и соавт. (1990), болезненные менструации наблюдаются у 31-52 % женщин в возрасте 14-44 лет, причем у 10% из них боль настолько выражена, что нарушает трудоспособность. Наблюдения исследователей из Австралии, Швеции, а также и из других стран свидетельствуют о еще большей распространенности этого страдания, рассматриваемого по этой причине в качестве не только медицинской, но и социальной проблемы.

Обычно альгодисменорею подразделяют на первичную (эссенциальную), не связанную с анатомическими изменениями в репродуктивных органах, и вторичную, обусловленную патологическими процессами в гениталиях. Первичная альгодисменорея чаще наблюдается у девушек и нерожавших женщин и характери-

зуется в основном острой судорожной болью в животе, напоминающей родовые схватки. Болевой синдром возникает, как правило, при первой в жизни менструации (менархе), реже – спустя некоторое время. Часто сопутствует астено-невротический синдром в сочетании с гипоплазией гениталий, однако нередко встречается альгодисменорея и у физически хорошо развитых пациенток без видимых признаков гипоплазии полового аппарата и неустойчивости ЦНС.

На протяжении длительного времени считалось, что боль, связанная с менструальным периодом, имеет психогенную (неврогенную) природу. Некоторые авторы опубликовали данные о нейроэндокринных сдвигах, нарушениях минерального, углеводного, гормонального обмена, изменениях биоэлектрической активности различных структур головного мозга и т.д. В настоящее время развитие альгодисменореи объясняют чрезмерным синтезом простагландинов. Высокий уровень простагландинов ведет к усилению сократительной активности матки, спазму сосудов и локальной ишемии ткани. Именно нарушение гемодинамики малого таза в виде гипертензии и спазма сосудов или длительной вазодилатации и венозного застоя способствует гипоксии клеток, накоплению аллогенных веществ, раздражению нервных окончаний и возникновению боли. Образование и высвобождение простагландинов провоцируется очень многими раздражителями – стимуляцией нервов и уменьшением доставки кислорода к органу, воздействием гормонов, простым механическим растяжением органа и т.д.

Доказательствами патогенетической роли простагландинов при альгодисменорее являются следующие аргументы: применение НПВС, подавляющих синтез простагландинов (ингибиторы простагландинсинтетазы), уменьшает или полностью ликвидирует симптомы заболевания. В эксперименте выявлено, что простагландины увеличивают сократимость миометрии, вазоконстрикцию артериол и как следствие – ишемию эндометрия, что вызывает боль. Простагландины также воздействуют на чувствительные нервные волокна и повышают их чувствительность, вызванную повышением давления в полости матки при чрезмерной сократимости миометрии. Следовательно, механизм боли при первичной альгодисменорее практически тот же, что и при острой ишемии миокарда – спазм артерий и обескровливание мышечной ткани. Гиперпростагландинемия имеет не только локальный характер. Это наглядно иллюстрируют спастическая головная боль, тошнота, рвота, парестезии, диарея, потливость, озноб, тахикардия, столь часто наблюдаемые при синдроме альгодисменореи.

Вторичная альгодисменорея обычно является симптоматической. Именно поэтому весьма важна диагностика заболеваний, вызывающих возникновение данного синдрома. К их числу относятся воспалительные процессы внутренних гениталий, спаечные процессы в малом тазу, миома матки, остроугольная антефлексия матки, сужение внутреннего зева шейки матки после выскабливания. В некоторых случаях функциональный слой эндометрия при менструации отделяется



и выделяется в виде сплошной перепонки, «слепка матки», не подвергаясь ферментативному расплавлению (как это бывает при нормальной менструации) — так называемая «мембранозная дисменорея» согласно старой терминологии. Выделение из матки нерасплавленного «слепка» эндометрия сопровождается чрезвычайно сильной схваткообразной болью.

Синдром альгодисменореи является основным в клинической картине эндометриоза, при котором в мышечном слое матки (аденомиоз) или в других органах половой системы и вне ее (экстрагенитальный эндометриоз) определяются включения, по строению и функции аналогичные эндометрию. Характерными для эндометриоза (в отличие от первичной альгодисменореи) являются: длительная (в течение 3-5 сут) интенсивная менструальная боль, практически постоянная ее иррадиация в область крестца и прямой кишки, субфебрильная температура и ускорение СОЭ во время менструации, а также значительное увеличение матки перед и во время менструации и уменьшение после нее. У некоторых женщин после введения внутриматочной спирали отмечается вторичная альгодисменорея. В этих случаях концентрация простагландинов в эндометрии значительно повышена.

К числу более редких причин вторичной альгодисменореи следует отнести синдром Аллена-Мастерса — разрывы заднего листка широкой связки матки, наблюдаемые после травматичных родов (обычно при крупном плоде, наложении акушерских щипцов, стремительных родах и т.д.). Варикозное расширение тазовых вен в основании широкой связки матки и собственной связке яичника, а также пороки развития гениталий с односторонним нарушением оттока менструальной крови (добавочный замкнутый рог матки, добавочное замкнутое влагалище и т.п.) также нередко вызывают синдром альгодисменореи. Характерным симптомом альгодисменореи, возникающей при пороках развития гениталий, являются нарастание болезненности менструаций с момента их появления и молодой возраст больных. Исходя из вышеизложенного, следует проводить тщательную дифференциальную диагностику первичной и вторичной форм альгодисменореи.

Полезны диагностические критерии первичной альгодисменореи, приводимые В.И. Бодяжиной и соавт. (1990):

- молодой возраст больных (16-25 лет);
- появление альгодисменореи часто с первой в жизни менструацией или вскоре после нее;
- наличие сопутствующих вегетососудистых симптомов — тошнота, рвота, поносы, потливость, головная боль, обмороки;
- отсутствие патологических изменений при гинекологическом исследовании;
- характерные конституциональные особенности больной — астеническое телосложение, тенденция к снижению массы тела.

Необходимо решительно опровергнуть распространенное, к сожалению, даже среди многих врачей мнение о необязательности лечения альгодисменореи: «так у всех», «после начала половой жизни и родов

все пройдет» и т.д. Подобная тактика недопустима, поскольку после начала регулярной половой жизни и даже после родов альгодисменорея проходит далеко не всегда, а нередко усиливается.

Для лечения различных форм альгодисменореи применяют препараты многих фармакологических групп: ненаркотические анальгетики, седативные, гормональные, спазмолитические препараты, витамины, антагонисты кальция, алкалоиды спорыньи и др., физиотерапевтические методы, психотерапию и др. Тем не менее основным и патогенетически обоснованным является применение ингибиторов синтеза простагландинсинтазы — НПВС.

НПВС обладают анальгезирующим действием, и целесообразность их применения в течение первых 48-72 ч от начала менструации определяется результатами исследований, показавшими, что простагландины выделяются в менструальную кровь в максимальных количествах в первые 48 ч менструации. НПВС понижают содержание простагландинов в менструальной крови и купируют болевой синдром.

Существует также и профилактический (заблаговременный) вариант применения препаратов: за 1-3 дня до предполагаемой менструации по 1 таблетке 2-3 раза в день. Курс лечения, как правило, длится три менструальных цикла. Эффект от НПВС обычно сохраняется в течение 2-3 мес после их отмены, затем боль возобновляется, но бывает менее интенсивной. Аспирин — наиболее распространенный препарат из производных салициловой кислоты и наиболее хорошо изученный из НПВС. Однако, являясь мягким ингибитором ЦОГ, помогает лишь некоторым больным. В последнее время аспирин используется редко, что связано с высокой суточной дозой, необходимой для достижения полноценного эффекта (3-4 г) и высокой частотой развития гастропатий. Ацетомефен (парацетамол) зачастую также недостаточно эффективен. Индометацин оказывает сильное противовоспалительное действие, более выражено угнетает ЦОГ-1, чем ЦОГ-2, поэтому наблюдается высокая частота побочных реакций (по данным Сигидина Я.А., до 30%), в первую очередь гастроинтестинальных. В последнее время чаще всего используются диклофенак, ибупрофен, кетопрофен (кетонал), пироксикам и т.д.

Каждый из препаратов этой группы обладает определенными достоинствами и недостатками (побочным действием). Поэтому при назначении НПВС необходим дифференцированный подход с учетом выраженности альгодисменореи и индивидуальных особенностей пациентки.

Диклофенак, точнее диклофенак натрия, применяется врачами различных специальностей давно и является своего рода «золотым стандартом» НПВС. Это означает, что все препараты данной группы по степени безопасности и эффективности сравниваются в первую очередь именно с диклофенаком. Он может считаться лидером среди НПВС по соотношению клинической эффективности, частоте побочных реакций и стоимости; обладает выраженным противовоспалительным



МОВАЛІС®

мелоксикам



КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ



ШВИДКО

ВПЕВНЕНО

НАДІЙНО



Представництво Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенєвська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Ресстраційні посвідчення: UA/2683/01/01, UA/2683/02/01 UA/2683/03/01, UA/2683/02/02.



эффектом, хорошим обезболивающим действием, при этом стабильно занимая ведущее место в клинических исследованиях и метаанализах, посвященных сравнительной переносимости НПВС.

Начиная с 1983 г., в практику прочно вошел структурный аналог диклофенака натрия – его калиевая соль. Введение в молекулу диклофенака калия позволило добиться более быстрого проявления фармакологического эффекта уже при пероральном применении. При одинаковой эффективности пероральная форма диклофенака калия действует так же быстро, как внутримышечная инъекция.

Ибупрофен является одним из наиболее хорошо известных лекарственных препаратов, широко применяемых в лекарственной практике с 1969 г. Его анальгезирующее действие при средних терапевтических дозах (1200-1800 мг/сут) существенно превосходит противовоспалительное. Более чем 30-летний опыт применения ибупрофена в мировой клинической практике показал, что этот препарат вызывает минимальное количество побочных реакций. По сравнению с другими НПВС ибупрофен оказывает наименьшее ulcerогенное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Несмотря на появление селективных ингибиторов ЦОГ-2, до настоящего времени ибупрофен выступает в роли «золотого стандарта» по переносимости, в связи с чем в большинстве стран разрешена безрецептурная его продажа. Препарат полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-3 ч; 99% препарата связывается с белками плазмы, метаболизируется в печени в неактивные метаболиты; 90% дозы выделяется почками, частично в свободной форме, частично в виде конъюгатов; небольшие количества выделяются с желчью. Период полувыведения составляет примерно 2 ч. Полное выведение завершается через 24 ч. Анальгетический эффект длится около 8 ч.

В механизме действия ибупрофена, как и других НПВС, существенную роль играет его ингибирующее влияние на биосинтез простагландинов. Кроме того, имеются данные о стимулирующем влиянии ибупрофена на образование интерферона и его способности оказывать иммуномодулирующее действие и улучшать показатель неспецифической резистентности организма. Препарат подавляет агрегацию тромбоцитов, при длительном применении оказывает десенсибилизирующее действие.

Среди лекарственных средств, относящихся к преимущественным ингибиторам ЦОГ-2, наиболее детально изучен мелоксикам (Мовалис), высокая селективность которого по отношению к ЦОГ-2 подтверждена практически всеми используемыми методами [18]. Данные контролируемых исследований свидетельствуют о сходной эффективности, но более высокой безопасности мелоксикама по сравнению с диклофенаком, пироксикамом, напроксеном. Сравнение эффективности разных доз мелоксикама (7,5; 15 и 22,5 мг/сут) во время 12-недельного контролируемого испытания свидетельствует о дозозависимой эффективности препарата по сравнению с плацебо.

Результаты метаанализа (более 20 374 пациентов) контролируемых исследований по частоте гастроэнтерологических побочных эффектов в сравнении с диклофенаком, пироксикамом, напроксеном свидетельствуют о снижении их относительного риска на фоне лечения Мовалисом. Наблюдалась более низкая частота всех гастроэнтерологических побочных эффектов, в частности отмены в связи с эффектами диспепсии и тяжелых осложнений. Особенно важным является то, что относительный риск развития последних снизился на 48%. Убедительные данные эффективности препарата были получены в многоцентровом контролируемом сравнительном исследовании Meloxicam Large Scale International Study (MELISSA) мелоксикама (Мовалис) в дозе 7,5 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут, включавшем 9323 пациента. По уменьшению боли мелоксикам оказался равным диклофенаку, превосходя последний по переносимости. Эти данные подтверждаются фармакоэпидемиологическими 12-месячными исследованиями эффективности и переносимости Мовалис и неселективных НПВС.

При одинаковой клинической эффективности частота гастроэнтерологических побочных эффектов при приеме Мовалис составила 1,8%, а стандартных НПВС – 3,2%, выраженные осложнения выявлены лишь в 0,1 и 0,7% случаев соответственно. Снижение риска возникновения побочных реакций при сохранении клинического эффекта мелоксикама позволяет считать его одним из самых перспективных препаратов в лечении.

Кроме того, в последнее время появились комбинированные препараты, сочетающие обезболивающий, противовоспалительный, антигистаминный, спазмолитический и прочие эффекты. Безусловно, в определении правильной тактики ведения больных с болевым синдромом основное значение имеет правильная диагностика его причины. Как правило, это относится к тем формам заболеваний, которые обусловлены органической патологией репродуктивной системы, нередко требующей оперативного лечения.

Основной ошибкой в ведении пациенток с данной патологией является длительное лечение с применением обезболивающих средств без соответствующего диагностического контроля – *Ignoti nulla curatio morbi* (Нельзя лечить неузнанную болезнь – лат.). Своевременная и точная диагностика, правильно назначенная рациональная терапия играют огромную роль в максимальной эффективности лечения того или иного заболевания. В процессе лечения профессиональная подготовка врача сочетается с его личным опытом. Среди множества факторов, обуславливающих качество терапевтического воздействия, подготовка врача занимает главенствующее место. Обоснование назначаемого лечения и степень соответствия его конкретному болезненному процессу определяются знанием лечащего врача этиологии и патогенеза этого заболевания, а также умением владеть методикой индивидуального подбора того или иного препарата для конкретной пациентки.

Список литературы находится в редакции



Використання препарату Лаферон-ФармБіотек[®] у лікуванні патології шийки матки, асоційованої з ВПЛ

С.І. Жук, д.м.н., професор кафедри акушерства, гінекології і перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика
І.Ю. Поліщук, завідувач лікувально-діагностичного відділення НВП ТОВ «Медивин», м. Вінниця

Папіломавірусна інфекція та репродуктивне здоров'я жінки перебувають у центрі уваги лікарів різних спеціальностей у зв'язку з пошкоджуючим впливом вірусу папіломи людини (ВПЛ) на різні ланки репродуктивної системи. Насамперед це відноситься до патології шийки матки. Доведено можливість передачі вірусу від матері до плода з ураженням верхніх дихальних шляхів дитини, а також властивість вражати клітини трофобласта, що може обумовлювати переривання вагітності (Lagergren J., 1996, Calinisan J. et al, 2002).

Рак шийки матки (РШМ) є актуальною медичною та соціальною проблемами в усьому світі. Ця патологія посідає друге місце серед злоякісних новоутворень жіночих репродуктивних органів. За даними Національного канцер-реєстру України, останніми роками помітно зростає захворюваність на РШМ серед молодих жінок віком до 40 років: у групі осіб від 20 до 24 років цей показник збільшився на 70%, а серед жінок віком 30-34 років – майже на 30%. Щорічно в Україні помирає близько 2,5 тис. хворих на РШМ, з них понад 700 – жінки репродуктивного віку [4, 5, 17].

Доведено, що рання діагностика та раціональне лікування фонових і передракових захворювань шийки матки відіграють провідну роль у зниженні захворюваності та смертності від РШМ.

За даними Є.В. Коханевич, частота дисплазій (цервікальних неоплазій) шийки матки в популяції становить до 5%, в структурі захворюваності шийки матки – 17-20% [3].

Патогенез розвитку РШМ в усьому світі розглядається в нерозривному зв'язку з ВПЛ. Виявлення генетичного матеріалу цього вірусу у хворих на РШМ перевищує 95% [1, 7, 18].

За даними ВООЗ, від моменту інфікування ВПЛ до появи вірус-індукованих неоплазій проходить 5-10 років. Епідеміологічні дані свідчать, що близько 10% всіх випадків генітальної ВПЛ-інфекції супроводжуються розвитком раку.

Ідентифіковано понад 100 серотипів ВПЛ, з яких 30 – мають тропність до шкіри та слизових оболонок аногенітальної ділянки [19]. За здатністю ініціювати диспластичні (передракові) зміни та рак усі відомі типи папіломавірусів умовно поділили на групи високого та низького ризику. Типи ВПЛ 6, 11, 42, 43, 44 були

класифіковані як серотипи низького ризику розвитку раку. Віруси цієї групи є причиною виникнення конділом. Вони виявляються при легкій дисплазії. Типи ВПЛ 16, 18, 31, 33, 39, 48, 51, 52, 56 віднесені до групи високого ризику розвитку раку [20]. Найбільш високий онкогенний потенціал мають серотипи 16 і 18. Зазначені типи вірусів виявляються у 93-95% преінвазивних та інвазивних форм РШМ. За наявності плоскоклітинного раку частіше всього визначається ВПЛ 16-го типу, в той час як при аденокарциномі та низькодиференційованому РШМ – ВПЛ 18-го типу. Крім того, ідентифікація ВПЛ 18-го типу у пацієток із цервікальним раком є чинником високої агресивності пухлини і відповідно – високого ризику рецидиву захворювання [19, 23].

Контагіозність ВПЛ дуже висока: захворювання може розвинути при інфікуванні поодинокими вірусними частками. Проникнення інфекції відбувається внаслідок мікропошкоджень епітелію. ВПЛ є облигатним внутрішньоклітинним паразитом. Найбільш вразлива ділянка – це зона переходу багаточарового плескато епітелію в циліндричний. Клітинами-мішенями є епітеліоцити базального шару.

В інфікованих клітинах вірусний геном може існувати за двома формами: епісомальною та інтегрованою [13]. Епісомальна (поза хромосоמוю) – вважається доброякісною формою паразитування. На цьому етапі вірусні частки активно продукуються і виявляються в цитоплазмі епітеліальної клітини, легко можуть передаватися партнерові при статевих контактах – так званий період продуктивної інфекції.

У процесі канцерогенезу вірусна ДНК проникає в геном інфікованої клітини, відбувається процес інтеграції. Лише в інтегрованій формі ВПЛ має здатність викликати злоякісну трансформацію, оскільки ДНК ВПЛ бере під контроль генетичний матеріал клітинного господаря для створення ВПЛ-кодованих протеїнів. Звільняються клітинні фактори росту, що стимулюють епітеліальну проліферацію. При цьому клітина набуває здатності посиленого ділення, але оскільки синтез власних білків у ній пригнічений, то диференціювання та дозрівання епітеліоцитів порушується. Такі клітини, досягнувши межі 2-3-го ряду проміжного шару епітелію шийки матки, руйнуються, тим самим порушуючи динаміку клітинного оновлення



епітеліального пласта, тобто виникає дисплазія. В інтегрованій формі вірусні часточки не виділяються. Цей період інфекції називається непродуктивним і супроводжується такими морфологічними особливостями або змінами, як: койлоцитоз, акантоз, дискератоз, гіперплазія базальних клітин, гіпер- та паракератоз, наявність патологічних мітозів.

Інтеграція вірусу у клітинний геном супроводжується частковою втратою вірусного генетичного матеріалу, але з обов'язковим збереженням генів Е6 та Е7. Ці гени визначаються у геномах усіх типів ВПЛ, у тому числі 6 та 11. Але викликати злоякісну трансформацію в клітині спроможні лише гени Е6, Е7 папіломавірусу 16-го та 18-го серотипів. Вірусні онкогени обумовлюють синтез однойменних онкобілків. Однією з головних мішеней для білків Е6, Е7 є клітинні гени-супресори пухлинного росту р53 та рRb. Утворюються неактивні комплекси Е6-р53 і Е7-рRb. Клітинні регулятори р53 і рRb запобігають розмноженню та накопиченню в організмі аномальних клітин. Вони мають здатність активізуватися при різних внутрішньоклітинних порушеннях і у відповідь на це спричинити або екстрену зупинку клітинного циклу в G1- та G2-фазах, або апоптоз. Порушення функції генів р53 та рRb призводить до підвищення життєздатності пошкоджених клітин і як наслідок – до значного збільшення швидкості накопичення в організмі клітин із різними змінами геному, в т.ч. і онкогенними [9, 19-22].

Оскільки ВПЛ-інфекція є епітеліотропною, то особливо важливого значення набуває стан системи місцевого захисту репродуктивних органів. Слизова оболонка піхви – це механічний та функціональний бар'єри, що відіграють роль імунного фільтра, в якому виділяють гуморальну (лізоцим, імуноглобуліни, інтерлейкіни, інтерферони) та клітинну (Т- і В-лімфоцити, макрофаги, клітини Лангерганса) ланки [15].

Інтерферони – гетерогенний клас білків – є універсальним чинником захисту клітин від вторгнення будь-яких чужорідних агентів, а також захисту геному клітини від вірусної інтеграції. Інтерферони здатні зупиняти практично всі стадії вірусної реплікації [11]. Крім того, інтерферони чинять протипухлинну дію, в основі якої лежить здатність безпосередньо пригнічувати ріст клітин пухлини, сповільнювати клітинний цикл і сприяти переходу його до фази спокою, знижувати синтез РНК і білків клітиною [6]. Доведено, що показники інтерферонового статусу у переважній більшості осіб із ВПЛ-інфекцією змінені більшою мірою, ніж показники клітинного імунітету [15].

У пацієнок із передраковими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусом папіломи, знижена не лише системна (більш ніж у два рази), а й локальна продукція інтерферону. При проведенні цілої низки клінічних досліджень було виявлено достовірні зміни в системі локального імунітету. Так, при дисплазії II-III ступеня вміст інтерферонів у цервікальному секреті в чотири рази нижчий, ніж при легкій дисплазії [3].

Усе вище зазначене стало вагомим аргументом для розробки комплексної терапії ВПЛ-інфекції, що вклю-

чає застосування сучасних методів деструкції патологічного вогнища разом із призначенням комбінації локальних і системних імуномодуляторів.

Мета цього дослідження – оцінка ефективності противірусного препарату Лаферон-ФармБіотек® у формі супозиторіїв у поєднанні з імуномодулятором системної дії та деструктивним методом в комплексному лікуванні патології шийки матки, асоційованої з папіломавірусною інфекцією.

Матеріали та методи дослідження

Лаферон-ФармБіотек – перший рекомбінантний інтерферон, синтезований в Україні. Технологія біологічного синтезу розроблена в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України. Продукт синтезується мікробними клітинами *E. coli*, в генетичний апарат яких вбудований ген, що кодує людський α -2b-інтерферон. Рекомбінантний інтерферон повністю ідентичний природному. На жодному з етапів отримання препарату не використовується донорська кров чи її компоненти. Чистота кінцевого продукту контролюється методами, що відповідають сучасним міжнародним стандартам.

Лаферон-ФармБіотек використовують місцево у вигляді супозиторіїв: по 1 супозиторію в піхву на ніч через день дозою 3 млн МО, в кількості 10 штук.

У комплексній терапії як засіб системної дії ми використовували препарат рослинного походження з імуномодуючими властивостями в звичайному дозуванні. Серед усіх існуючих деструктивних методів лікування ми надали перевагу радіохірургічному. Це новий метод атравматичного розрізу та коагуляції м'яких тканин без їхнього руйнування. Високочастотна енергія фактично випаровує клітину. Підставою для використання саме радіохірургічного методу деструкції є його безпечність, доступність для використання на практиці, відсутність післяопераційних рубцевих змін і здатності до утворення колоїдів [14]. Джерело радіохвильової дії – радіохірургічний апарат «Сургітрон» виробництва фірми Ellman International (США). Системну та локальну противірусну терапію проводили до і після деструкції патологічного вогнища.

До групи дослідження не входили вагітні та жінки в період лактації; пацієнтки, які раніше використовували противірусні препарати; хворі з тяжкою супутньою патологією; пацієнтки з інтелектуальними чи психічними розладами; особи з індивідуальною непереносимістю препаратів.

Групу спостереження становили 32 пацієнтки з патологією шийки матки, асоційованою з ВПЛ-інфекцією. Наявність збудника встановлювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Вік хворих коливався у межах від 19 до 46 років і в середньому становив 27,4 року. Жінки заперечували використання противірусних препаратів в анамнезі.

Після з'ясування скарг та збору анамнезу всім пацієнткам проведено загальний та гінекологічний огляд. Забір матеріалу для бактеріоскопічного і цитологічного досліджень проводили шпателем Ейра та цервікальною



щіточкою Cervix-Brush; фіксацію та фарбування бактеріоскопічних мазків – за Папенгеймом, цитологічних – за методикою Папаніколау в модифікації.

Методом ПЛР визначали: ВПЛ високого та низького онкогенного ризику, вірус простого герпесу, хламідію, мікоплазму, уреоплазму. Проводили просту та розширену кольпоскопію (з 3-5% розчином оцтової кислоти, 2-3% розчином Люголя) при збільшенні у 8, 10, 12, 20 разів. Використовували кольпоскопи Scanner-МК-300 та Scanner-МК-200.

Усім пацієнткам зроблено УЗД з використанням трансвагінального та абдомінального датчиків, з доплерографією, а також патоморфологічне дослідження біоптату (за показаннями).

Результати досліджень та їх обговорення

Молекулярно-біологічні методи діагностики ВПЛ-інфекції призначені для виявлення ДНК вірусу в матеріалі, отриманому з цервікального каналу, з поверхні екзоцервіксу і слизової оболонки піхви та ін. Дуже чутливим і поширеним методом є ПЛР-діагностика з типом- та видоспецифічними праймерами.

Методом ПЛР (табл. 1) виявлено папіломавірус високого онкогенного ризику у 24 випадках, що становить 75%, тобто у більшості пацієнток. ДНК папіломавірусів високого та низького онкогенного ризику виявлено у семи випадках (21,8%), ДНК ВПЛ низького ризику – в одному випадку (3,12%).

Слід зазначити, що до чинників, які негативно впливають на перебіг ВПЛ-інфекції, відносять не тільки часте поєднання зі збудниками інших захворювань, що передаються статевим шляхом, а і порушення вагінальної мікрофлори. Однією з важливих функцій нормальної мікрофлори є підтримання разом з імунною системою колонізаційної резистентності, що забезпечує стабільність кількісного співвідношення мікробних асоціацій. Доведено, що при дисбіотичних процесах на фоні зміненої рН піхвового середовища і тканинної гіпоксії підвищується ризик активації вірусних та інших інфекцій.

Бактеріоскопічне дослідження мазків і проведення ПЛР-діагностики дали можливість виявити кандидоз у семи випадках (21,8%), хламідіоз у п'яти (15,6%), гарднерельоз у п'яти (15,6%), уреоплазмоз у п'яти (15,6%), мікоплазмоз у трьох (9,37%) (табл. 2).

Таблиця 1. Результати ПЛР-діагностики

| ПЛР- діагностика | Кількість випадків | Відсотки |
|---------------------------------|--------------------|----------|
| ВПЛ високого ризику | 24 | 75 |
| ВПЛ низького ризику | 1 | 3,12 |
| ВПЛ високого та низького ризику | 7 | 21,8 |

ДНК *Herpes simplex virus* 1, 2 виявлено у трьох (9,37%) пацієнток, хоча клінічні прояви герпетичної інфекції були відсутні. У двох (6,25%) хворих із ознаками гострого екзоцервіциту виявлено *Trichomonas vaginalis*. Лікування протозойної та бактеріальної інфекцій проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ (2001).

Кольпоскопія є інформативним і порівняно недорогим методом діагностики захворювань шийки матки, що дає змогу визначити характер, локалізацію та оцінити фон, на якому виник патологічний процес; виконати прицільну біопсію.

Кольпоскопічна картина слизової шийки матки в 19 випадках була представлена ектопією циліндричного епітелію. У більшості досліджень спостерігалось поєднання двох, трьох і більше кольпоскопічних ознак в одній хворій. Так, ектопія циліндричного епітелію поєднувалася з незакінченою зоною трансформації та нижнім ацетобілим епітелієм у трьох випадках (9,4%), з ніжною пунктуацією у двох (6,25%), з ніжною мозаїкою у трьох (9,4%), з незакінченою зоною трансформації у чотирьох (12,5%), з грубою мозаїкою та ацетобілим епітелієм у трьох (9,4%). І лише в чотирьох (12,5%) випадках виявлена ізольована ектопія циліндричного епітелію без інших кольпоскопічних змін.

Дрібні кондиломи слизової шийки матки та піхви виявлено у двох (6,25%) пацієнток, кольпоскопічна картина екзоцервіциту спостерігалась у двох (6,25%), нижню мозаїку визначено у двох (6,25%) випадках, нижню пунктуацію – у двох (6,25%). Груба мозаїка в поєднанні з пунктуацією та грубим ацетобілим епітелієм виявлена у чотирьох (12,5%) пацієнток, рубцева деформація, ацетобілий епітелій і закінчена зона трансформації – в одній (3,1%) жінки [2, 8].

Доведено, що передракові стани та РШМ рідко виникають на незмінній слизовій, частіше це відбувається на фоні доброякісної (фонової) патології, асоційованої з ВПЛ-інфекцією, при несвоєчасному та неадекватному їх лікуванні.

Цитологічний метод дослідження забезпечує можливість ранньої діагностики фонових, передракових станів та РШМ, а також дає змогу в динаміці оцінити ефективність проведеного лікування. При дослідженні онкоцитології виявлено, що мазки запального типу становлять 71,8%, дисплазії різного ступеня тяжкості – 28,2% всіх випадків (табл. 3).

Таблиця 2. Результати бактеріоскопічного дослідження та ПЛР-діагностики

| Збудник інфекції | Кількість випадків | Відсотки |
|----------------------------------|--------------------|----------|
| <i>Gardnerella spp.</i> | 5 | 15,6 |
| <i>Candida spp.</i> | 7 | 21,8 |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | 5 | 15,6 |
| <i>Mycoplasma</i> | 3 | 9,37 |
| <i>Ureaplasma</i> | 5 | 15,6 |
| <i>Trichomonas vaginalis</i> | 2 | 6,25 |
| <i>Herpes simplex virus</i> 1, 2 | 3 | 9,37 |



Гістологічне дослідження є останнім етапом комплексного обстеження і має значну діагностичну цінність для встановлення заключного діагнозу та визначення тактики ведення пацієнтки з патологією шийки матки. Якість гістологічної діагностики великою мірою залежить від правильного методу отримання матеріалу для дослідження. Перевага надається прицільній біопсії, коли матеріал береться з найбільш підозрілих ділянок шийки матки, під контролем простої та розширеної кольпоскопії.

За показаннями прицільна біопсія шийки матки була проведена у 28 пацієнток (табл. 4). За результатами патолого-гістологічного дослідження діагноз дисплазії встановлено у дев'яти випадках (28,2%), що співпадає з результатами онкоцитології.

Згідно з міжнародною кольпоскопічною термінологією, виділяють малі (слабо виражені) та великі (грубі) кольпоскопічні зміни (Рим, 1990). Клінічно доведено залежність між ступенем вираженості кольпоскопічних змін і ступенем тяжкості дисплазії. Так, при тяжкій дисплазії переважають грубі кольпоскопічні зміни, при помірній дисплазії з однаковою частотою можуть зустрічатись як малі, так і великі зміни, при легкій дисплазії частіше виявляються малі кольпоскопічні зміни [11].

При аналізі отриманих результатів кольпоскопічного, цитологічного та гістологічного досліджень встановлено, що грубим кольпоскопічним змінам, виявленим у семи випадках, відповідають: легка дисплазія – в одному випадку, помірна – в чотирьох, тяжка дисплазія у двох випадках (рисунок).

Лише в одному випадку з дев'яти виявлених дисплазій спостерігалася невідповідність між ступенем тяжкості дисплазії, встановленої гістологічним (помірною) та цитологічним (легкою) методами. Отже, пацієнткам із патологією шийки матки доцільно проводити комплексне обстеження, що зводить до мінімуму можливі помилки.

Локальна радіохірургічна деструкція патологічного вогнища у пацієнток із фоновими процесами та легкою дисплазією шийки матки була проведена у 20 (62,5%) випадках. Радіохірургічна конусовидна екс-

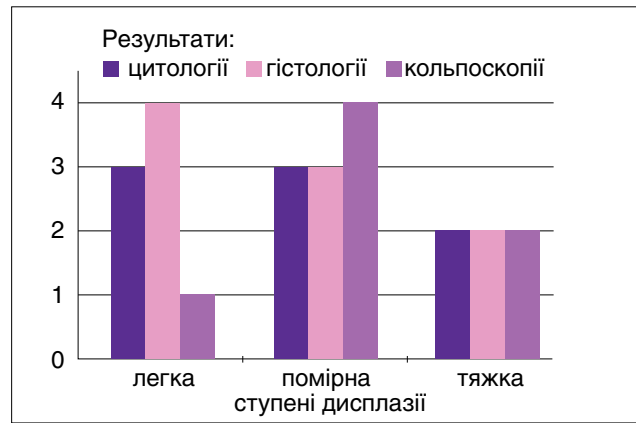


Рисунок. Результати цитологічного, гістологічного та кольпоскопічного висновку при різних ступенях дисплазії

цизія шийки матки виконана п'яти (15,6%) хворим. У семи (21,9%) пацієнток при контрольній кольпоскопії відмітили самостійну епітелізацію фонових процесів шийки матки.

Усі пацієнтки відмічали добру переносимість препаратів, алергічних реакцій у нашому дослідженні зареєстровано не було. При використанні препарату Лаферон-ФармБіотек у вигляді супозиторіїв не виявлено негативного подразнюючого впливу на стан слизової оболонки піхви та шийки матки.

Ефективність лікування вперше оцінювали через 2 міс після закінчення лікування за даними ПЛР-діагностики, онкоцитології, кольпоскопії.

При дослідженні цитологічних мазків не було встановлено жодного випадку з ознаками дисплазії. Кольпоскопічно у пацієнток, яким проводили деструктивне лікування, фіксували добре загоєння в усіх випадках. ДНК ВПЛ при контрольному дослідженні виявлено у шести (18,75%) випадках. За власним бажанням дві пацієнтки провели третій курс протівірусної терапії, обмежившись лише місцевим застосуванням препарату Лаферон-ФармБіотек.

Повторне оцінювання ефективності терапії проводили через 4 міс після закінчення лікування, в тому

Таблиця 3. Результати цитологічного дослідження

| Результат онкоцитології | Кількість випадків | Відсотки |
|-------------------------|--------------------|----------|
| Запальний тип | 23 | 71,8 |
| Легка дисплазія | 3 | 9,37 |
| Помірна дисплазія | 4 | 12,5 |
| Тяжка дисплазія | 2 | 6,25 |

Таблиця 4. Результати гістологічного дослідження

| Отримані результати | Кількість випадків | Відсотки |
|---|--------------------|----------|
| Ендоцервікоз, що загоюється | 8 | 28,5 |
| Ендоцервікоз, що загоюється з гіпер-, паракератозом | 4 | 14,2 |
| Прогресуючий ендоцервікоз | 4 | 14,2 |
| Стаціонарний ендоцервікоз | 2 | 7,1 |
| Проста лейкоплакія | 1 | 3,5 |
| Легка дисплазія | 4 | 14,2 |
| Помірна дисплазія | 3 | 10,7 |
| Тяжка дисплазія | 2 | 7,1 |



ж обсязі. Кольпоскопічних ознак наявності ВПЛ-інфекції не виявлено в жодному з випадків. Нами отримані негативні результати контрольної онкоцитології.

ДНК ВПЛ не виявлено у 28 (87,5%) пацієнток, при чому у двох із них отримано негативний результат після проведеного третього курсу лікування препаратом Лаферон-ФармБіотек у вигляді супозиторіїв.

Висновки

Отримані клінічні результати свідчать про доцільність використання саме комплексного лікування патології шийки матки, асоційованої з ВПЛ-інфекцією, що включає противірусну терапію та метод деструкції. Використання місцевих і системних препаратів із противірусною, імунокорегуючою та антипроліферативною дією є патогенетично обумовленою. Включення до схеми лікування противірусних препаратів місцевої дії дає можливість безпосередньо впливати на вірус у вогнищі ураження, а також на місцеві чинники імунітету.

Слід звернути увагу на переносимість препаратів, відсутність грипоподібних побічних дій препарату Лаферон-ФармБіотек, які досить часто мають місце при парентеральному чи внутрішньоцервікальному субепітеліальному його введенні. На відміну від ін'єкційних форм, при використанні препарату Лаферон-ФармБіотек у вигляді супозиторіїв не було необхідності звертатися по допомогу до медичного персоналу.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про доцільність, високу клінічну ефективність, простоту використання та добру переносимість препарату Лаферон-ФармБіотек у вигляді супозиторіїв на фоні імуномодулятора системної дії та деструктивного методу.

Враховуючи вірусну етіологію передракових процесів шийки матки, застосування комплексного обстеження та лікування даних змін дозволяє перервати патогенетичний ланцюг переходу дисплазії в РШМ.

Література

1. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 112 с.
2. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. — М., 2002. — 287 с.
3. Вакуленко Г.А., Коханевич Е.В., Щепотин И.Б. Программа диагностики и лечения дисплазий эпителия шейки матки. — К., 2007. — 23 с.
4. Воробьева Л.И., Деркач И.М., Федоренко З.П. и др. Скрининг рака шейки матки в Украине: современное состояние и перспективы развития. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Ч. 1. — Минск, ОДО «Тонпик», 2004. — С. 217-218.
5. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Ч. 1. — Минск, 2004. — С. 42-46.

6. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Готовцева Е.П. Интерфероновый статус в норме и при различных заболеваниях // Система интерферона в норме и при патологии. — М., 1996. — С. 135-146.

7. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В. и др. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции // Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 48, № 1. — С. 43-46.

8. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия: Атлас. — К., 1997. — 56 с.

9. Киселев В.И. Папилломавирусная инфекция. — М., 2003.

10. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология. — Т. 3, № 2. — С. 156-165.

11. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н. и др. Эпителиальные дисплазии шейки матки. — М., 2006.

12. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. — М., 2005. — 390 с.

13. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Бебнева Т.Н. Значение вируса папилломы в развитии диспластических процессов шейки матки. Клинические лекции. — М., 2007.

14. Радзинский В.Е., Ординянц И.М. Радиохирургическое лечение при доброкачественных заболеваниях шейки матки // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1999. — № 1. — С. 84-87.

15. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / Руководство для практикующего врача. — М., 2005. — 144 с.

16. Сидорова И.С., Леваков С.А. Фоновые и предраковые процессы шейки матки. — М., 2006. — 96 с.

17. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. Рак в Україні, 2001-2002. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Національного канцер-реєстру України. — К., 2003. — № 4. — 72 с.

18. Bosch F.X., Lorincz F., Nuno N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Pathol. — 2002. — Vol. 55. — P. 244-265.

19. De Villiers E.-M. Human pathogenic papillomavirus types: an update / Ed. H. zur Hausen // Human pathogenic papillomavirus, Topics in Microbiology and Immunology. — Berlin, 1994. — Vol. 186. — P. 1-13.

20. Lorins A., Reid R., Jenson A. et al. / Obstet. Gynecol. — 1992. — V. 79. — P. 328-337.

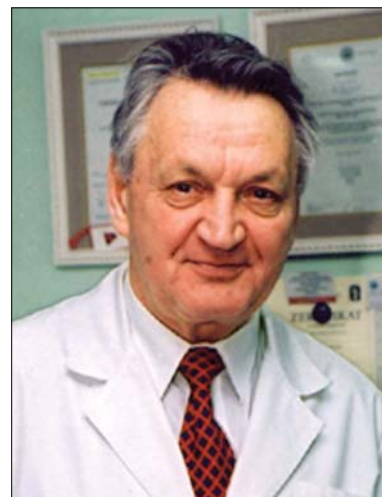
21. Scheffner M., Werness B.A., Huibregtse J.M. et al. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53 // Cell. — 1990. — Vol. 63. — P. 1129-1136.

22. Rorke E.A. Antisense human papillomavirus (HPV) E6/E7 expression, reduced stability of epidermal growth factor, and diminished growth of HPV-positive tumor cells // J. Nat. Cancer Inst. — 1997. — V. 89, № 17. — P. 1243-1245.

23. Ferguson A.W., Svoboda-Nevman S.M., Frank T.S. Analysis of human papillomavirus infection and molecular alterations in adenocarcinoma of cervix. Mod Pathol. — 1998.



Дивертикулы женской уретры



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

Эпидемиология

Патологией, которая одновременно входит в компетенцию гинеколога и уролога, являются дивертикулы уретры. Рассматриваемое заболевание у женщин встречается редко, и по данным отдельных авторов, его частота составляет от 0,6 до 6% среди взрослой популяции [1, 2]. Приблизительно такая статистика приводится и в последние годы (1-5%) [3]. Результаты собственных исследований, которые проводились нами на протяжении 18 лет и включали поиски причин рецидивирующей инфекции у 863 женщин, позволили нам обнаружить истинные дивертикулы женской уретры у 16 пациенток (2%), уретероцеле у 27 (3%) и парауретральные кисты у 24 (3%).

Существование дивертикула женской уретры впервые описано W. Neuf в 1805 г. [4], но эта нозологическая единица редко распознавалась до 1930 г., когда стали появляться эпизодические сообщения об этой патологии. Общее понимание и диагностика заболевания улучшились начиная с 1950 г., когда была предложена уретрография с положительным давлением. Так, H.J. Davis и K.W. Telinde публикуют сведения о 121 пациентке с дивертикулами уретры, что превысило число таких больных, выявленных за предыдущие 60 лет [5]. В 1970 г. анализируются результаты диагностики и лечения в одной клинике — 120 дивертикулов женской уретры [6].

Дивертикулы уретры у женщин встречаются в основном в возрасте от 20 до 60 лет (в среднем у 40-летних пациенток), хотя следует отметить, что эта патология имеет место более часто, чем диагностируется.

Этиология и патофизиология

Многочисленные клинические наблюдения позволяют утверждать, что дивертикулы уретры обнаруживаются в местах локализации парауретральных желез, однако теории патогенеза рассматриваемой нозологической единицы активно дебатированы на протяжении более столетия. Теории формирования дивертикулов уретры в основном касаются вопроса: являются ли они врожденными или приобретенными.

Если они приобретенные, то может ли это быть следствием инфекции, родов или вовсе ятрогении? Аргументы в пользу того, что заболевание является врожденным, теряют свою силу из-за того факта, что дивертикулы уретры редко обнаруживаются у девочек. Так, при обследовании 121 женщины, выполненном ранее цитированными авторами [5], заболевание ни разу не было диагностировано в возрасте до 20 лет. Только у 6,5% этих больных симптоматика появилась до 20-летнего возраста. Анализируемые нами наблюдения свидетельствуют о том, что заболевание является врожденным. Подтверждающим это фактом служат наблюдения, в которых была выявлена локализация дивертикулов в том месте, где эктопированный мочеточник соединяется с уретрой. Они расположены в местах, где имеются остатки протоков Гартнера, а некоторые пациентки лечились по поводу дивертикулов, содержащих клоагенные остатки.

Вместе с тем имеются суждения в пользу приобретенного генеза дивертикулов. В начале прошлого столетия причиной их формирования считалась родовая травма. Патогенетически это объяснялось тем, что под давлением головки плода или акушерских щипцов разрывается слой внутренней мускулатуры уретры, приводя к последующему образованию грыжи и дивертикула. Однако дальнейшие исследования достоверно показали, что дивертикул уретры может возникнуть у нерожавших пациенток, и на этом единственном факте гипотеза приобретенного заболевания была отвергнута.

Более охотно воспринимаются объяснения, согласно которым рецидивирующие инфекции и обструкция парауретральных желез приводят к образованию субуретральных кист. Эти кисты могут спонтанно разрываться и вскрываться в просвет уретры. Постоянные раздражения мочой, которая во время каждого мочеиспускания задерживается в полости этого образования, может в конечном счете привести к эпителизации и формированию постоянного дивертикула. В настоящее время такое объяснение принято большинством исследователей, рассматривающих дивертикул уретры как приобретенное заболевание



инфекционной этиологии. Есть основания полагать, что инфицирование парауретральных желез происходит обычной влагалищной флорой. Наиболее часто высеваемыми организмами являются *Escherichia coli* и другие грамотрицательные бактерии типа *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus fecalis*. В настоящее время считается, что уретральная инфекция, поражающая парауретральные железы, может привести к формированию дивертикулов, хотя чаще ведущая роль в этиологии приписывается гонорее.

Предложено много иных возможных причин дивертикулов уретры: родовая травма; высокое внутрипузырное давление при мочеиспускании в случаях закрытия и спазмирования наружного сфинктера у неврологических больных, инструментальные повреждения, камни мочеочника, а также вследствие стриктур уретры; проводимые уретральные и влагалищные операции, осложняющиеся неполноценным заживлением или присоединившейся инфекцией. Имеются указания на возможную этиологическую роль эндометриоза [7], хотя среди 46 наблюдений дивертикулов женской уретры отмечен только один случай эндометриоза [8]. Могут иметь место врожденные факторы, включая дефекты Гартнеровых протоков, порочное объединение первичных складок, наличие клеточных гнезд, а также Вольфовы протоки или влагалищные кисты, которые вскрываются в уретру.

J.W. Hoffman формировал восковые модели воспаленной уретры и выявил в ее просвете отверстия парауретральных желез [7]. Его опыты поддерживают концепцию перехода воспаления субуретральной инфекции в абсцесс, который затем выстилается эпителием. Парауретральные железы воспаляются и закупориваются, потом прорываются в уретру, формируя сообщение между дивертикулом и просветом уретры. Микроскопические исследования показали, что парауретральные железы можно обнаружить вдоль большей части длины уретры (которые локализируются в основном заднелатерально), и большинство из них открываются в дистальной части уретры. Они представляют собой сложную систему тубулоальвеолярных структур, а их число может насчитывать более 30. Железы Скина, наиболее крупные из парауретральных, опорожняются в наружное отверстие мочеиспускательного канала и часто рассматриваются отдельно.

Парауретральные железы – это тубулоальвеолярные структуры, которые преимущественно выявляются в дистальных 2/3 уретры и здесь же открываются (до 90%).

Макроскопически парауретральные железы характеризуются в диапазоне от простых сакулярных структур до сложных разветвленных ходов. Воспаление и нарушение их дренирования в уретру может также способствовать формированию дивертикулов дистальной части уретры. Иногда дивертикулы могут локализоваться крайне проксимально, очень редко распространяются под шейку мочевого пузыря и область треугольника [9].

Для понимания хирургической анатомии женской уретры необходимы четкие познания ее нормального строения, которые отражены наиболее полно в монографии «Клиническая урогинекология» [10]. Уретра в значительной степени состоит из богатой сосудистой сети, окруженной слоем гладких и скелетных мышц, а также фиброэластической тканью. Уретра крепится к боковой стенке таза уретро-тазовой связкой, имеющей два компонента: абдоминальную сторону (внутритазовую фасцию) и влагалищную (периуретральную фасцию).

Приобретенные дивертикулы уретры образуются из воспаленных и закупоренных парауретральных желез, которые обычно обнаруживаются в подслизистом слое губчатой ткани дистальных 2/3 уретры. Кисты и абсцессы из-за повторных воспалений и обструкций протоков парауретральных желез постепенно увеличиваются в размерах. Вначале увеличение происходит из-за смещения сосудистой губчатой ткани и мускулатуры уретры. Дальнейшее увеличение дивертикула ослабляет оболочку уретры, вызывая образование грыжевого выпячивания и расслоение двух фасциальных слоев уретро-тазовой связки. Наиболее часто распространение дивертикулярного мешка происходит кзади от уретры, что вызывает появление типичного мягкого кистозного образования на передней стенке влагалища. Нередким также является распространение в бок, что может сопровождаться менее выраженным увеличением объема, большим расслоением и разделением влагалищного и абдоминального слоев уретро-тазовых связок. Реже дивертикул распространяется кпереди от уретры и еще реже охватывает уретру в виде подковы (рис. 1).

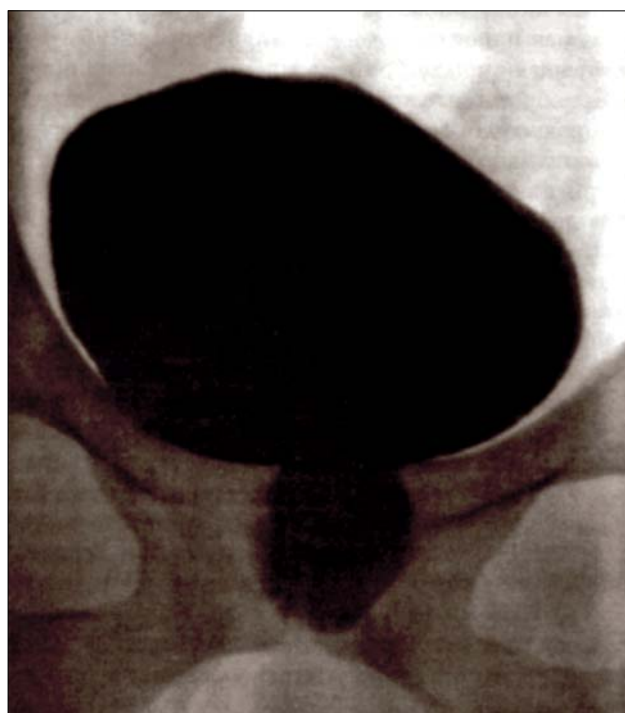


Рис. 1. Цистоуретерограмма. Дивертикул, циркулярно охватывающий проксимальную уретру



В конечном счете происходит прорыв содержимого дивертикула в просвет уретры, создавая сообщение между ней и дивертикулом. В некоторых случаях разрыв может произойти во влагалище, приводя к образованию уретро-влагалищного свища. Такая концепция является особенно важной для понимания хирургических методов, используемых для иссечения дивертикула уретры.

Клиника

Около 20% уретральных дивертикулов протекают асимптомно. Сопровождающие симптомы, связанные с дивертикулами, представлены в таблице.

Перечисленные симптомы в разной мере могут сопровождать течение дивертикулов, однако наиболее характерной жалобой является выделение мочи по каплям после мочеиспускания. Существует образное выражение, о котором следует помнить при диагностировании дивертикула уретры, а именно «три D»: dysuria, dribbling (капание) и dyspareunia [11]. Это классическая триада, характерная для дивертикула уретры. Ключевым признаком может быть наличие в анамнезе рецидивных инфекций мочевых путей, устойчивых к антибактериальной терапии. Ряд иных симптомов (в частности наличие опухолевидного образования во влагалище, уретральные выделения, боль при ходьбе) определяются зависимостью локализации устья дивертикула. Редко выявляемая задержка мочи обычно является результатом наличия больших проксимальных дивертикулов, которые закупоривают и перекрывают шейку мочевого пузыря или являются следствием образования сужения после повторных инфекций. Имеются редкие сообщения о формировании в полости дивертикула камней, в том числе и гигантских [12, 13]. Ни один из отмеченных симптомов обычно не является пропорциональным размеру дивертикула. Так, большие дивертикулы часто не замечаются больными, в то время как маленькие мешки в случае активной инфекции могут быть крайне симптоматичными. Хронический характер жалоб не однороден – нередко отмечаются длительные периоды спонтанной ремиссии. Весьма редко дивертикул сочетается с раком уретры.

Таблица. Жалобы пациенток, ассоциированные с наличием дивертикула

| Жалобы | Частота, % |
|---|------------|
| Дизурия | 80 |
| Учащенное мочеиспускание | 40 |
| Повелительное мочеиспускание | 25 |
| Рецидивирующая инфекция мочевого тракта | 45 |
| Диспареуния | 20 |
| Гематурия | 15 |
| Выпадение уретры | 10 |
| Недержание мочи | 24 |
| Пальпируемая масса | 60 |

Диагностика

Диагностика дивертикула уретры включает традиционные методы исследований: сбор анамнеза, объективное исследование, цистоуретроскопию, уретрографию и в последнюю очередь – МРТ.

Следует подчеркнуть, что в диагностике этого заболевания необходима высокая степень настороженности, поскольку дивертикулы женской уретры встречаются не так уж редко.

Визуализация и пальпация передней стенки влагалища позволяет обнаружить мягкотканное образование размером обычно 2-3 см, иногда достигающее диаметра 6 см. Дивертикул гигантских размеров, исходящий из дистального отрезка уретры, может пролабировать из влагалища, симулируя выпадение матки (рис. 2).

При легкой пальцевой компрессии этого образования из наружного отверстия уретры выделяется моча либо гнойные массы. Исследуя уретру, важно определить положение проксимальной уретры и шейку мочевого пузыря.

Если заподозрили дивертикул женской уретры на основании анамнеза и объективного исследования, необходимо выполнить дополнительное обследование для выяснения размеров и локализации дивертикула.

Получить рентгенологическое изображение полости дивертикула можно тройко. Самая качественная уретрограмма возможна при контрастировании уретры катетером с двойным баллоном (рис. 3). Проксимальным баллончиком закрывается внутреннее отверстие уретры, а дистальным – наружное. Тугое наполнение контрастом позволяет выявить размеры и контуры дивертикулярной полости (рис. 4). Сегодня – это оптимальный способ выявления дивертикулов уретры у женщин. В отдельных наблюдениях при широком отверстии шейки дивертикула в его полость можно



Рис. 2. Большой дивертикул уретры

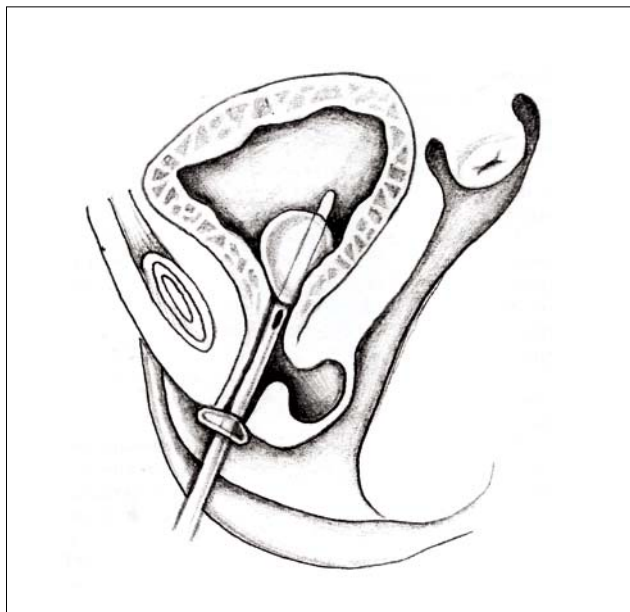


Рис. 3. Схема контрастирования дивертикула уретры с помощью катетера с двойным баллоном



Рис. 4. Выполненная с двойным баллоном уретрограмма. Контрастирован дивертикул уретры в средней трети

ввести металлический катетер с последующим заполнением контрастом (ретроградная дивертикулография). Дивертикулограмма дает отчетливую картину анатомического строения дивертикула, его локализации, формы и размеров (рис. 5).

Физиологическим исследованием является микционная цистоуретрография, при которой после заполнения контрастом мочевого пузыря пациентке предлагается помочиться, и в момент акта мочеиспускания выполняются снимки. Заснятая в косой проекции уретроцистограмма позволяет уточнить локализацию, число и размеры дивертикулярных полостей, конфигурацию и ширину сообщающегося хода с просветом уретры (рис. 6).

По данным некоторых авторов [14], МРТ позволяет классифицировать дивертикулы как простые, подковообразные и округлые – соответственно 57; 10 и 33%. Хотя МРТ помогает лучше понять хирургическую анатомию дивертикулов уретры, однако не представляет сколь-нибудь значимой клинической диагностической ценности.

Дифференциальный диагноз

Несмотря на то что анамнез и объективное обследование достаточно четко указывают на субуретральный дивертикул, другие нозологические единицы могут «надевать маску» этого заболевания. Нужно принимать во внимание простой бактериальный цистит, а довольно часто болезненные ощущения в проекции мочевого пузыря в сочетании с ирритативными симптомами обычно сопутствуют интерстициальному циститу. Имитировать дивертикул женской уретры может ряд интравагинальных и субуретральных образований, в том числе и абсцессы желез Скина, которые локализуются в дистальной уретре без образования дивертикула. Обычно они находятся сбоку от средней

линии. Эктопированный мочеточник может доходить до субуретральной области. Эктопированный мочеточник, имеющий кистозную дилатацию и открывающийся в уретру, может быть исключен с помощью экскреторной урограммы, микционных цистоуретрограмм и цистоуретроскопии. Наиболее частыми патологическими состояниями женской уретры, с которыми проводится дифференциальная диагностика, являются уретероцеле и парауретральные кисты (рис. 7) – своеобразные «мочевые карманы», где скапливается моча либо содержимое кист. И, конечно, новообразования уретры могут выглядеть как субуретральное, доступное пальпации, разрастание.

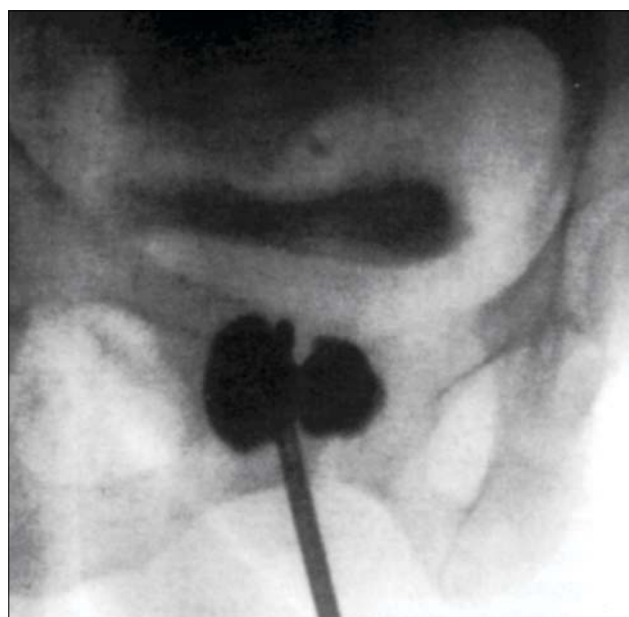


Рис. 5. Контрастирование дивертикула путем введения катетера в его полость

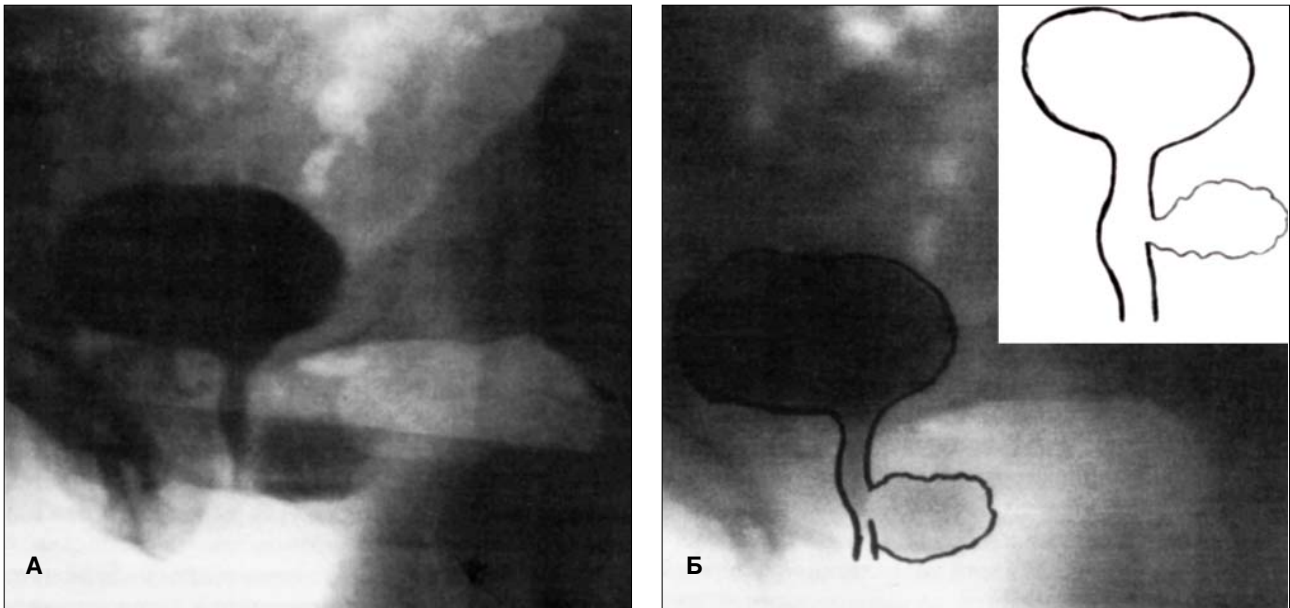


Рис. 6. Нисходящая цистограмма и схема. Отчетливое затекание контраста в полость дивертикула

В дифференциальный диагноз должны быть включены любые заболевания, манифестными проявлениями которых являются субуретральные опухолевидные образования. К ним относятся: инвазивный переходно-клеточный рак, аденокарцинома и чешуйчато-клеточный рак, нефрогенная аденома и эндометриоз. Парауретральные кисты не имеют наглядного сообщения с уретрой, но являются, весьма вероятно, остатками дивертикулов с закрытыми устьями.

Лечение

Хирургическое лечение показано больным с выраженными симптомами, обусловленными наличием дивертикула. Сюда включаются рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, выраженная боль, диспареуния, учащенное мочеиспускание, императивность и выделение мочи по каплям после мочеиспускания («мокрые трусики»).

При решении вопроса о проведении операции необходимо учесть ряд сопутствующих состояний, например наличие стрессового недержания. Для

устранения этой формы недержания целесообразно одновременное выполнение игольчатого подвешивания уретры и шейки мочевого пузыря. Достаточно популярна методика TVT (tension-free vaginal tape) – фиксация проленовой ленты. Она является простым, быстрым и наглядным оперативным приемом, обеспечивающим ограничение подвижности средней и проксимальной трети уретры, уменьшающим угол инклинации при кашле и наклон внутреннего отверстия уретры относительно нижнего края симфиза при напряжении.

Для уменьшения гиперактивности мочевого пузыря, создающего потенциальную опасность послеоперационного разрыва в области реконструкции уретры с последующим формированием уретрально-влагалищного свища или рецидивного дивертикула, необходимо назначение антиму斯卡риновых препаратов – оксибутинаина, толтеролина, солифенацина сукцината [15].

Перед операцией показано проведение санации, а во время выполнения вмешательства – периоперационной антибиотикотерапии. У тех больных, которым по тем или иным причинам приходится отсрочить операцию, рекомендуем после каждого мочеиспускания проводить через влагалище выдавливающее движение вдоль уретры для опорожнения дивертикула.

За несколько дней до иссечения дивертикула или накануне пациентке выполняют надлонную пункционную цистостомию. Последняя обеспечивает надежное и непрерывное дренирование мочевого пузыря.

Техника выполняемой операции заключается в следующем. Стенка влагалища рассекается продольно над всем провисающим мешком дивертикула. Осторожно, преимущественно острым путем, отделяется в стороны слизистая влагалища. Желательно стенку дивертикула не вскрывать до мобилизации участков, прилегающих непосредственно к

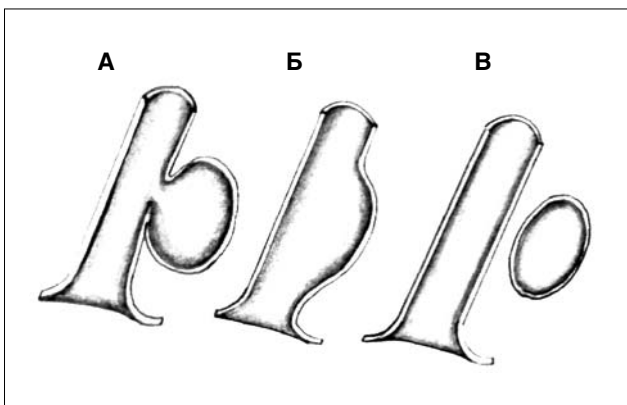


Рис. 7. «Мочевые карманы» женской уретры: А – дивертикул, Б – уретроцеле, В – парауретральная киста

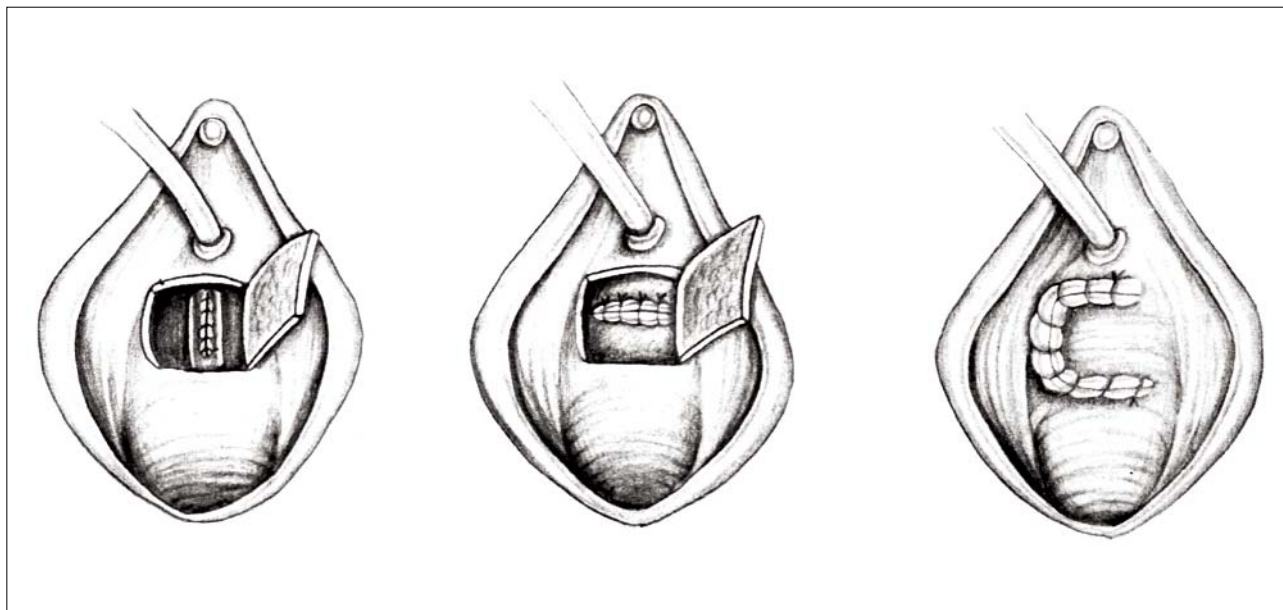


Рис. 8. Схема герметичного закрытия уретры и влагалищной стенки после иссечения дивертикула

стенке уретры. Важной технической деталью является смещение в стороны мышечных образований, окутывающих дивертикул. Это имеет немаловажное значение для сохранения удерживающей функции проксимальной уретры, выделения периуретральной фасции, которая имеет вид отчетливо выраженного слоя, окружающего дивертикул. Фасцию следует беречь, поскольку она является вторым подходящим для реконструкции слоем и ушивается в поперечном направлении. Она может быть истончена у пациентов с большими дивертикулами.

Дивертикулярные стенки необходимо иссекать полностью, дабы упредить рецидив. Сшивание обнажившихся краев уретры проводится на катетере Фолея.

Таким образом, дефект уретры устраняется трехслойным закрытием – ушиванием:

- дефекта стенки уретры;
- периуретральной фасции;
- влагалищного лоскута.

При иссечении больших дивертикулов возникает необходимость удаления излишней стенки влагалища, нависающей над дефектом уретры, однако делать это нужно с расчетом, упреждающим малейшее натяжение. Чтобы избежать резекции влагалищной стенки, в последние годы стали пользоваться разрезом ее типа «фартука», позволяющим герметично наложить швы, создавая условия, близкие к естественным (рис. 8). Благодаря использованию влагалищного лоскута удается достичь многоукладного, герметичного ушивания уретральной и влагалищной ран.

Катетер Фолея оставляют на 8-12 дней, а надлобковый дренаж – на 2 нед для снижения риска рецидивирования и возникновения уретро-влагалищных свищей. Надлобковое отведение мочи уменьшает ирритативную симптоматику и способствует скорейшему заживлению раны уретры.

Литература

1. Andersen M.J. The Incidence of diverticula in the female urethra. *J. Urol.*, 1967; 98: 96-98.
2. Aspera A.M., Rackley R.R., Vasavada S.P. Contemporary evaluation and management of the female urethral diverticulum. *Urol. Clin. North. Am.*, 2002; 29: 617-24.
3. Gomez-Lanza E. Female urethral diverticulum – a case report. *European Urology Today*, 2007; p. 16.
4. Hey W. *Practical Observations in Surgery*. Philadelphia: James Humphreys, 1805, p. 303-5.
5. Davis H.J., Telinde R.W. Urethral diverticula: an assay of 121 cases. *J. Urol.*, 1958; 80: 34-39.
6. Davis B.L., Robinson D.G. Diverticula of the female urethra: Assay of 120 cases. *J. Urol.*, 1970; 104: 850-3.
7. Huffman J.W. The detailed anatomy of the paraurethral ducts in the adult human female. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1948; 55: 86-92.
8. Chowdhry A.A., Miller F.H., Hammer R.A. Endo-metritis presenting as a urethral diverticulum. A case report. *J. Reprod. Med.*, 2004; 49: 321.
9. Romanzi L.J., Groutz A., Blaiwas J.G. Urethral diverticulum in women: diverse presentations resulting in diagnostic delay and mismanagement. *J. Urol.*, 2000; 164: 428.
10. Переверзев А.С. Клиническая урогинекология. – Харьков: Факт, 2000.
11. Hurt G. Urethral abnormalities in Urogynecologic surgery. 2000; p. 167-175.
12. Vanderhorst L.F., Von P. Giant urethral calculus, a case report. *J. Urol.*, 1958; 80:31.
13. Gallo A.G., Sepulveda J.P.V., Montes M.S.M. Giant lithiasis in a female urethral diverticulum. *Eur. Urol.*, 2007; 51: 556-558.
14. Han D.H., Jeong Y.S., Choo M.S., Lee V.S. Outcomes of surgery of female urethral diverticula classified using magnetic resonance imaging. *Eur. Urol.*, 2007; 51: 1664-1660.
15. Переверзев А.С., Козлюк В.А. Симптомы нижних мочевых путей. – Х.: Факт, 2009. – 431 с.



Современные контрацептивные технологии в работе службы планирования семьи

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

Основной задачей службы планирования семьи является сохранение репродуктивного здоровья нации. Репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функции и процессов, включая воспроизводство потомства и гармонию в психосексуальных отношениях в семье. Сохранение репродуктивного здоровья – это прежде всего рождение здорового и желанного ребенка, сохранение здоровья мужчины и женщины. В этой связи перед врачами стоят следующие задачи:

- работа с молодежью, направленная на предупреждение ранней половой жизни;
- профилактика нежеланной беременности;
- формирование обоюдной ответственности партнеров;
- предоставление информации по методам планирования семьи;
- профилактика инфекций, передающихся половым путем (ИППП), СПИДа, алкоголизма, наркомании и курения.

Консультирование по планированию семьи включает следующее: применение средств регулярной и экстренной контрацепции до и после вступления в брак, консультации семьи во время беременности и после родов, рекомендации по послеабортной реабилитации, консультирование супружеских пар с бесплодием, при сексуальных нарушениях.

В мире ежедневно происходит более 100 млн половых контактов, более 910 тыс. оплодотворений, около 356 заражений ИППП. К великому сожалению, 25% беременностей нежеланны, и это приводит к очень печальным последствиям – ежедневно примерно 150 тыс. женщин искусственно прерывают беременность. Вместе с тем более 500 млн женщин хотят планировать рождение ребенка, так как понимают, что аборт – это наихудший метод планирования рождаемости.

Не вызывает сомнений тот факт, что наиболее эффективным средством борьбы с абортами является использование противозачаточных средств. В мире проблеме планирования семьи, составной частью которой является контрацепция, в настоящее время уделяется большое внимание. В частности, разработана специальная программа ВОЗ «Репродукция человека». В ряде стран благодаря внедрению современных

методов контрацепции уже решены демографические, социальные и медицинские проблемы, связанные со снижением числа абортующих, оказывающих пагубное влияние на женский организм.

В настоящее время созданы различные противозачаточные средства, которые могут подавлять овуляцию (гормональные контрацептивы), оказывать токсическое воздействие на сперматозоиды (химические средства), создавать механические препятствия для прохождения сперматозоидов в цервикальный канал (кондомы, влагалищные диафрагмы, цервикальные колпачки) или препятствовать прохождению яйцеклетки в маточные трубы (хирургическая стерилизация). Однако к наиболее эффективным и распространенным методам регуляции рождаемости относится гормональная контрацепция. Современные методы контрацепции должны соответствовать не только таким критериям, как безопасность, эффективность, надежность, удобство и простота использования, но и быть доступными (Тихомиров А.Л., 2007). В последнее время наибольшее распространение получили комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Они являются самым популярным методом контрацепции во всех странах мира.

Ученые ежегодно разрабатывают новые оральные контрацептивы (ОК), расширяют группу прогестинов, входящих в состав КОК. Все это дает возможность врачу индивидуально подобрать гормональные контрацептивы с учетом особенностей психоэмоционального, нейроэндокринного, соматического и гинекологического статусов пациентки по конституциональным типам (Жук С.И., 2008).

Также существуют различные пути введения гормональных веществ: пероральный (таблетки), трансдермальный (трансдермальная терапевтическая система [ТТС] в форме пластырей или пленок), вагинальный (кольца), внутриматочный (спирали или рилизинг-системы).

Следует отметить, что согласно Медицинским критериям приемлемости использования методов контрацепции (Medical eligibility criteria for contraceptive use, ВОЗ, 2004) ТТС, вагинальные контрацептивные кольца не имеют преимуществ перед таблетированными КОК. Заявление о том, что при их применении не происходит процесс метаболизма гормонов в печени не совсем верно, поскольку речь идет только об



отсутствии эффекта первичного прохождения через печень. В конечном итоге гормоны все же проникают в системный кровоток (за счет этого и достигается их контрацептивный эффект), и осуществляется финальный метаболизм гормонов до конечных продуктов. Именно поэтому инструкции к препаратам гормональных контрацептивов независимо от способа введения гормонов (пероральный, трансдермальный или вагинальный) не отличаются. При этом КОК являются наиболее изученными.

Контрацептивные препараты, которые появились позже, нуждаются в дальнейшем глубоком изучении для получения данных о безопасности их применения. Так, например, в 2007 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA) дало согласие на дополнительное внесение изменений в инструкцию к комбинированным трансдермальным системам, содержащим этинилэстрадиол, норэргестромин. В инструкцию были включены дополнительные данные о результатах новых эпидемиологических исследований. При их проведении оказалось, что у пациенток, которые применяли этот препарат, отмечался наиболее высокий риск развития венозных тромбозов в сравнении с женщинами, получавшими КОК. По одним данным, относительный риск (ОР) развития тромбозов составляет 2,0, а по другим – 1,1. В исследовании приняли участие женщины в возрасте 15-44 лет. В сентябре 2006 г. инструкция к ТТС с учетом результатов двух эпидемиологических исследований была дополнена информацией о риске развития венозной тромбозии. У некоторых женщин согласно результатам одного исследования риск развития тромбозов повысился более чем в два раза (ОР 2,4), согласно данным другого исследования ОР составил 0,9. Было отмечено, что при применении трансдермальных форм контрацептивов не оправдались ожидаемые результаты, а именно увеличение профиля безопасности за счет уменьшения поступления гормональных веществ в системный кровоток через кожу. Стационарная (равновесная) концентрация во время применения ТТС в сравнении с КОК, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола, была выше на 60%, максимальная – ниже на 25%. Согласно результатам экспертов FDA, повышенный уровень эстрогенов в крови может быть причиной повышенного риска побочных эффектов, включая венозные тромбозы.

В соответствии с данными доказательной медицины у женщин, не страдающих мигренью и принимающих КОК, в целом риск инсульта не повышен, однако незначительно может повышаться риск венозной тромбозии. При проведении обсервационных исследований оказалось, что риск венозной тромбозии повышается на 1-3 дополнительных случая на 10 000 женщин, принимающих ОК в течение одного года. В данном случае на показатели могло повлиять наличие других факторов риска тромбозов. Следовательно, женщины, имеющие другие факторы риска развития инсульта и применяющие ОК, должны находиться под наблюдением.

Данный вопрос представляет большой интерес, поскольку незначительное повышение риска тромбозов может быть связано с тем, что КОК принимали лица с недиагностированными тромбофилиями. И все же риск развития тромбозов на фоне приема таблетированных ОК намного ниже, чем при применении ТТС.

С появлением вагинальных форм гормональных контрацептивных средств вновь в литературе обострился вопрос влияния КОК на риск развития рака шейки матки. Ранее были опубликованы результаты некоторых исследований, свидетельствующие, что у женщин, принимающих ОК, наблюдается повышение риска заболеть раком шейки матки. При этом риск повышался с увеличением длительности приема контрацептивов. Однако более детальный анализ этих исследований показал, что их проводили в то время (1968-1969, 1974-2004 гг.), когда еще не учитывали фактор инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ). Вместе с тем именно ВПЧ сейчас рассматривается как основная причина рака шейки матки. Поэтому вполне возможно, что прием КОК был сопутствующим причинным фактором. Установлено, что у женщин, принимавших КОК менее 5 лет, повышение риска не наблюдалось (Международный центр медицины, основанной на доказательствах, Государственный университет Восточного Теннесси, 2009). Таким образом, данные доказательной медицины свидетельствуют, что непрерывный прием пероральных КОК в течение < 5 лет безопасен в отношении риска развития рака шейки матки. А поскольку женщины Украины в основном принимают КОК < 5 лет, то это еще больше подтверждает безопасность пероральных препаратов.

Результаты применения женщинами вагинальных гормональных колец изучали в годичном наблюдении. Однако продолжительность этого исследования мала, поскольку для развития рака *in situ* необходимо как минимум 5 лет. Безусловно, указанных данных как по времени, так и по количеству потребителей недостаточно для окончательного вывода о том, что применение вагинальных гормональных колец не вызывает развития рака шейки матки. В двух больших исследованиях по эффективности использования вагинального гормонального кольца оценивали результаты цитологического исследования шейки матки у женщин, в течение года использовавших этот контрацептив. В итоге только у 33 из 2322 пациенток (1,7%) выявлены отклонения от нормы (класса I, IIa или IIb по Папаниколу) до класса IIIa при последней оценке. В исследование были включены 11 женщин с мазками, соответствующими классу IIIa по Папаниколу; у 8 из них при окончательной оценке мазки соответствовали норме (Dieben et al., 2002). Другие исследователи также выявили единичные случаи, когда у женщин через год цитологически определялись изменения, соответствующие классу IIIa, однако они не имели статистической достоверности (Archer and Darney, 2002). Эти результаты свидетельствуют о том, что вагинальное кольцо не повышает риск аномалий шейки матки. Однако полученные данные о том, что у 1,7% женщин, применявших этот



контрацептив, имелись изменения в цитологии, заставляют продолжать исследования в этом направлении (www.contraception.ru). В данном случае 5 лет – это минимальный критический срок для вагинального кольца (по аналогии с таблетированными КОК и ТТС). Через 5 лет, например, в инструкцию к ТТС были внесены изменения о том, что на фоне применения ТТС риск тромбозов выше, чем при использовании таблетированных КОК.

Настороженность по вопросу риска развития рака шейки матки и применения вагинальных гормональных колец связана также с метаболизмом эстрогенов на фоне персистенции в организме ВПЧ. ВПЧ проявляет свою активность в многослойном плоском эпителии, особенно на фоне гиперэстрогении или под влиянием синтетического (активного) этинилэстрадиола (Franko E.L., Villa L.L., Richardson H., Roman T.E., 1999). Можно также говорить о вполне определенном влиянии половых гормонов на иммунный ответ. Поэтому местное воздействие как эстрогенов, так и прогестерона окажется небезопасным при папилломавирусном поражении шейки матки. Имеются данные о прогрессировании неоплазии шейки матки на фоне гиперэстрогении. Репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита эстрадиола в инфицированных клетках, который обладает самостоятельной канцерогенной активностью, что создает дополнительные условия для злокачественного перерождения клеток, содержащих вирус. Под воздействием ВПЧ образуются активные метаболиты эстрадиола, которые принимают участие в синтезе онкобелков, контролируемых механизмы патологической пролиферации и блокирующих механизмы иммунологической защиты. При этом следует иметь в виду, что изменения слизистой оболочки цервикального канала, вызванные ВПЧ, локализуются главным образом в эстрогенчувствительных зонах (Ferguson A.W., Svoboda Nevman S.M., Frank T.S., 1998; Куценко С.А., 2002; Заридзе Д.Г., 2004).

Гиперэстрогения приводит к усилению клеточного деления и совместному генотоксическому действию эстрогенов и ВПЧ (Ван Крог, Лейси Д., Гросс Г., 2001). Все эти процессы происходят задолго (3-5 лет и более) до первых клинических проявлений патологического процесса. Гиперэстрогения может служить пусковым механизмом для манифестации латентной формы ВПЧ-инфекции. Известно, что инфицирование ВПЧ в популяции довольно высоко, а для развития патологического процесса необходимо сочетание ряда факторов, среди которых важную роль играет гормональный дисбаланс как системный, так и локальный. Поэтому при выборе метода контрацепции в условиях возможного или приобретенного инфицирования ВПЧ и врачу, и пациентке приходится решать ряд вопросов: какой метод выбрать? обладает ли он дополнительными непротивопоказательными свойствами? приемлем ли для длительного использования? достаточно ли изучен? безопасен ли?.. (Жук С.И., 2007; Пирогова В.И., 2008).

В данном случае таблетированные ОК являются наиболее изученными, и их профиль безопасности заслуживает внимания.

Сегодня КОК назначают не только с контрацептивной, но и с лечебной и профилактической целью:

- при эндометриозе, альгодисменорее, дисгормональных заболеваниях молочных желез (Линдинет 20);
- после перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза (Линдинет 20);
- при нарушениях менструального цикла, гиперандрогениях;
- после абортов (Регулон);
- при гиперандрогениях у подростков (Новинет);
- в качестве контрацепции пациенткам с миомами матки, когда не противопоказаны КОК (Новинет).

Согласно рекомендациям ВОЗ, женщина должна получать оптимальный лекарственный препарат, который имеет идентичную биоэквивалентность с другими и быть более доступным по цене. По критерию стоимость/эффективность наиболее привлекательными являются препараты компании «Рихтер Гедон» (Венгрия) – Линдинет 20, Линдинет 30, Новинет, Регулон. Все они содержат минимальное количество гормонов, имеют высокий профиль эффективности и безопасности и доступны по цене. Благодаря тому что Линдинет, Новинет и Регулон обладают этими качествами, это делает их доступными для женщин с разным уровнем доходов. Это единственные препараты, которые выпускаются в упаковках с тремя блистерами, что позволяет обеспечить потребность в надежном методе контрацепции на длительное время, а это в свою очередь повышает приверженность женщин к методу гормональной контрацепции. Согласно рекомендациям ВОЗ, создание предварительного запаса КОК повышает частоту использования контрацептивов за счет правильного соблюдения пациенткой рекомендаций врача. Это обеспечивает непрерывность применения метода, что, безусловно, является весьма удобным. Так, если заканчиваются таблетки в одном блистере, женщина может взять их из другого – нет необходимости идти в аптеку, меньшая вероятность пропуска таблеток. Существующая форма выпуска (в упаковке один или три блистера, в каждом по 21 таблетке) Линдинета, Новинета, Регулона дает возможность назначать их не только с контрацептивной, но и с лечебной целью в пролонгированном режиме (без 7-дневного перерыва) длительностью как минимум 3 мес. В данном случае эффективность терапии будет повышаться не только из-за доступности курса лечения и улучшения комплаенса, но и по причине более значительного снижения уровней гонадотропинов и эстрогенов, что клинически проявляется в быстром купировании симптомов заболевания.

Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее весомыми факторами, влияющими на выбор КОК, являются цена, эффективность и безопасность их применения. Согласно ВОЗ, сохранение репродуктивного здоровья должно быть приоритетным направлением политики всех стран, в т.ч. и Украины.

Доступность КОК является одним из главных факторов повышения приверженности к данному методу контрацепции и сохранению репродуктивного здоровья нации.

Список литературы находится в редакции



Экстренная контрацепция: вопросы и ответы

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

Тот, кто ничего не знает, всему верит.
Иоганн Вольфганг Гете

Неотложная или по-другому экстренная, «пожарная» контрацепция – это обобщенное понятие, включающее различные методы контрацепции в первые часы после полового акта с целью предупреждения нежелательной беременности и снижения частоты аборт. Человечество за весь период своего существования стремится найти оптимальный путь предупреждения нежелательной беременности после незащищенных половых актов. Отношение к экстренной контрацепции (ЭК) может быть различным и зависит от наших убеждений. Однако многие согласятся с тем, что аборт и его осложнения способны нанести существенный вред здоровью женщины. Этого можно избежать с помощью применения более безопасного метода – ЭК (Прилепская В.Н. и соавт., 2007). Страхи и ошибочные выводы о методе ЭК прежде всего связаны с недостаточным владением информацией. Неправильное консультирование по данной проблеме может усугубить стресс, в котором пребывает женщина, и подтолкнуть ее к принятию решения об аборте. Это является особенно важным для сотрудников аптек, которые чаще всего первыми консультируют женщин по вопросам контрацепции. В такой ситуации, когда женщина находится в растерянности, необходима профессиональная и максимально корректная консультация. Наиболее часто задаваемые вопросы предлагаем рассмотреть вместе с вами.

Каковы показания к использованию метода ЭК?

ЭК следует рекомендовать женщинам для предохранения от нежелательной беременности в случаях:

- при незащищенном половом акте, когда плановый метод контрацепции по каким-то причинам не использовался;
- дефекта барьерных методов контрацепции (например при нарушении целостности презерватива);
- при нарушении правила приема гормональных таблеток (пропуск приема 1 таблетки и более);
- при изнашивании, особенно подростков.

Какие существуют виды ЭК?

В качестве противозачаточных средств ЭК используют:

- комбинированные эстроген-гестагенные препараты (применение комбинированных оральных контрацептивов по особой схеме Юзпе);

- гестагены (левоноргестрел, препараты Постинор и Эскапел);
- антипрогестины (мифепристон, препарат гинепристон);
- внутриматочные контрацептивы (ВМС).

Существует ли классификация таблетированных препаратов ЭК по принципу гормональные/негормональные?

Такой классификации не существует. Согласно международной АТС классификации лекарственных средств последнего пересмотра (ВОЗ, 2008), все таблетированные препараты относятся к одной и той же рубрике G – Средства, влияющие на мочеполовую систему и половые гормоны (эстрогены, гестагены, их гомологи и антагонисты). Мифепристон и левоноргестрел – это биологически активные вещества, имеющие стероидную структуру.

Какова эффективность средств ЭК?

Согласно результатам многоцентрового исследования ВОЗ с участием более 4136 женщин, опубликованном в журнале The Lancet, эффективность применения 10 мг мифепристона и левоноргестрела (2 дозы по 0,75 мг с интервалом 12 ч или однократно 1,5 мг) в пределах 120 ч после незащищенного полового акта существенно не отличалась (von Hertzen H. et al., 2002). Вместе с тем эффективность применения средств ЭК зависит от времени их приема после незащищенного полового акта (в первые 24-72 ч она максимальна). Эскапел можно применять в течение 96 ч после незащищенного полового акта, но необходимо помнить, что его эффективность выше в первые 72 ч, а потом она снижается.

Каков механизм действия препаратов ЭК?

Эти лекарственные средства взаимодействуют с рецепторами половых гормонов, но по-разному. Механизм действия левоноргестрела, который является синтетическим производным тестостерона, обусловлен торможением овуляции, инактивацией (обездвиживанием) сперматозоидов, предупреждением оплодотворения, а также изменением свойств эндометрия, что препятствует имплантации. При этом левоноргестрел неэффективен, если имплантация уже произошла, и не вызывает аборта. Таким образом, левоноргестрел не



относится к abortивным препаратам и не прерывает уже развивающуюся беременность.

Противопоказаниями к применению левоноргестрела являются индивидуальная чувствительность и беременность (из инструкции к препарату).

В отличие от левоноргестрела мифепристон оказывает действие на рецепторы не только к прогестерону (блокируя их), но и к глюкокортикостероидам. Эти принципиальные отличия и определяют их фармакологические эффекты, которые объясняют определенные ограничения по применению мифепристона. Вопреки существующему ошибочному мнению, что мифепристон является «единственным негормональным средством» для ЭК и якобы полностью безвреден, список противопоказаний у мифепристона по сравнению с контрацептивами, содержащими левоноргестрел, более обширен.

Противопоказания к приему мифепристона 10 мг: надпочечниковая недостаточность, длительное лечение кортикостероидами, острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии (из инструкции к препарату мифепристон 10 мг).

Что вы можете сказать о противопоказаниях к применению препаратов, содержащих левоноргестрел (Постинор, Эскапел)?

Согласно инструкциям по медицинскому применению названных лекарственных средств, это индивидуальная чувствительность и возраст младше 16 лет (поскольку опыт применения у детей недостаточен). Прием этих препаратов нецелесообразен, если беременность уже наступила. Безопасность препаратов левоноргестрела с целью ЭК подтверждена ВОЗ и Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration), а также многолетним опытом применения.

Безопасен ли прием Постинора и Эскапела, если беременность уже наступила?

Применение левоноргестрела безопасно и не нанесет вреда здоровью матери и плода (инструкция к препарату, ВОЗ, 2005). Это особенно важно в том случае, если женщина не была уверена в своей беременности и принимала левоноргестрел. В такой ситуации решение о сохранении беременности может быть принято без опасений.

Какие имеются данные о тератогенном воздействии на плод мифепристона в дозе 10 мг?

В инструкции к препарату по данному факту нет никакой информации (неизвестно, какие рекомендации необходимо дать женщине). В инструкции к препаратам, которые содержат мифепристон в дозе более 10 мг, сказано, что если беременность продолжает развиваться после применения мифепристона с целью медикаментозного аборта, следует учитывать возможное негативное действие этого средства

на плод (формирование врожденных аномалий развития плода). При отсутствии эффекта женщина должна быть проинформирована о необходимости прерывания беременности другим способом. Нет данных в инструкции к мифепристону о том, что со снижением дозы отсутствует негативное влияние препарата на плод. Этот факт очень важен для женщин, которые принимали препараты ЭК и не знали о своей беременности.

Противопоказана ли ЭК подросткам?

В инструкции к препарату Эскапел не сказано, что нет достаточных данных о применении препарата подростками до 16 лет. Исследования в группе девушек в возрасте от 13 до 16 лет показали, что применение таблеток для ЭК является более безопасным по сравнению с возможными последствиями аборта в этом возрасте («Основы методов контрацепции», ВОЗ, Отдел охраны репродуктивного здоровья и научных исследований, Институт здравоохранения им. Джонса Хопкинса Блумберга, Центр информационных программ, Агентство США по международному развитию, Бюро международного здравоохранения, Отдел по вопросам народонаселения и охраны репродуктивного здоровья, 2008).

Расскажите об особенностях формы выпуска препарата Эскапел.

Левоноргестрел в дозе 1,5 мг согласно рекомендации ВОЗ может применяться для ЭК однократно. Кроме того, Эскапел эффективен в течение 96 ч после незащищенного полового акта, что значительно расширяет временные рамки. Так, Постинор рекомендуется применять на протяжении 72 ч. Среди преимуществ Эскапела – однократный прием. Следовательно, женщине не нужно постоянно помнить о необходимости повторного применения препарата, она избавлена от лишних волнений.

Какие побочные действия могут отмечаться при приеме мифепристона 10 мг и левоноргестрела в разных дозах?

Согласно международному исследованию (WHO, Lancet, 2002), все эти препараты имеют одинаковые побочные эффекты (тошнота, рвота и т.д.). Исключение составляют «ранние менструации» и задержки наступления очередных менструаций. Кровотечения в первые 7 дней были более характерными для групп, принимавших левоноргестрел (31%), в сравнении с группой мифепристона (19%). Если исключить женщин, у которых менструация началась в течение первых 7 дней (возможно это была менструация), то этот показатель снижается в два раза и равен 16% для двух групп левоноргестрела и 9,4% для мифепристона. Наступление менструации или кровотечение («ранняя менструация») означает для женщины избавление от переживаний, связанных с возможным наступлением беременности. Нерегулярные кровотечения, вызываемые приемом левоноргестрела, прекращаются само-



стоятельно и не являются признаком какого-либо заболевания или беременности (USAID, ВОЗ, 2008).

У женщин, применявших мифепристон, частота задержки менструации более чем на 7 сут была достоверно выше, чем при приеме левоноргестрела (von Hertzen H. et al., 2002).

Задержка менструации может вызывать тревогу, поскольку женщина не уверена, удалось ли предотвратить нежелательную беременность. Это требует дополнительных тестов для исключения вероятности зачатия, отдаляет время начала приема средств плановой контрацепции.

Как Постинор и Эскапел влияют на менструальный цикл?

Врачи больше опасаются необратимых последствий аборта, чем возможных обратимых изменений менструального цикла. Как свидетельствуют результаты исследования с участием более 4 тыс. женщин, при применении левоноргестрела и мифепристона более чем у 50% испытуемых менструация наступила в пределах 2 сут относительно ожидаемого срока (Hertzen H. et al., 2002).

Постинор и Эскапел можно принимать в любой день менструального цикла. После применения Эскапела менструация, как правило, появляется в обычное время и проходит нормально; это не требует проведения дополнительных методов для исключения беременности. Страхи по поводу нарушений менструального цикла в виде кровотечений порой преувеличены.

Нерегулярные кровотечения, вызываемые приемом левоноргестрела, прекращаются самостоятельно и не являются признаком какого-либо заболевания или беременности (Cheng L., Gulmezoglu A.M., 2008). В данном случае речь идет о ранних менструациях и особенностях механизма действия левоноргестрела. Ранняя менструация указывает на отсутствие беременности.

Каким образом мифепристон 10 мг оказывает действие на менструальный цикл?

Прием этого препарата вызывает задержку овуляции, т.е. обуславливает определенные гормональные изменения в организме, что сопровождается высокой частотой задержек наступления менструаций. В данном случае, может повышаться риск возникновения беременности, когда были повторные незащищенные половые акты после приема мифепристона (отдаленная менструация может совпасть с повторным половым актом, что повышает риск оплодотворения). Это является дополнительным нежелательным аспектом такого режима ЭК как для врача, так и для пациентки. На фоне приема мифепристона возникают кровотечения в 9,4% случаев (WHO, Lancet, 2002).

Можно ли принимать препараты Эскапел и мифепристон 10 мг в период грудного вскармливания, не делая перерыва в кормлении?

Эскапел – да! Его можно применять сразу после кормления и воздержаться от грудного вскармливания после его приема.

На фоне применения мифепристона 10 мг следует воздержаться от кормления грудью на 14 дней (согласно инструкции к препарату). Это ограничивает грудное вскармливание.

Каковы преимущества Эскапела перед другими средствами ЭК?

Преимущества Эскапела заключаются в следующем:

- препарат первого выбора при ЭК;
- его эффективность и безопасность доказаны исследованиями ВОЗ;
- эффективен в течение 96 ч после незащищенного полового акта (имеется больше времени на принятие верного решения);
- можно принимать в любой день менструального цикла;
- удобство применения (однократно);
- может применяться, когда женщина не успела принять Постинор в период 72-96 ч после полового акта;
- безопасность – не оказывает тератогенного действия;
- возможно применение в период кормления грудью;
- после однократного приема у большинства женщин последующие менструации наступают в ожидаемое время.

Таким образом, из всего сказанного выше можно сделать выводы.

1. ЭК – это прежде всего метод «пожарной» контрацепции и альтернатива абортам и их осложнениям.
2. После ЭК женщине необходимо рекомендовать методы плановой контрацепции.
3. Согласно имеющимся классификациям лекарственных средств, не существует негормональных методов ЭК.
4. Однократный режим применения левоноргестрела (в Украине Эскапел) с практической точки зрения имеет преимущество над его двукратным 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).



Новий засіб корекції стану ліпопероксидації у жінок із синдромом полікістозних яєчників

О.О. Литвак, к.м.н., Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації органів і тканин МОЗ України



Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) у структурі ендокринної гінекології, за даними різних авторів, займає від 0,6 до 18% і є однією з основних причин порушення репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку [1]. Зважаючи на сучасні уявлення про патогенез синдрому, СПКЯ розглядають як полігандулярне, поліетіологічне та полісимптомне захворювання, що обумовлює різні форми структурних, ферментативних і метаболічних порушень як у центральному, так і в периферичному відділах репродуктивної системи [5, 6]. Незалежно від причин та незважаючи на різноманітність чинників і характер патологічного процесу, в організмі відбувається більш або менш виразне посилення окисних процесів, що може призвести до зсувів про- та антиоксидантної рівноваги. Однак існує низка інтеграційних систем, робота яких спрямована на підтримку порушеного гомеостазу організму. Разом із тим, при тривалих станах напруження, особливо тих, що переходять у патологію, резервна потужність антиоксидантних механізмів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) вичерпується, і співвідношення стимулів змінюється на користь прооксидантних агентів. Це призводить до того, що окисна деструкція впливає на розвиток патологічного процесу [2, 3]. Тому є підстави розглядати активацію ПОЛ як неспецифічний компонент реакції організму на різні за силою та тривалістю впливи [2].

Незважаючи на велику кількість праць, присвячених значущості вільнорадикального та ПОЛ у формуванні та розвитку різних патологічних станів, вивчення цих процесів при СПКЯ обмежене. Водночас заслуговує на увагу з'ясування ролі вказаних процесів у розвитку цього синдрому для визначення патогенетичних механізмів захворювання і розробки патогенетично обґрунтованої корекції цих порушень при проведенні комплексної реабілітаційної терапії у жінок зі СПКЯ після етапу хірургічного лікування та підвищення її ефективності.

Мета нашої роботи полягала у вивченні стану оксидантної системи та з'ясуванні її ролі у розвитку СПКЯ; оцінці ефективності вітчизняного препарату Кверцетин як засобу корекції стану ліпопероксидації у жінок зі СПКЯ.

Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 80 пацієнок зі СПКЯ, яким через відсутність ефекту від консервативної терапії або з частковим її ефектом було проведено хірургічне лікування. До цього вони отримували гормонотерапію, що не мала ефекту. В усіх пацієнок хірургічне втручання було проведено в обсязі клиноподібної резекції двох третин яєчників.

Середній вік обстежених – $27,4 \pm 0,5$ року з тривалістю хвороби 2-5 років. Для оцінки стану прооксидантної системи у пацієнок досліджували вміст стабільного метаболіту активного кисню перекису водню (H_2O_2) і продуктів ПОЛ (тромбоксан $B_2-Tx_B_2$, лейкотриєн C_4 , дієнові кон'югати – ДК, малоновий діальдегід – МДА) за загальноприйнятими методиками (табл. 1) [8, 9]. Зазначені вище продукти визначали у крові на момент операції, на 7-й день після хірургічного втручання, через 1 та 3 міс після лікування, а також у тканинах яєчників (оболонці та корковій речовині) під час хірургічного втручання. Контрольну групу становили 10 жінок репродуктивного віку, яким оперативне втручання було проведено у зв'язку з наявністю параоваріальної (8 пацієнок) або дермоїдної (2 пацієнтки) кісти. Попередньо обстежувані дали згоду на взяття матеріалу для дослідження

Для визначення ефективності застосування Кверцетину як засобу для корекції стану ліпопероксидації в післяопераційний період було обстежено 80 жінок зі СПКЯ, розподілених на дві групи. До основної групи увійшло 37 пацієнок, які в післяопераційний період отримували Кверцетин (препарат призначали по 0,5 мг на 1 кг маси тіла відразу після операції протягом 3 міс), а до групи порівняння – 43 пацієнтки зі СПКЯ, які в післяопераційний період не отримували додатково відновлювальної терапії протягом 3 міс. Результати обстеження жінок обох груп отримували на 7-й день після операції, а також через 1 міс та на 3-му місяці прийому препарату. Одержаний цифровий матеріал обробляли за допомогою методів статистичного аналізу [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження наведені в таблиці 2. Отримані дані свідчать, що при СПКЯ вміст усіх досліджуваних



Таблица 1. Вміст перекису водню і продуктів ПОЛ у крові та тканинах яєчників обстежених жінок

| Показники | Оболонка яєчника | | Коркова речовина яєчника | | Кров | |
|---|------------------|--------------|--------------------------|--------------|-------------|--------------|
| | СПКЯ | контроль | СПКЯ | контроль | СПКЯ | контроль |
| H ₂ O ₂ , пмоль/мг | 55,81 ± 13,40 | 28,60 ± 2,80 | 9,13 ± 2,30 | 4,20 ± 0,80 | 2,52 ± 0,60 | 1,42 ± 0,02 |
| ДК, мкмоль/л | 23,80 ± 0,56 | 8,9 ± 0,73 | 28,1 ± 0,66 | 9,30 ± 10,10 | 10,8 ± 0,6 | 9,6 ± 0,48 |
| ТхВ ₂ , нмоль/мг | 40,31 ± 6,40 | 16,97 ± 1,90 | 18,93 ± 4,43 | 9,41 ± 0,90 | 0,43 ± 0,03 | 0,18 ± 0,001 |
| МДА, мкмоль/л | 8,48 ± 1,12 | 4,33 ± 0,076 | 9,26 ± 1,63 | 4,78 ± 0,08 | 9,2 ± 0,8 | 3,2 ± 0,3 |
| Лейкотриєн С ₄ , пмоль/мг | 67,87 ± 10,09 | 24,56 ± 2,70 | 39,08 ± 7,21 | 16,01 ± 2,00 | 0,49 ± 0,06 | 0,25 ± 0,001 |

Таблица 2. Вміст H₂O₂ і продуктів ПОЛ у крові жінок зі СПКЯ до і після лікування (M ± m)¹

| Вміст продуктів ПОЛ в крові | Основна група (n = 37) | | | Група порівняння (n = 43) | | |
|---|------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| | Період дослідження | | | | | |
| | до операції | 1 міс після операції | 3 міс після операції | до операції | 1 міс після операції | 3 міс після операції |
| H ₂ O ₂ , пмоль/мг | 2,52 ± 0,60** | 1,66 ± 0,030** | 0,810 ± 0,010* | 2,49 ± 0,010 | 2,08 ± 0,35* | 1,38 ± 0,020* |
| | 2,32 ± 0,45*** | | | 2,42 ± 0,05* | | |
| ДК, мкмоль/л | 10,8 ± 0,6** | 9,8 ± 0,2** | 9,6 ± 0,4* | 15,6 ± 0,42* | 11,3 ± 0,33** | 10,3 ± 0,25* |
| | 10,2 ± 0,22*** | | | 12,2 ± 0,35** | | |
| МДА, мкмоль/л | 9,2 ± 0,8** 0,8 | 6,25 ± 0,3** | 3,8 ± 0,5* | 9,8 ± 0,9** | 5,12 ± 0,18** | 4,8 ± 0,13* |
| | 7,6 ± 0,19*** | | | 6,250 ± 0,8** | | |
| ТхВ ₂ , нмоль/мг | 0,43 ± 0,03** | 0,382 ± 0,001** | 0,33 ± 0,001* | 0,48 ± 0,003 | 0,392 ± 0,001** | 0,393 ± 0,001** |
| | 0,40 ± 0,03*** | | | 0,398 ± 0,020* | | |
| Лейкотриєн С ₄ , пмоль/мг | 0,49 ± 0,06** | 0,380 ± 0,010** | 0,260 ± 0,001* | 0,50 ± 0,020* | 0,42 ± 0,03** | 0,48 ± 0,010** |
| | 0,45 ± 0,03*** | | | 0,48 ± 0,010* | | |

¹ p – вірогідна різниця між основною групою та групою співставлення і нормою: * при p < 0,05, ** – p < 0,001, *** – p < 0,001



продуктів у крові та тканинах яєчників жінок основної групи в середньому в два рази перевищував їхній рівень у пацієток контрольної групи.

Порівняльний аналіз вмісту перекису водню у матеріалах, які досліджувалися, показав, що при СПКЯ найбільше підвищення його рівня спостерігалось в корковій речовині яєчників, де кількість H_2O_2 була в 2,2 разу вище ніж у контролі. Це свідчить про посилення окисних процесів при СПКЯ, які виразніше відбуваються в найбільш функціонально активній частині структури яєчника – корковій речовині. Незважаючи на те що абсолютні величини показника рівня цього метаболіту кисню є найбільшими в оболонці, інтенсифікація окисних процесів при синдромі активніше відбувалася в корковій речовині.

Аналіз вмісту продуктів ПОЛ (ДК і МДА) доводить про збільшення рівня ліпоперекисів практично в однаковій мірі (в 2-3 рази) як у тканинах яєчників, так і в крові хворих на СПКЯ порівняно з контролем.

Результати оцінки стану ферментативної ланки окислення свідчать про підвищення вмісту TxB_2 та лейкотриєну C_4 у 2,0-2,4 разу як в тканинах яєчників, так і в крові хворих на СПКЯ порівняно з контролем. Аналіз стану цієї ланки окислення ліпідів при СПКЯ, показав, що між його метаболічними продуктами існує певний зв'язок: при збільшенні метаболітів одного шляху зменшувалося накопичення іншого. Так, у корковій речовині спостерігалось накопичення TxB_2 , а в оболонці та крові – лейкотриєну C_4 .

Таким чином, проведеними дослідженнями доведено посилення процесів неферментативного та ферментативного окислення ліпідів, що погіршує функціональну здатність яєчників, пошкоджуючи його функціонально активні елементи структури і сприяючи гіпоксичному стану внаслідок накопичення продуктів із вазоконстрикторною дією.

Грунтуючись на результатах дослідження, ми вважаємо доцільним, що для відновлення функціональної здатності яєчників у післяопераційний період у жінок зі СПКЯ слід застосовувати препарати, яким властиві антигіпоксанта та антиоксидантна дії. Отже, основними позитивними властивостями Кверцетину є вазодилаторна дія, антиоксидантна активність, здатність інактивації вільних радикалів і стабілізація клітинних мембран. Тому препарат був обраний для патогенетичного лікування жінок зі СПКЯ для відновлення функціональної активності яєчників як засіб, що поєднує антигіпоксанти та антиоксидантні властивості.

Аналіз дії Кверцетину на інтенсивність ПОЛ у крові показав, що його використання нормалізує вільнора-

дикальні реакції, запобігаючи надмірному накопиченню агресивних недоокиснених продуктів у структурі мітохондрій клітин яєчників, сприяючи збереженню їхньої анатомічної цілісності та розвитку репаративних процесів після операції. Це створює сприятливі умови для перебігу нормального енергетичного обміну у пошкоджену яєчнику (табл. 2).

Вміст H_2O_2 і продуктів неферментативного та ферментативного окислення ліпідів у крові до операції порівняно з показниками після хірургічного втручання у пацієток основної групи та групи порівняння представлено в таблиці 2. Доведено, що через 1 та 3 міс після хірургічного лікування у жінок в обох групах зменшувався вміст вказаних продуктів. В осіб основної групи всі показники мали істотну різницю між значеннями до і після операції; водночас у групі порівняння ця різниця не сягала вірогідних значень. У жінок основної групи після операції і призначення Кверцетину спостерігалось достовірне зниження продуктів ферментативного окиснення ліпідів із вазоконстрикторною дією (TxB_2 , лейкотриєн C_4).

Висновки

Призначення в післяопераційному періоді препарату Кверцетин знижує інтенсивність ПОЛ, що сприяє відновленню гормонального балансу та покращує ефективність хірургічного лікування у жінок зі СПКЯ.

Література

1. Овсянникова Т.В. Синдром поликистозных яичников как причина нарушения репродуктивной функции // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 1. – С. 7-1.
2. Сагач В.Ф. Лейкотриены и сердечно-сосудистая система // Пат. физиолог. и эксперимент. терапия. – 1986. – № 1. – С. 84-89.
3. Барабой В.А., Орел В.Е., Карнаух И.М. Перекисное окисление липидов и радиация. – К.: Наукова думка, 1991. – 256 с.
4. Гаврилова В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36.
5. Сотникова Е.Л. и др. Синдром поликистозных яичников: вопросы патогенеза // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 3. – С. 36-40.
6. Атанязова О.А. Современное представление о патогенезе, диагностике и лечении синдрома поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 6. – С. 9-12.



Увеличение продолжительности второго периода родов не повод для активного вмешательства

Американскими специалистами выполнено многоцентровое проспективное исследование по оценке взаимосвязи продолжительности второго периода родов (ВПР) у первородящих с развитием осложнений у матери и новорожденного.

Методы и ход исследования

В 14 клинических центрах проведен повторный анализ данных, полученных при изучении эффективности пульсовой оксиметрии плода. В исследование были включены первородящие с одноплодной беременностью, головным предлежанием плода, со спонтанным началом родовой деятельности либо при индукции сократительной активности матки после полных 36 нед.

Результаты

В период с мая 2002 по февраль 2005 г. в исследование включены 4126 рожениц. По мере увеличения продолжительности ВПР прогрессивно снижался процент родов, завершившихся самостоятельно через естественные родовые пути. При продолжительности < 1 ч самопроизвольно завершилось 85,2% родов, от 1 до 2 ч – 78,7%, от 2 до 3 ч – 59,1%, от 3 до 4 ч – 27,2%, от 4 до 5 ч – 24,7%, ≥ 5 ч – 8,7%.

Обнаружена достоверная взаимосвязь между осложнениями со стороны матери и продолжительностью ВПР в отношении таких осложнений, как хориоамнионит, разрывы промежности III-IV степени и гипотония матки. Хориоамнионит развивался при продолжительности ВПР < 1 ч в 1,1% случаев, от 1 до 2 ч – в 4,2%, от 2 до 3 ч – в 7,1%, от 3 до 4 ч – в 14,8%, от 4 до 5 ч – в 10,6% и ≥ 5 ч – в 6,5% (отношение рисков [ОР] 1,68). Разрывы промежности III-IV степени возникали при длительности ВПР < 1 ч в 5,1% случаев, от 1 до < 2 ч в 8,4%, от 2 до < 3 ч в 13,8%, от 3 до < 4 ч в 33,6%, от 4 до < 5 ч в 23,5% и ≥ 5 ч – в 28,6% (ОР 1,8). Гипотония матки наблюдалась при длительности ВПР < 1 ч в 3% случаев, от 1 до 2 ч в 3,6%, от 2 до 3 ч в 4,9%, от 3 до 4 ч – в 7,8%, от 4 до 5 ч – в 7,2% и ≥ 5 ч – в 8,7% (ОР 1,29).

Достоверная положительная взаимосвязь между продолжительностью ВПР и неблагоприятными исходами установлена только лишь в отношении травмы плечевого сплетения (продолжительность < 1 ч – 0,2%, от 1 до 2 ч – 0,2%, от 2 до 3 ч – 0,7%, от 3 до 4 ч – 0,5%, от 4 ч и более – 0% [ОР 1,78]). Было установлено, что каждый последующий час ВПР сопровождается повышением риска травмы плечевого сплетения у новорожденного на 80%.

У 9% (n = 360) рожениц продолжительность ВПР составила 3 ч и более. У таких пациенток роды чаще, чем у рожениц с периодом изгнания < 3 ч заканчивались влагалищными родоразрешающими операциями либо кесаревым сечением. Однако у 55% женщин роды закончились без каких-либо вмешательств. При продолжительности второго периода < 3 ч абдоминальное

родоразрешение у 61% (n = 89) беременных выполнено по поводу диспропорции размеров головки плода и костного таза женщины. При большей продолжительности ВПР данное состояние послужило показанием к кесареву сечению в 93% (n = 143) наблюдений.

Выводы

Более продолжительный ВПР взаимосвязан с некоторыми неблагоприятными осложнениями со стороны матери, но не обладает прогностическим значением в отношении новорожденного. Авторы исследования считают, что сам по себе длительный период изгнания не является поводом для изменения тактики ведения родов.

Rouse D.J., Weiner S.J., Bloom S.L. et al. Second-stage labor duration in nulliparous women: relationship to maternal and perinatal outcomes. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 201: 357. e1-7

β-адреноблокаторы у пациентов с АГ и тахикардией

Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) является доказанным фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В некоторых современных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ) признается целесообразным первоначальное применение β-адреноблокаторов (БАБ) у пациентов с повышенным симпатическим тонусом или тахикардией. В исследовании Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) провели оценку влияния исходной ЧСС на эффективность антигипертензивных режимов применения БАБ ателолола и антагониста кальциевых каналов – амлодипина.

В результате анализа проведенного исследования ASCOT-BPLA не обнаружено доказательств того, что у больных с неосложненной АГ и высокой ЧСС антигипертензивная терапия ателололом более эффективна, чем лечение амлодипином. Поэтому у пациентов с АГ без установленной коронарной болезни сердца или сердечной недостаточности высокая ЧСС не должна рассматриваться как показание к назначению БАБ в качестве антигипертензивной терапии первой линии.

В своем комментарии С. J. Lavie et al. отмечают, что доказательная база в поддержку БАБ как препаратов первой линии терапии АГ продолжает уменьшаться, поскольку БАБ оказались одинаково низкоэффективными у больных с брадикардией и тахикардией.

Poulter N.R., Dobson J.E., Sever P.S. et al. on behalf of the ASCOT Investigators. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). J. Am. Coll. Cardiol. September 22, 2009; 54: 1154-61

Дайджест сформирован по обзорам мировых медицинских журналов, предоставленных американской некоммерческой организацией – International Medical Information Technologies, Inc, IMIT (www.imithome.org) и Ассоциацией русскоязычных врачей США – Russian American Medical Association, R-AMA (www.russiandoctors.org). С более полной подборкой статей, посвященных клиническим исследованиям, которые публикуются в крупнейших медицинских журналах, можно ознакомиться на русскоязычном сайте IMIT (www.medmir.com)

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: 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