Содержание

ГИНЕКОЛОГИЯ

Медичні аспекти застосування комбінованих оральних контрацептивів
А.С. Шатковська, О.Г. Шиманська 5

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Репродуктивное здоровье молодежи – залог будущего 9

Роль HLA-антигенів у порушеннях репродуктивної функції жінки
А.М. Гаврилюк 42

АКУШЕРСТВО

Интенсивная терапия массивной кровопотери в акушерстве. Часть II. Инфузионная терапия
Р.А. Ткаченко 13

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Третья Национальная эндокринологическая неделя 24

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Метаболический синдром и гинекологические заболевания
З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская 27

Метформин в онкогинекологии 39

ИНФЕКТОЛОГИЯ

Токсоплазмова інфекція у вагітних: діагностика та лікування
Л.М. Вовк 51

Особливості лікування хворих із запальними процесами геніталій при застосуванні препарату Валавір®
І.В. Калиновська 57

ДАЙДЖЕСТ

Основной фактор риска передачи ВИЧ от матери к ребенку – вирусная нагрузка 59

ВРАЧЕБНЫЕ МОНОЛОГИ

Орешек знаний тверд... Глава из книги «Записки о докторе ХаОсе»
А.И. Бабик 60

ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

С.А. Кубанский 70

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонсы мероприятий 50, 69, 72
Книжная полка 38

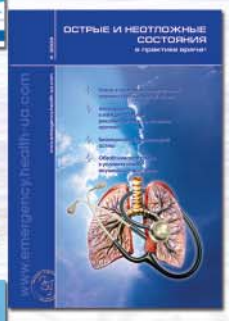
Медичні журнали для лікаря-практика

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

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

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

Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія
94977
http://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

Учредитель
Игорь Иванченко

Издатель
«Медицинские аспекты здоровья женщины»

Генеральный директор
Татьяна Артюнина

Медицинский директор
Валерий Кидонь

Директор по маркетингу и рекламе
Анастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор
Мария Арефьева
m_arefyeva@inbox.ru
Arefieva@id-zu.com

Ответственный секретарь
Алла Яворская

Медицинский редактор
Мария Арефьева

Литературные редакторы
Алла Яворская
Елена Заболотная

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 06.04.10
Заказ № 06/04
Печать – ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

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

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

© Иванченко И.Д., 2006.

Редакционная коллегия

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

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 перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

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

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

Поворознюк Владислав Владимирович
д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра остеопороза

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

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

Ткаченко Руслан Афанасьевич
д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии НМУ им. А.А. Богомольца, главный консультант ГУЗО и МЗ г. Киева по вопросам акушерской реанимации

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

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

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

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

Медичні аспекти застосування комбінованих оральних контрацептивів

А.С. Шатковська, к.м.н., доцент кафедри; О.Г. Шиманська, к.м.н.
Кафедра акушерства та гінекології ФПО
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) існують вже близько 50 років і належать до найбільш поширеного методу запобігання вагітності. Вони високо ефективні, безпечні, а також мають цілу низку додаткових переваг. Це дозволяє використовувати дану групу препаратів не тільки з метою уникнення небажаної вагітності, але й для профілактики і лікування деяких гінекологічних та екстрагенітальних захворювань [5, 8].

Термін «комбіновані оральні контрацептиви» далеко не випадковий. КОК – це таблетки, що містять два гормони – естроген і прогестин у різних поєднаннях. Вони близькі до природних статевих гормонів, що синтезуються яєчниками у кожної жінки. Гестагенні впливи КОК значно превалюють над естрогенними. Протизаплідна їх дія обумовлена в основному саме гестагенним компонентом. Роль естрогенів полягає в посиленні дії прогестинів завдяки збільшенню експресії рецепторів прогестерону, що дозволяє знизити його дозу в КОК, та у контролі менструального циклу [7].

Усі існуючі на сьогоднішній день КОК поділяються на три групи (в залежності від вмісту в них естрогенного компонента):

- високодозовані або стандартні — містять 50 мкг етинілестрадіолу у кожній таблетці (нон-овлон, овідон, інфекундин, бісекурин, овран та ін.);
- низькодозовані – містять 30-35 мкг етинілестрадіолу (ригевідон, орто-новум, овісмен, норимін, марвелон, силест, мікрогінон, еугінон, мінізистон, фемоден, ліндинет, регулон, жанін, ярина та ін.);
- мікродозовані – містять 20 мкг етинілестрадіолу (логест, мерсілон, новінет, фемоден, ліндинет, джаз та ін.).

На сучасному етапі розвитку контрацепції поступово зменшується популярність високодозованих (стандартних) таблеток, все частіше перевага надається препаратам із мінімальною дозою гормонів. Розвиток медицини спроможний гарантувати високі контрацептивні властивості препарату при мінімальному вмісті гормонів, тому необхідність у стандартних КОК поступово відпадає [4].

У свою чергу низькодозовані комбіновані препарати поділяються на три види:

- монофазні — містять таблетки з однаковою кількістю естрогену та прогестину (діане-35, жанін, марвелон, регулон та ін.);
- двофазні — містять таблетки з двома різними комбінаціями естрогену та прогестину (антеовін, дивіна, бі-новум та ін.);
- трифазні — містять таблетки з трьома різними комбінаціями естрогену та прогестину й відрізняються за кольором (триквілар, три-регол, триновум, три-мерсі та ін.). Прийом цих препаратів повністю імітує секрецію естрогенів та гестагенів протягом нормального менструального циклу жінки.

Природна гормональна система жінки влаштована так, що співвідношення гормонів естрогену і прогестину кожного циклу змінюється тричі. Саме тому трифазні препарати нового покоління є найбільш близькими до фізіологічних процесів, що відбуваються в організмі.

Дія двофазних КОК дещо відрізняється від природних процесів. Найбільше не відповідають внутрішнім жіночим гормональним змінам монофазні засоби гормональної контрацепції. Однак це зовсім не означає, що тільки трифазні контрацептиви якнайкраще проявляють себе в організмі. Індивідуальна переносимість та ефективність препарату залежать від безлічі характеристик, і нерідко в клінічній практиці зустрічаються випадки, коли монофазні засоби приймаються організмом без найменших збоїв, а трифазні, навпаки, викликають нудоту, головний біль та інші негативні симптоми. Варто пам'ятати, що індивідуальність підбору і безпеку контрацептиву може гарантувати лише кваліфікований фахівець.

Контрацептивний ефект КОК пояснюється наявністю декількох механізмів дії. Вони пригнічують овуляцію, проявляючи свою біологічну дію на чотирьох рівнях, а саме: на рівні гіпоталамо-гіпофізарної системи (пригнічують активність), яєчників (опосередковано блокують овуляцію), матки (сприяють згущенню слизу в шийці матки, що робить його непрохідним для сперматозоїдів; змінюють слизову оболонку матки, унеможливлюючи прикріплення до неї заплідненої яйцеклітини), маткових труб (зменшують рухову здатність сперматозоїдів у маткових трубах).

Завдяки поєднанню усіх цих чинників КОК є найефективнішим методом попередження небажаної вагітності [4].

Якщо коротко описати переваги гормональних контрацептивів, то слід відмітити:

- високу ефективність препаратів;
- негайний ефект, якщо почати прийом таблеток до 7-го дня менструального циклу;
- малу кількість факторів ризику;
- незначні побічні ефекти (для більшості жінок КОК є безпечними);

- не впливають на статевий акт;
- зручні та легкі в застосуванні;
- прийом контрацептивів можна легко припинити;
- чимало позитивних ефектів;
- комбіновані гормональні препарати впливають на деякі причини непліддя.

Окрім ефективного захисту від небажаної вагітності, цей метод має немало позитивних впливів на здоров'я жінки. Так, приймаючи КОК, жінка може відчути зменшення болю під час менструації. Менструальний цикл стає регулярним, саме тому цей метод рекомендується особам із порушеним менструальним циклом [11]. Використання будь-яких КОК знижує ймовірність розвитку залізодефіцитної анемії, що пов'язано зі зменшенням менструальної крововтрати на фоні прийому препаратів. Пригнічуючи овуляцію, оральні контрацептиви запобігають розвитку позаматкової вагітності. Водночас, якщо в жінки була позаматкова вагітність, то є сенс приймати комбіновані препарати. Прийом КОК значно знижує ризик раку яєчників та ендометрія [3, 9]; запобігає запальним захворюванням органів малого таза, оскільки зменшується кількість менструальної крові, яка є гарним поживним середовищем для розмноження бактерій. Окрім того, КОК згущують цервікальний слиз, тому мікроорганізмам складніше перебороти такий бар'єр. Необхідно зазначити, що контрацептиви профілактують деякі захворювання, які спричиняють непліддя і підвищують імовірність настання вагітності після припинення їхнього застосування. Прийом препаратів знижує ризик захворювання на остеопороз.

Лікувальні властивості КОК закладені в тих же механізмах, які здійснюють протизаплідний ефект. Гальмування секреції гонадотропних гормонів гіпофіза, фолікулогенезу та стероїдогенезу в яєчниках, пригнічення проліферації ендометрія та мітотичної активності міометрія, вплив на процеси міжклітинної і внутрішньоклітинної взаємодії – все це в сукупності забезпечує при використанні препаратів так званий «спокій» репродуктивної системи, який вкрай необхідний для її повноцінного функціонування [12].

Аналогічний стан досягається під час вагітності та лактації, коли припиняються циклічні коливання гормонів у репродуктивній системі й забезпечуються складові її «спокою» [9].

У сучасної жінки відбувається 350-400 менструацій за життя. І це нескінченне циклічне функціонування репродуктивної системи зумовлює підвищення гінекологічної захворюваності в залежності від гормональних флуктуацій у ділянках патології. Овуляція та коливання рівнів гормонів протягом циклу підвищують імовірність раку яєчників (теорія безперервної овуляції), ризик анемії (менструальна крововтрата), артритів, бронхіальної астми, дисменореї, ендометріозу, міоми матки та передменструального синдрому [9, 18].

Створити умови «спокою» для репродуктивної системи можливо не тільки за допомогою вагітності, але й використовуючи гормональні контрацептиви, які виключають овуляторну функцію яєчників і гальмують циклічні процеси в репродуктивній системі.

Профілактичний ефект КОК доведено низкою досліджень. Так, зниження ризику раку тіла матки виявляють вже після 6-місячного прийому КОК, що зберігається протягом 5-15 років після відміни контрацепції. Застосування контрацептивів захищає яєчник від розвитку доброякісних пухлин і пухлиноподібних утворень, а також карциноми, ризик якої знижується на 40%.

Позитивні лікувальні ефекти КОК, пов'язані з антипроліферативним впливом на ендометрій і міометрій, зумовлені прогестагенним компонентом, виражена антипроліферативна активність якого компенсує дію етинілестрадіолу [13]. Ці ефекти найбільш виражені у монофазних контрацептивах, що містять прогестин із високою здатністю до секреторної трансформації ендометрія [10]. Монофазні КОК використовуються в лікуванні простої гіперплазії ендометрія. У деяких випадках їх можна застосовувати при складній гіперплазії [8]. Ефективність лікування малих форм ендометріозу монофазними препаратами, до складу яких входить сильний прогестин, становить 58% [1, 2, 14].

Пацієнткам із проявами синдрому гіперандрогенії також показане призначення КОК, оскільки при цьому відбувається зниження продукції андрогенів яєчниками [3, 4]. Вміст у препараті прогестину з антиандрогенними властивостями підвищує потенціал гормональних контрацептивів при лікуванні андрогензалежних дерматопатій.

У цілому, користь від прийому КОК набагато перевищує ризик їхнього використання. Епідеміологічні дослідження свідчать, що 5-річне застосування КОК жінками віком до 30 років збільшує тривалість їхнього життя.

Однак, як і будь-які лікарські засоби, гормональні контрацептиви мають ряд недоліків та побічних ефектів, зокрема:

- кожна пропущена таблетка підвищує ризик настання вагітності;
- ефективність цього методу знижується при прийомі деяких ліків;
- здатність завагітніти може відновитися не відразу (можливо, через 2-3 міс після відміни препарату). Однак слід пам’ятати, що відновлення фертильності можливе з першого ж циклу після припинення прийому КОК;
- не захищають від захворювань, що передаються статевим шляхом, і СНІДу;
- аменорея (після тривалого прийому КОК (> 5 років) циклічне функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниково-маткової системи може самостійно не відновитись);
- міжменструальні кровотечі чи кров'янисті виділення (зазвичай, пов’язані з низькою дозою естрогенного компонента);
- депресія (зміна настрою або втрата статевого потягу, зумовлена прогестиновим компонентом);
- головний біль (можливо, в поєднанні з порушенням зору та мови, пов’язаний з естрогенним ефектом КОК, що є додатковим ризиком виникнення інсульту);
- болючість молочних залоз;

- збільшення маси тіла;
- спостерігаються (хоча й зрідка) серйозні побічні ефекти – стимулююча дія гормонів на міокард зумовлює підвищення рівня реніну, альдостерону та ангіотензину, що може призвести до затримки натрію і води в організмі (набрякового і гіпертензивного синдромів). Активація системи прокоагулянтів (естрогенна дія КОК) підвищує ризик виникнення інфаркту міокарда, інсульту, венозного тромбозу. Саме тому при призначенні КОК необхідна кваліфікована консультація лікаря;
- можуть прискорити захворювання жовчних протоків у жінок із доклінічними формами, хоча прямої дії на жовчний міхур не спостерігається;
- підвищують ризик виникнення доброякісних пухлин печінки та гепатиту;
- незначне збільшення глюкоземії, що має тимчасовий ефект;
- естрогенний компонент КОК зумовлює дефіцит вітамінів B_2, B_6, B_{12}, С, фолієвої кислоти за рахунок зниження їхньої абсорбції у кишечнику; також відмічено порушення у мозку метаболізму триптофану, серотоніну, норадреналіну.

При появі кожної з перерахованих ознак варто негайно звернутися до лікаря, який призначав контрацептив. Після обстеження фахівець може відмінити препарат, підібрати інший або ж порекомендувати продовжувати прийом таблеток, оскільки деякі побічні реакції проходять після перших 3-4 міс вживання.

Консультація лікаря є обов'язковою та терміновою при таких симптомах:

- порушення зору або мови;
- сильний біль у ділянці живота;
- слабкість, почуття оніміння у тілі;
- нудота, запаморочення, нервозність;
- сильний біль у грудях, задишка, кашель;
- болючість у ногах.

Якщо у жінки наявні абсолютні протипоказання до застосування КОК, приймати їх не можна. У такому разі разом із лікарем слід підібрати інший метод контрацепції.

Абсолютні протипоказання для застосування гормональних контрацептивів:

- наявна або можлива вагітність;
- період годування груддю або 6-місячний період після пологів (тільки для КОК);
- захворювання печінки;
- захворювання серцево-судинної системи (тромбоз, інсульт, інфаркт та ін.);
- активне паління (призводить до підвищення ризику інфаркту міокарда, інсульту та інших порушень у системі гемостазу);
- вік старше 40 років;
- діабет (прогресуючий або тривало існуючий);
- виражений головний біль (мігрень);
- підвищений артеріальний тиск (артеріальна гіпертензія);
- сімейна гіперліпідемія;
- рак молочної залози (наявний або в минулому).

КОК рекомендується використовувати:

- сексуально активним молодим особам;
- подружнім парам, які бажають мати високоефективний метод попередження незапланованої вагітності;
- жінкам, які не народжували;
- сексуально активним підліткам;
- матерям, які не годують груддю у післяпологовому періоді;
- особам, які бажають запобігти вагітності відразу після аборту;
- пацієнткам із болючими менструаціями та нерегулярним менструальним циклом;
- дівчаткам із вугровим висипом;
- особам з анемією, пов'язаною з підвищеною менструальною крововтратою;
- жінкам з позаматковою вагітністю в анамнезі;
- пацієнткам із рецидивуючими функціональними кістами яєчників або із сімейним анамнезом раку яєчників.

Останнім часом збільшується кількість жінок, які бажають контролювати свій менструальний цикл, а не підлаштовувати соціальне, сексуальне життя та плани на майбутнє під кровотечу відміни. Тому все більшу популярність здобувають так звані подовжені або пролонговані режими, користувачі яких приймають КОК протягом 42 днів і більше, аж до 1-1,5 року.

Основою для рекомендації пролонгованих режимів використання КОК є захворювання, патогенез яких так чи інакше пов'язаний із гормональними коливаннями. Поза всякими сумнівами, завдання створення постійного гормонального фону краще досягається при застосуванні пролонгованого режиму. Адже при стандартній схемі прийому препарату до початку перерви у його прийомі рівень естрадіолу швидко підвищується до рівня ранньої фолікулярної фази [3], відображаючи поновлення фолікулогенезу [12]. За наявності патологічного стану, спричиненого підвищеним рівнем естрогенів або коливаннями рівня статевих гормонів, гормональні флуктуації, що зумовлені перервою в прийомі препаратів, несприятливо впливають на перебіг захворювання. З іншого боку, на фоні пролонгованого режиму підсилюються такі ефекти КОК, як зменшення менструальної крововтрати, дисменореї, передменструальних симптомів; спостерігаються й інші позитивні лікувальні властивості [17]. I. Wiegratz et al. [19] наводять огляд 26 публікацій із пролонгованого режиму прийому КОК, опублікованих у зарубіжних журналах у період із 1977 по 2006 р. Аналіз публікацій допоміг авторам виявити такі критерії для вибору пролонгованого режиму: необхідність відтермінувати менструації; терапевтичні показання (передменструальний синдром, синдром полікістозних яєчників, ендометріоз, міома матки); наявність скарг і погіршання самопочуття під час 7-денного безгормонального інтервалу при звичайному режимі 21/7; менорагія; прийом препаратів, що знижують ефективність КОК.

У сучасній літературі закріпилася думка щодо вищої ефективності пролонгованих режимів КОК у зниженні ризику та профілактиці гінекологічних захворювань [17]. Пролонгована контрацепція – надійний

метод контролю фертильності, що дозволяє регулювати менструальний цикл, запобігати незапланованій вагітності та захищати від низки гінекологічних і екстрагенітальних захворювань [6, 16].

Варто пам'ятати, що перед використанням цього методу контрацепції необхідна консультація лікаря, тому що в різних таблетках містяться різні дози естрогену й прогестину, що визначає їхні властивості. Отже, якщо пацієнтці не підходять одні препарати, то можуть підійти інші. Відмовлятися від використання КОК не потрібно. Крім того, існують фактори ризику, які необхідно враховувати. Тому не рекомендується самостійно, без консультації фахівця вибирати препарати і починати їх застосовувати.

Ефективність КОК може знижуватись, якщо одночасно з ними приймати інші лікарські препарати. До медикаментозних засобів, що знижують контрацептивний ефект, належать:

- протисудомні препарати (фенобарбітал, тегретол, дилантин та ін.);
- антибіотики (гризеофульвін, рифампіцин, ампіцилін, тетрациклін).

У такому разі необхідні додаткові заходи щодо запобігання вагітності (наприклад презерватив) або застосування протизаплідних препаратів із більш високим дозуванням гормонів. У будь-якому випадку це вирішує лікар.

Пропущена таблетка може підвищити ризик виникнення небажаної вагітності.

На сьогоднішній день, окрім пероральних КОК, існують ін'єкційні (циклоферм, месіджина та ін.) і трансдермальні (пластир Евра та ін.) комбіновані контрацептивні засоби. Завдяки способу введення цих препаратів та їх метаболізму в організмі, вони є безпечнішими в порівнянні з пероральними препаратами.

При використанні КОК настання вагітності виявлено менш ніж в 0,1% випадків.

Отже, сучасні КОК забезпечують не тільки повноцінну контрацепцію, але й захищають жінку від цілої низки хвороб, а також сприяють відновленню репродуктивної функції.

Література

1. Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз. Оперативная гинекология. / Под ред. В.И. Кулакова. – Н. Новгород: НГМА, 1999. – 397 с.

2. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Григорова Л.В., Горбунова Е. Профилактика рецидива наружного генитального эндометриоза // Гинекология. – 2008. – № 10 (4). – С. 49-51.

3. Гинекология: национальное руководство. / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 487 с.

4. Кулаков В.И., Серов В.Н., Жаров Е.В. Гормональная контрацепция и здоровье женщины. – М.: ORGYN, 2006. – 218 с.

5. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: МИА, 2006. – 247 с.

6. Прилепская В.Н. Пролонгированная контрацепция – новый подход к решению женских проблем // Гинекология. – 2005. – № 7(4). – С. 224-226.

7. Прилепская В.Н. и др. Руководство по контрацепции. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 227 с.

8. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 528 с.

9. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Роль оральных контрацептивов в сохранении и восстановлении репродуктивного здоровья // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 1-3.

10. Anderson F.D., Hait H., Hsiu J. et al. Endometrial microstructure after long–term use of a extended–cycle oral contraceptive regime // Contraception. – 2005. – № 71. – P. 55-59.

11. Gnoth C. et al. Cycle characteristics after discontinuation of oral contraceptives // Gynecological Endocrinology, 2002. – № 16. – P. 307-317.

12. Halbe H.W., de Melo N.R., Bahamondes L. et al. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene // European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. – 1998. – № 3. – P. 113-120.

13. Ludicke F., Johannison E. et al. Effect of oral combined contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 microgram of ethinyl estradiol on the human endometrium // Fertility and Sterility. – 2001. – № 76. – P. 102-107.

14. Moore J., Kennedy S., Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain assotiated with endometriosis (Cochrane Review). In the Cochrane Library; Oxford, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.

15. Pierson R.A., Archer D.E., Moreau M. et al. Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error // Fertility and Sterility. – 2003. – № 80. – P. 34-42.

16. Sillem M., Schneidereit R., Heithecer R., Mueck A.O. Continuous use of contraceptive containig drospirenone // European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. – 2003. – № 8. – P. 162-169.

17. Sulak P.J., Kuehl T.J., Ortiz M., Shull B.L. Acceptance of altering the standard 21–day/7–day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2002. – V. 186. – P. 1142-1149.

18. Thomas S.L. Ellertsone C. Nuisances natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women // Lancet. – 2000. – V. 355. – P. 922-924.

19. Wiegratz I. et al. Extended and continuous use of Yasmin to reduce menstruation // Women's Health. – 2006. – № 2 (5). – P. 705-716.

Репродуктивное здоровье молодежи – залог будущего

В Киеве 10-11 декабря 2009 г. проходил Международный конгресс «Репродуктивное здоровье молодежи – главный демографический резерв страны». Обсуждаемые доклады касались проблем, связанных с состоянием здоровья подрастающего поколения. Представляем вниманию читателей краткий обзор основных докладов, прозвучавших в ходе состоявшегося мероприятия.

О дисбиотических состояниях у девочек с хроническими вульвовагинитами участникам конгресса рассказала научный руководитель отделения детской и подростковой гинекологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологиии Российской АМН, д.м.н., профессор **Е.В. Уварова** (Москва).

Сегодня представление о микрофлоре влагалища несколько видоизменилось. Она рассматривается как биопленка – самостоятельный экстракорпоральный орган, имеющий характерное анатомическое строение. Биопленка создается за счет множества компонентов (жидкой, клеточной, микробной сред) и представляет собой гелеформирующую структуру, которая покрывает влагалище. Особенности влагалища (структура и компоненты биопленки) зависят от уровня эстрогенов в организме, и поэтому они отличаются у девочек до периода полового созревания, у подростков и у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. В период полового созревания для девочек характерны низкая эстрогенная насыщенность, а также низкие бактерицидные свойства кожи промежности и вульвы, в результате чего она подвержена действию различных механических, химических и бактериологических факторов. Отсутствие задней спайки способствует проникновению во влагалище инфекции (индигенной микрофлоры кишечника), а низкое расположение отверстия уретры – забросу мочи. И как следствие, соли, выделяемые с мочой, приводят к раздражению наружных половых органов и к развитию вульвита. Последний, в свою очередь, упрощает проникновение во влагалище кишечной микрофлоры, в результате чего может возникать вагинит. Также следует помнить, что у маленьких девочек из-за отсутствия лактобацилл pH влагалища щелочная. В детском возрасте контаминация влагалища осуществляется 20 видами микроорганизмов (в основном анаэробами, а также гарднереллами, бифидобактериями, бактероидами и пептострептококками); общее микробное число составляет 10^3-10^5 КОЕ. Кроме того, микробный пейзаж влагалища девочек характеризуется обязательным присутствием стафило- и стрептококков, коринебактерий, в ряде случаев – энтерококков и эшерихий. Ситуация совершенно меняется у девочек-подростков. У них состав вагинальной флоры уже примерно сходен с таковым у женщин репродуктивного возраста, что обусловлено эстрогенной насыщенностью организма. Стенки вульвы и влагалища у девочек пубертатного периода покрыты многослойным плоским секретирующим эпителием, образующим большое скопление слизеподобных субстратов биопленки (состоят из эпителия, форменных элементов крови, секреторных иммуноглобулинов, лизоцима и других компонентов). Эти субстраты способствуют процессам самоочищения. В составе микрофлоры у подростков доминируют лактобациллы (10^6-10^8 КОЕ, составляют до 95% от общего видового состава вагинальной микрофлоры), обеспечивая кислую среду влагалища. При этом влагалище контаминировано уже 40 видами микроорганизмов (преимущественно факультативные строгие анаэробы, а у каждой второй обследованной нами девочки уже определяются мико- и уреаплазмы).

Когда по каким-либо причинам снижается уровень естественных представителей флоры влагалища, их место вначале занимают те микроорганизмы, которые присутствуют в малых количествах, – бактероиды, пептострептококки, фузобактерии, бифидобактерии. Со временем эти микроорганизмы начинают активно размножаться, и возникает состояние дисбиоза. Как правило, развитию дисбиоза способствуют хронические соматические заболевания с частыми обострениями, отсутствие навыков личной гигиены, отягощенный аллергический анамнез, паразитарные заболевания, несоответствие гормонального статуса биологическому возрасту девочки. Чаще всего дисбиоз развивается у девочек маленького возраста, когда у них есть ретенционные кисты органов репродуктивной сферы. При этом состоянии происходит временная повышенная выработка эстрогенов, что обусловливает появление лактобацилл во влагалище. Однако вскоре из-за снижения эстрогенной насыщенности лактобациллы могут замещаться гарднереллами. Это приводит к развитию бактериального вагиноза, который в детском возрасте протекает как воспалительный процесс (дополнительно присоединяется лейкоцитарная реакция крови).

В России распространенность бактериального вагиноза среди женщин весьма высока, в т.ч. и среди подростков. У менструирующих девочек его частота составляет до 35%, до наступления менархе – до 17%. Ключевым фактором его развития, как указывалось выше, является эстрогенная насыщенность организма. Так, если у маленькой девочки вместо бифидобактерий обнаруживаются лактобациллы даже в небольшом количестве (10^4 КОЕ), можно предположить наличие у нее перепадов уровня эстрогенов. Бактериальный вагиноз у таких пациенток характеризуется преобладанием во всех полях зрения бактероидов, гарднерелл, мобилункусов, пептострептококков в титре 10^8 КОЕ. При этом не обязательно наличие ключевых клеток (встречается меньше чем в 50% случаев). Также появляется нетипичный поверхностный эпителий. Лейкоцитарная реакция

при этом в 80% случаев либо отсутствует, либо же умеренно выражена. И у взрослых, и у маленьких девочек наличие бактериального вагиноза, как правило, сочетается с вагинитом. У менструирующих подростков в случае бактериального вагиноза исчезают лактобациллы; повышается уровень других микроорганизмов – гарднерелл, бактероидов, мобилункусов; в 100% случаев определяются ключевые клетки; лейкоцитарная реакция также может отсутствовать или быть умеренной (в зависимости от сопутствующей микрофлоры). Таким образом, у маленьких девочек при вагинальном дисбиозе выявляется транзиторная гиперэстрогения, а у подростков уровень эстрогенов находится в норме или снижен. При этом для менструирующих подростков характерно бессимптомное течение заболевания, тогда как у девочек до наступления менархе наблюдаются яркие клинические проявления. Кроме того, клинические признаки воспаления во влагалище отмечаются у 20% маленьких девочек и отсутствуют у всех подростков в возрасте наступления менархе и старше.

Красной нитью в докладах заведующей отделом эндокринной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии» АМН Украины, д.м.н., профессора **Т.Ф. Татарчук** проходила тема **сохранения репродуктивного здоровья девочек-подростков Украины, в т.ч. при наличии различной гинекологической патологии.** Отдельно внимание слушателей было обращено на современные аспекты лечения ювенильных маточных кровотечений. В 2005 г. собранием экспертов различных стран в Вашингтоне (США) была выдвинута концепция необходимости пересмотра термина «дисфункциональные маточные кровотечения». Было предложено отойти от слов греческого и латинского происхождения (метроррагия и т.п.) и заменить их простым, понятным пациентам словосочетанием «аномальное маточное кровотечение» (АМК). Под этим термином подразумевается любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста. К АМК относятся кровотечения из тела и шейки матки, но не из влагалища и вульвы. По происхождению их классифицируют как АМК, связанные с патологией матки (включая дисфункцию эндометрия), нарушением овуляции, системной патологией, ятрогенными факторами и АМК невыясненной этиологии.

Причины возникновения АМК в пубертатном периоде (Falcone T., Hurd W., 2007):

- маточные (субмукозная миома, полип, врожденные пороки развития, карцинома, овуляторные кровотечения);
- овариальные (кисты, опухоли);
- эндометриоз;
- травма;
- инородные тела;
- системные нарушения (болезни почек, системная красная волчанка);
- ятрогенные (прием гормональных контрацептивов, антикоагулянтов, андрогенов, антидепрессантов, спиронолактона, антитромбоцитарная терапия);
- ановуляторные маточные кровотечения, связанные с беременностью (начавшийся выкидыш, эктопическая беременность, трофобластическая болезнь);
- инфекции (гонорея, хламидиоз);
- повышенная кровоточивость (тромбоцитопения, коагулопатии, нарушения функции печени);
- эндокринная патология (гипо-, гипертиреоидизм, нарушения функции надпочечников, гиперпролактинемия, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет [СД]);
- шеечные причины (цервицит, полип, гемангиома, карцинома, саркома).

Целью терапии АМК являются остановка кровотечения и профилактика рецидивов. Первый этап лечения АМК – негормональный гемостаз, который включает:

- применение антифибринолитиков;
- назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. Обзор 21 рандомизированного клинического исследования показал снижение менструальной кровопотери на 20-50% и уменьшение дисменореи на 70% при использовании препаратов, блокирующих циклооксигеназу;
- хирургическое лечение.

Второй этап лечения АМК в пубертате – это гормональный гемостаз. При кровотечениях средней тяжелой и тяжелой степени рекомендуется назначать следующие препараты (Emans S.J., Laufer D.P., 2007):

- комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие 30-50 мкг этинилэстрадиола по схеме: 4 таблетки × 4 дня, 3 таблетки × 3 дня, 2 таблетки × 2 дня и далее по одной таблетке до 21-го дня приема (категория доказательств II-1, B);
- медроксипрогестерона ацетат по 10 мг в день в течение 10-12 сут (категория доказательств II-3, B);
- норэтиндрона ацетат 5; 10 мг по схеме: 4 таблетки × 4 дня, 3 таблетки × 3 дня, 2 таблетки × 2 дня и далее по одной таблетке 14 дней.

Противорецидивная терапия направлена на восстановление нормальной работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, возобновление овуляции, восполнение дефицита половых стероидных гормонов. Она включает проведение общеукрепляющих мероприятий; лечение анемии (препараты железа, крови); применение антифибринолитиков (транексамовая, аминокапроновая кислота); витаминотерапию (комплексные препараты, содержащие цинк); лечение антипростагландинами (мефенамовая кислота 0,5 мг 3 раза в день, нимесулид 100 мг дважды в сут), а также препаратами, стабилизирующими функцию ЦНС (настойка валерианы и т.п.). С целью противорецидивной гормональной терапии рекомендуется применять однофазные КОК в течение 2-4 мес, содержащие гестаген с выраженной антипролиферативной активностью, в лютеиновую фазу менструального цикла (МЦ), т.е. с 15-го по 25-й день. Следует отметить, что по данным IX Всемирного конгресса гинекологов-эндокринологов (2000) прогестагены идеально подходят для лечения подростков с ановуляторными кровотечениями, так как не оказывают влияния на незрелую гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему.

При овуляторных АМК (АМК на фоне недостаточности лютеиновой фазы) необходимо выбрать терапию гестагенами селективного действия в лютеиновую фазу МЦ, например дуфастон по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день. При гиперэстрогенной форме ановуляторных АМК рекомендуется назначение гестагенов селективного действия в циклическом режиме (дуфастон по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день МЦ), а в случае необходимости контрацепции – гестагенами местного действия в непрерывном режиме. При гипоэстрогенной форме ановуляторных АМК следует применять КОК в циклическом режиме (при необходимости контрацепции) или заместительную гормональную терапию с минимальным содержанием эстрадиола и адекватной концентрацией прогестерона в препарате (фемостон 1/10 или 1/20).

Ю.В. Давыдова, д.м.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии» АМН Украины остановилась на ключевых моментах **профилактики нарушения репродуктивного здоровья при ювенильной эндокринной патологии, в частности при СД и патологии щитовидной железы (ЩЖ).** В основе действия СД на репродуктивную сферу лежит аутоиммунная агрессия против ткани яичников и надпочечников. Ускоренный рост девочек и развитие в период полового созревания требуют повышенной выработки инсулина как основного анаболического гормона, участвующего в метаболических процессах организма. Огромное значение в патологии репродуктивной системы на фоне СД 1-го типа имеет стресс. При стрессе, возникающем в результате декомпенсации СД 1-го типа, происходит стойкое повышение секреции лютеинизирующего гормона, в результате чего возникают поликистозные изменения в яичниках. В условиях хронического стресса и недостаточной выработки катехоламинов расход последних компенсируется несвоевременно. Это приводит к торможению секреции гонадотропных рилизинг-гормонов, что в свою очередь обусловливает стойкую ановуляцию, приводящую к аменорее. Определяющее значение в развитии степени выраженности нарушений репродуктивной функции при СД 1-го типа имеют возраст дебюта диабета и длительность заболевания к моменту менархе. Наиболее часто нарушение МЦ в виде вторичной аменореи отмечается у девочек с возникновеним СД в возрасте 4-6 лет и 10-12 лет. Среди пациенток с дебютом СД в возрасте 7-9 лет частота ювенильных маточных кровотечений фактически составляет 50%. Учитывая вышеизложенное, необходимо пристально наблюдать за течением полового созревания и становлением МЦ у девочек с СД 1-го типа. Наиболее выраженные изменения в репродуктивной сфере обнаруживаются у пациенток с длительностью СД 1-го типа к моменту менархе от 0 до 3 лет, а также 4-6 и 11-15 лет. Так, наиболее угрожаемую группу по развитию ювенильных маточных кровотечений и полименореи составляют девочки, у которых дебют диабета совпадал или непосредственно предшествовал менархе. Огромную роль в развитии нарушений репродуктивной сферы при СД 1-го типа играет наличие антиовариальных антител. При этом заболевании у девочек наблюдается генетическая предрасположенность к выработке овариальных и антинуклеарных антител, детерминированных определенными аллелями HLA-системы. Это приводит к тому, что у 63% таких пациенток имеется риск развития тяжелого позднего гестоза.

Нарушения гормонального гомеостаза, связанные с дисфункцией ЩЖ, могут привести к изменениям МЦ, бесплодию, невынашиванию беременности. Тесную связь между тиреоидной и репродуктивной системами подтверждает тот факт, что в критические периоды жизни женщины (пубертат, беременность, климактерий) всегда отмечается изменение активности ЩЖ. При ее гипофункции происходит более раннее половое созревание (иногда при некомпенсированном гипотиреозе выявляется глубокая генитальная гипоплазия), а также преждевременное половое созревание и нарушение менструальной функции у больных с эндемическим зобом. При гипертиреозе наблюдаются: позднее наступление менархе, недостаточное развитие вторичных половых признаков, снижение функциональной активности половых желез, нарушение менструальной функции. Каким же образом ЩЖ влияет на репродуктивную систему? Изменение концентрации тиреоидных гормонов изменяет процессы стероидогенеза, влияя непосредственно на гонады и гипоталамо-гипофизарную систему за счет воздействия на рецепторный аппарат, нарушая механизм взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и принцип обратной связи.

Таким образом, как при диабете, так и при тиреоидной патологии основной задачей врача с целью профилактики нарушений репродуктивного здоровья является создание условий полной стойкой компенсации нарушений метаболизма (у девочек с СД 1-го типа – углеводного обмена, при заболеваниях ЩЖ – компенсация гипо- или гиперфункции железы). При этом достижение компенсации углеводного метаболизма при СД 1-го типа в пубертатном периоде должно основываться на учете фазных изменений потребности в инсулине. Изменение потребности в инсулине на разных этапах полового развития обусловлено значительными колебаниями концентрации соматотропного и лютеинизирующего гормонов, которые оказывают контринсулярный эффект. При установившемся МЦ потребность в инсулине зависит от фазы цикла, что обусловлено изменениями уровней эстрогенов и прогестерона. Во многих случаях лечение нарушений МЦ при СД 1-го типа может исчерпываться компенсацией углеводного метаболизма. Состав, дозировку и продолжительность гормональной терапии подбирают с учетом влияния эстрогенов и гестагенов на гипоталамо-гипофизарную систему, а также контринсулярного действия прогестинов. Из прогестинов препаратом выбора у больных СД 1-го типа является не обладающий андрогенным действием дидрогестерон. При выявлении гипофункции ЩЖ необходимо немедленное проведение замещающей терапии левотироксином в дозе 1,8 мкг/кг (дозы 25-50 мг/сут, назначаемые эндокринологами, полной компенсации не дают).

При повышенном уровне антитиреоидных антител следует определить концентрацию тиреотропного гормона и при выявлении гипотиреоза незамедлительно начать замещающую терапию левотироксином. После комбинированного лечения папиллярного рака ЩЖ следует проводить реабилитацию функции яичников. У девочек, проживающих в эндемических и контролируемых по уровню радиации областях необходимы контроль уровня йодурии и профилактика йодного дефицита.

О.А. Ефименко, к.м.н., отделение эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии» АМН Украины представила доклад, посвященный **диагностике и лечению гиперпролактинемических состояний у молодых женщин.** Гиперпролактинемия является причиной нарушения менструальной функции более чем в 25% случаев, а также первопричиной многих доброкачественных заболеваний молочной железы. Заболевание встречается примерно у 5% женщин репродуктивного возраста, в 17% случаев при синдроме поликистозных яичников, в 14% – при вторичной аменорее. В норме уровень пролактина повышается при ряде физиологических состояний: при физической нагрузке, во время сна, при стрессе, в конце беременности, при лактации. Существует прямая корелляционная связь между степенью гиперпролактинемии и тяжестью нарушений МЦ: чем выше уровень пролактина в сыворотке крови, тем более выражены нарушения МЦ, особенно у молодых женщин. У подростков гиперпролактинемия приводит к галакторее, нарушению полового созревания, первичной или вторичной аменорее, снижению минеральной плотности костной ткани. При этом выявлена прямая зависимость между длительностью аменореи и нарушением минерализации костной ткани. Как известно, пик формирования костной массы у девочек приходится на возраст 9-15 лет. К сожалению, даже при проводимой при этом заместительной гормональной терапии хоть и прекращается потеря костной ткани, но не возвращается к ее возрастной норме. Практически у всех девушек с гиперпролактинемией к моменту установления диагноза уже имеется остеопения или остеопороз. Поэтому очень важно проводить своевременную коррекцию гиперпролактинемии у девочек-подростков с целью предупреждения безвозвратной потери костной массы.

Чаще всего гиперпролактинемией сопровождается такая патология, как дисгормональные заболевания молочной железы, гипогонадотропная аменорея, предменструальный синдром, недостаточность лютеиновой фазы, диэнцефально-пубертатный синдром и остеопения. Причин нарушения секреции пролактина существует множество. Прежде всего гиперпролактинемия может быть гипоталамической (при сдавливании гипоталамуса опухолью), стресс-индуцированной, гипофизарной (при опухоли гипофиза), а также возникает при ряде эндокринных заболеваний (дисфункции ЩЖ, болезни Иценко-Кушинга, акромегалии и др.) и при приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, антипсихотиков и др.). Итак, по происхождению гиперпролактинемию можно классифицировать как интракраниальную, висцеральную, фармакологическую, идиопатическую и функциональную. Клинические проявления гиперпролактинемии отличаются в зависимости от ее этиологии. Так, при идиопатической гиперпролактинемии доминируют вегетативные расстройства и симптомы нейроциркуляторной дистонии, при макро- и микропролактиномах превалируют нарушения репродуктивной функции и галакторея. У подростков при опухолях гипофиза заболевание клинически проявляется в виде галактореи, олиго- и аменореи; при функциональной гиперпролактинемии имеют место нарушения МЦ и галакторея; при гипотиреозе наблюдается галакторея, аменорея; при гипогонадизме – аменорея, галакторея, гипоэстрогения, гипоплазия молочной железы. Наиболее часто у подростков встречается идиопатическая, симптоматическая и смешанная формы гиперпролактинемии.

Диагностика этого заболевания достаточно проста и заключается в троекратном определении в течение суток сывороточного уровня пролактина – два повышения его уровня из трех свидетельствуют об истинной гиперпролактинемии. Уровень пролактина в крови, равный 2000 мМЕ, – явный признак пролактиномы. В ходе диагностики причины возникновения гиперпролактинемии следует исключить медикаментозные факторы, определить уровень тиреотропного гормона, функцию почек. При нормальной функции ЩЖ показаны КТ, МРТ. При отсутствии органической патологии необходимо определить уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, инсулиноподобного фактора роста, суточный уровень кортизола в моче.

В лечении гиперпролактинемии используются препараты, обладающие дофаминергически подобным действием (поскольку дофамин является основным ингибитором пролактина). В настоящее время существует три поколения таких препаратов: I поколение – агонисты дофамина – парлодел, бромкриптин и др.; II поколение – неэрготсодержащие дофаминомиметические средства – хинаголид из группы октабензохолинов; III поколение – дериват эрголина, высокоселективный агонист дофаминовых рецепторов с пролонгированным действием, не имеющий побочных эффектов первого поколения – каберголин. Сегодня во всем мире именно последний активно применяется в лечении гиперпролактинемии. Начальная доза каберголина составляет 0,25 мг 2 раза в неделю. Титровка дозы заключается в повышении недельной дозы на 0,5 мг с подбором оптимальной дозы в течение 12 нед. Обычно терапевтическая доза составляет 1 мг/нед (от 0,5 до 2 мг/нед). Максимальная доза препарата не должна превышать 3 мг/нед. Недельную дозу можно принимать однократно или разделить на два приема и более в неделю. Хирургическое лечение гиперпролактинемии в настоящее время утратило свою былую актуальность и проводится в редких случаях – при апоплексии гипофиза; супра- и интраселлярной микроаденоме, сдавливающей соседние органы и др. Однако частота рецидива гиперпролактинемии после оперативного вмешательства составляет 43%.

Подготовила Ирина Зарецкая

Интенсивная терапия массивной кровопотери в акушерстве

Часть II. Инфузионная терапия

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

Как уже было сказано в первой части нашей клинической лекции*, основополагающими принципами интенсивной терапии массивной кровопотери являются остановка кровотечения (хирургический и консервативный гемостаз) и проведение заместительной инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ).

Инфузионная терапия является мощным инструментом врача и может дать хороший эффект при условии, что тот четко знает цель применения препарата и имеет представление о механизмах его действия. К сожалению, при выборе растворов для проведения инфузионной терапии мы часто руководствуемся эмоциями и привычками, а не документированными доказательствами. Основные аргументы в пользу выбора того или иного раствора должны основываться на правильной интерпретации различных показателей, характеризующих данную клиническую ситуацию, и сопоставимость с ней физико-химических свойств препарата. Важной является также оценка критерия стоимость-эффективность.

При выборе стратегии и тактики ИТТ акушерских кровотечений необходимо учитывать [10]:

- безопасность применения инфузионной среды во время беременности с учетом волемических, реологических, гемостатических свойств крови и кислотно-основного состояния у беременных;
- способность препарата проходить через маточно-плацентарный барьер;
- возможность стабилизации эндотелия;
- влияние инфузионной среды на гемостаз;
- величину волемического коэффициента;
- время нахождения в сосудистом русле;
- осмолярность препарата;
- возможность транспорта O_2.

Для восполнения объема циркулирующей крови (ОЦК) в современных условиях существует целый ряд лекарственных средств, которые условно можно разделить следующим образом.

1. Гемодинамические среды (декстраны, препараты желатины, гидроксиэтилированные крахмалы [ГЭК], альбумин).
2. Электролитные растворы (физиологический раствор, раствор Рингера и др.).
3. Инфузионные антигипоксанты (реамберин, мафусол).
4. Препараты, обладающие способностью транспортировать кислород (эритроцитарные среды, перфторан, растворы гемоглобина).

До настоящего времени в акушерской практике не решен вопрос о качественном составе проводимой ИТТ при развитии массивной кровопотери. Ряд авторов [1, 3, 8, 13] в своих рекомендациях придерживаются мнения о необходимости раннего проведения гемотрансфузии наряду с применением других инфузионно-трансфузионных сред. Нет единого мнения о том, каким должно быть оптимальное соотношение между различными составляющими компонентами ИТТ.

Следует отметить, что при катастрофически низких показателях гемодинамики лучшим кровезаменителем будет тот, который можно вводить незамедлительно. Обычно инфузионную терапию начинают с введения коллоидных и кристаллоидных растворов, так как ни серьезность ситуации, ни крайняя необходимость не исключают строгого соблюдения правил переливания крови. Кроме того, необходимо помнить, что кислородно-транспортная функция крови начинает страдать при уровне гемоглобина < 70 г/л и гематокрита < 0,25 л/л.

При проведении ИТТ происходит разведение крови (гемодилюция). В зависимости от тактики ее проведения наблюдается три варианта гемодилюции: гиповолемическая (возникает при ошибочном, малообъемном проведении ИТТ), нормоволемическая и гиперволемическая. Считается, что оптимальным является проведение такой ИТТ, которая приводит к нормоволемической гемодилюции. При этом развивается ряд благоприятных эффектов. Уменьшенная

* См. журнал МАЗЖ, 2010, № 1.

вязкость крови в сочетании с нормоволемией (и тем более с гиперволемией) усиливает преднагрузку, что в свою очередь увеличивает ударный объем по закону Франка-Старлинга. Увеличенный ударный объем повышает доставку кислорода, несмотря на его сниженную концентрацию в артериальной крови. Однако следует помнить, что механизм Франка-Старлинга является ключевым в доставке кислорода в ответ на нормоволемическую гемодилюцию, и этот эффект возможен лишь при сохраненной сократительной способности миокарда.

Традиционно при острой кровопотере медицинский персонал стремится поддерживать довольно высокие показатели гематокрита. Считается, что значения гематокрита на уровне 22% являются предельно допустимыми (рис. 1).

Вместе с тем последовательное изучение параметров доставки и потребления кислорода тканями указывает на более сложный характер соотношения между разведением крови и ее реологическими свойствами, а также свидетельствует в пользу ведущей роли поддержания повышенного сердечного выброса. Это и обусловливает выбор инфузионной среды при лечении геморрагического шока в зависимости от ее способности увеличивать сердечный выброс. При проведении ряда исследований оказалось, что коллоидные растворы являются более эффективными для усиления кровотока, а трансфузия эритроцитов была наименее успешной. Поскольку вязкость жидкости находится в прямой зависимости от плотности клеток в ней, способность коллоидных растворов увеличивать сердечный выброс является еще одним практическим подтверждением уравнения Гагена-Пуазейля. В ряде случаев переливание эритроцитарной массы сопровождается снижением сердечного выброса. Вязкость крови может также возрастать при малом кровотоке, следовательно, влияние трансфузии эритроцитарной массы на вязкость циркулирующей крови будет особенно выраженным у больных с низким сердечным выбросом [11].

Кроме того, оценивая литературные данные по коррекции анемии, обращает на себя внимание сдержанное отношение авторов к переливанию больших объемов эритроцитарной массы, что связано с оценкой оксигенации тканей и уровнем потребления кислорода. Было установлено, что потребление кислорода тканями растет после увеличения сердечного выброса, но не повышается, если величина гематокрита возрастает в результате гемотрансфузии. Это объясняется тем, что переливание крови может уменьшить сердечный выброс и тем самым нивелировать благоприятное воздействие, обусловленное повышением уровня гемоглобина в крови [38]. Поэтому переливание крови с целью коррекции анемии не гарантирует улучшения оксигенации тканей, а содержание гемоглобина в крови в качестве критерия для назначения гемотрансфузии может быть обманчиво. Таким образом, в настоящее время коллоидные и кристаллоидные растворы являются препаратами выбора для объемного восполнения ОЦК и срочного поддержания сердечного выброса при острой кровопотере (рис. 2.).

Сдержанное отношение к гемотрансфузии обусловливает еще тот факт, что эта манипуляция является операцией по трансплантации ткани и может повлечь за собой ряд неблагоприятных последствий, в том числе:

- пирогенные и анафилактические реакции [30];
- иммуносупрессивные эффекты [40];
- передачу гемотрансмиссивных инфекций [29];
- реакции системного воспалительного ответа;
- синдром острого трансфузионного повреждения легких;
- гемолитические и анафилактические реакции и т.д. [37].

Немаловажным при выборе тактики трансфузионной терапии является также учет экономической целесообразности введения препаратов крови. Практически в 20% случаев гемотрансфузий выявляются побочные эффекты [47].

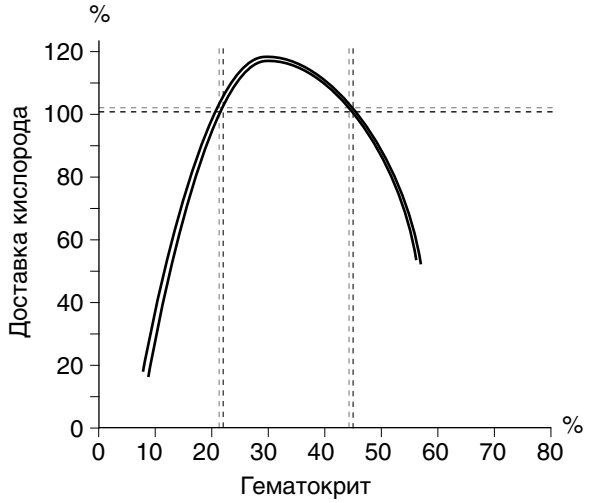


Рис. 1. Зависимость доставки кислорода (DO_2) от величины гематокрита (Sunder-Plassmann et al., 1971)

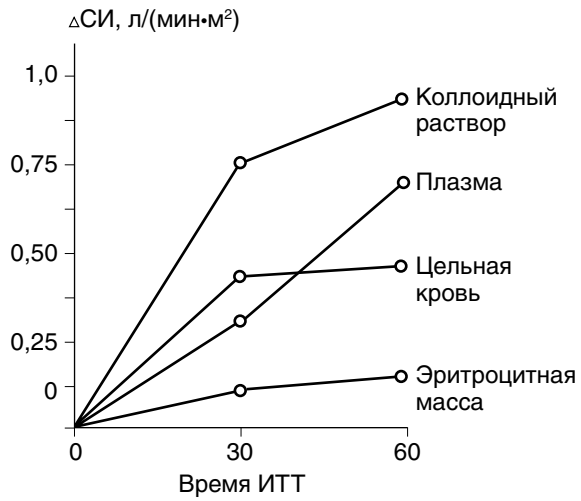


Рис. 2. Влияние различных инфузионных сред на повышение сердечного индекса (Shoemaker W.C., 1987)

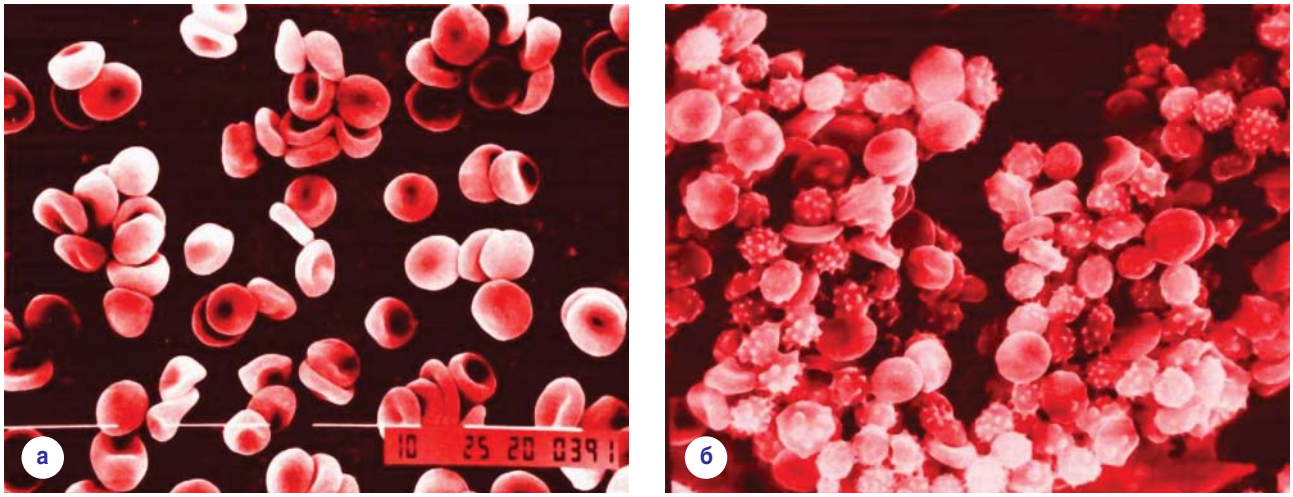


Рис. 3. Данные электронной микроскопии: а – свежезаготовленная донорская кровь; б – эритроцитарная масса через 15 сут после приготовления (до 70% эритроцитов морфологически изменены) (Калнберза М.В., 2001)

В процессе хранения консервированная кровь претерпевает определенные изменения, значительно повышающие опасность гемотрансфузии. Так, в крови длительных сроков хранения наблюдается выраженное (до 50%) снижение концентрации АТФ, резкое уменьшение 2,3-дифосфоглицерата, ионы калия покидают клетку, наступает потеря агглютинабельности эритроцитов, появляется свободный гемоглобин, повышается уровень аммиака и молочной кислоты, снижается pH. В результате этого значительно снижается кислородно-транспортная функция эритроцитов, происходит повышение сродства гемоглобина к кислороду и смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево. По мере увеличения длительности хранения крови возрастает количество микросгустков, показатель которых к 10-му дню составляет 12000-18000 в 1 мл, а также количество морфологически измененных эритроцитов, не способных выполнять кислородно-транспортную функцию (рис. 3). Даже применение стандартных фильтров (последние способны задерживать агрегаты величиной более 170 мкм, в то время как просвет капилляров равен 15-25 мкм) не исключает опасности развития микротромбоэмболий. Это прежде всего касается легочных капилляров, являющихся первым фильтром на пути этих взвесей.

При проведении гемотрансфузии повысился риск рецидива злокачественных новообразований. E. Fransen и соавт. (1993) продемонстрировали повышение концентрации медиаторов воспаления и количества послеоперационных осложнений после интраоперационной гемотрансфузии. R.W. Taylor и соавт. (2002) доказали, что переливание эритромассы статистически достоверно повышает риск госпитальной инфекции, летальности и длительности пребывания в отделении интенсивной терапии. F.A. Moore и соавт. (1999) выполнили проспективное исследование и выявили дозозависимый эффект гемотрансфузий в отношении развития синдрома полиорганной недостаточности.

Ряд негемолитических реакций на гемотрансфузию и передача гемотрансмиссивных инфекций также обусловлены наличием лейкоцитов. Именно присутствие активированных нейтрофилов и провоспалительных цитокинов в компонентах крови способствует повреждению эндотелия и запуску HLA-аллоиммунизации и иммуносупрессии, развитию синдрома системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности и смерти [45].

Несмотря на современные методы заготовки препаратов крови, в каждом из них присутствует достаточное количество лейкоцитов (табл. 1).

Опасность заражения сывороточным гепатитом, малярией и сифилисом, а в последнее время и СПИДом, иммунологические нарушения и возможность развития тяжелых гемотрансфузионных осложнений диктуют необходимость строжайшего соблюдения показаний к гемотрансфузии. Тем не менее при развитии тяжелой

Таблица 1. Содержание лейкоцитов в эритроцитсодержащих средах

Название среды	Количество лейкоцитов в одной дозе
Эритроцитная масса	$2{,}5\text{-}3{,}0\times10^9$
Эритроцитная масса без лейкотромбоцитарного слоя	менее $1{,}2\times10^9$
Эритроцитная масса отмытая	менее $0{,}5\times10^9$
Эритроциты замороженно-размороженные (деглицеринизированные)	менее $0{,}5\times10^9$
Эритроцитная масса, подвергшаяся фильтрации через лейкоцитарные фильтры третьего поколения	менее 1×10^6

Таблица 2. Фильтры, используемые для трансфузий компонентов крови

Поколение	Размер пор, мкм	Механизм фильтрации	Удаляемые объекты
Первое (стандартный фильтр для гемотрансфузий)	170-260	Просеивание	Удаляет крупные частицы (рекомендуется как стандартный фильтр крови; применяется для всех компонентов крови)
Второе (микрофильтр для гемотрансфузий, взамен первого поколения)	20-40	Микропористое просеивание	Задерживает микроагрегаты и до 60% лейкоцитов
Третье (лейкофильтр)	Не применяется	Адгезия	Задерживает до 99-99,9% лейкоцитов (рекомендуется как адсорбционный фильтр; применяется как для эритроцитов, так и для тромбоцитов и плазмы)

анемии или продолжающемся кровотечении существует необходимость в проведении трансфузии препаратов крови. В этом случае для уменьшения неблагоприятных последствий трансфузионной терапии в большинстве стран Европы и Северной Америки, а также и в Украине (Приказ МЗ Украины № 385 от 01.08.2005 г.) стандартом является проведение трансфузионной терапии с использованием специальных лейкоцитарных фильтров. Применение лейкоцитарных фильтров второго и третьего поколений позволяет снизить риск развития посттрансфузионных реакций за счет поглощения лейкоцитов из трансфузионной среды (табл. 2).

R. Hebert и соавт. (1999) сравнивали две тактики гемотрансфузии: либеральную (показанием к трансфузии крови являлся уровень гемоглобина < 100-110 г/л) и ограничительную (показание – уровень гемоглобина < 70-80 г/л). В результате этого исследования доказано, что 30-дневная летальность была достоверно ниже у пациентов, которым применяли ограничительную тактику гемотрансфузии (оценка больных по APACHE II [шкала оценки острых и хронических функциональных изменений] составила < 20 баллов, возраст < 55 лет).

Клиническими наблюдениями у больных острой анемией, не позволявших по религиозным убеждениям переливать себе донорскую кровь, определен уровень гемоглобина = 30 г/л как критический при остром кровотечении, при котором уже достоверно увеличивалась летальность. Однако сейчас преобладает точка зрения, что уровень гемоглобина и гематокрита не может быть единственным критерием для определения показаний к гемотрансфузиям.

Оптимальный уровень гемоглобина у критических больных остается неизвестным и не может быть единственным критерием, определяющим показание к гемотрансфузии. При массивных профузных кровотечениях, когда нет уверенности в их быстрой остановке, показания к гемотрансфузии максимально расширяются [15].

По решению Консенсусной конференции (1992) [21], при условии нормоволемии показания к гемотрансфузиям при гемоглобина ≥ 100 г/л (кроме профузного кровотечения) отсутствуют. При его уровне 60-90 г/л необходимо ориентироваться: на артериальное и центральное венозное давление; продолжается или нет кровотечение; на наличие препаратов свежей крови, уровень венозного лактата (< 2 ммоль/л) и на сатурацию кислорода венозной крови (SvO_2 > 70%).

Исходя из сказанного выше, возникает один достаточно серьезный вопрос: какие же инфузионные среды следует использовать при выборе тактики восполнения ОЦК при развитии кровопотери? Для того чтобы разобраться в существующем многообразии инфузионных сред, необходимо четко знать преимущества и недостатки каждой из них.

Фармакодинамический эффект плазмозаменителей зависит прежде всего от их гемореологического действия и определяется осмолярностью, молекулярной массой, вязкостью применяемых растворов, коллоидно-осмотическим давлением (КОД) и т.д. (табл. 3).

Кристаллоиды

Основной компонент кристаллоидных растворов – хлорид натрия (NaCl), концентрация которого достигает 130-150 ммоль/л. Учитывая то, что данное содержание NaCl является изоосмолярным, КОД кристаллоидов – минимальное.

Каждые 500 мл изоосмолярных кристаллоидных растворов, введенные внутривенно в течение первых 15 мин, вызывают 100% волемический эффект. Поскольку натрий является основным внеклеточным катионом, то при инфузии кристаллоидов в течение последующих 15 мин происходит его перемещение из сосудистого русла в интерстициальное пространство (около 80%). Это и обусловливает непродолжительный эффект кристаллоидов (около 30 мин) и низкий (около 20%) волемический коэффициент [5, 18] (рис. 4).

При акушерских кровотечениях показано применение изоосмолярных, полиионных электролитов (раствор Рингера) с носителями резервной щелочности (Рингера лактат).

Таблица 3. Фармакологические свойства наиболее часто используемых средств для инфузионной терапии

Раствор	Молекулярная масса, дальтон	pH	Осмолярность, мосм/л	КОД, мм рт. ст.	Волемический коэффициент, %	Длительность волемического эффекта, ч	Максимальная суточная доза, мл/кг
Декстран 70 (полиглюкин)	70 000	5,5	315	78	140	4-6	20
Реополиглюкин (декстран 40)	40 000	5,5	300	160	170	3-4	12
Желатиноль 8%	20 000	6,8-7,4	430	20	60	1-2	40
Гелофузин 4%	30 000	7,1-7,7	274	33	100	3-4	200
Альбумин 5%	66 000	6,5-7,0	290	22	80	1-2	25
Альбумин 20%	66 000	6,5-7,0	290	90	400	1-2	10
Раствор нативной плазмы	?	5,5-7,0	290	33	100	1	20
NaCl 0,9%	134	5,5-7,0	308	5	20	0,5	?
Рефортан 6%	200 000	4,0-7,0	300	30	100	3-4	33
Рефортан Плюс 10%	200 000	4,0-7,0	300	50	145	5-6	20
Стабизол 6%	450 000	4,0-7,0	300	30	100	6-8	20
Волювен	130 000	4,0-5,5	308	36	100	4-6	50
Венофундин	130 000	4,0-6,5	309	30	100	4-6	50
ГиперХАЕС	200 134	3,5-6,0	2464	30	450	4-6	4

Спор о выборе инфузионной среды для восполнения ОЦК ведется уже многие годы. До сих пор нет четких данных о преимуществах использования коллоидных или кристаллоидных растворов. Существует мнение, что при кровопотере до 15% ОЦК его восполнение возможно с помощью лишь одних кристаллоидов [11, 12, 20]. При кровопотере свыше 15% ОЦК целесообразно использовать сочетание коллоидов и кристаллоидов. Хотя A.L. Cervera и соавт. (1974) считают, что восполнение ОЦК только кристаллоидами возможно и при кровопотере до 30% ОЦК, при этом объеме перевосполнение кровопотери должно быть пятикратным (рис. 5).

На наш взгляд, данная тактика инфузионной терапии наряду с определенными преимуществами имеет ряд недостатков (табл. 4). В первую очередь она приводит к развитию отека легких, особенно у беременных и пациентов с сопутствующей кардиологической патологией. Также при переливании больших объемов NaCl существует риск развития гиперхлоремического ацидоза, который, к счастью, в практической работе возникает крайне редко.

В какой-то степени ликвидировать недостатки массивной инфузии изотонического раствора NaCl позволяет использование его гипертонического раствора (7,5%). В сравнении с изотоническим раствором

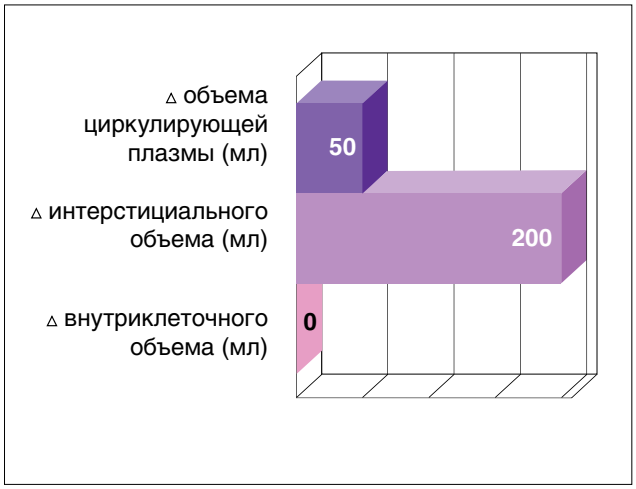


Рис. 4. Изменение жидкостных секторов при введении 250 мл раствора Рингера лактата (△ – разница между исходным и конечным значением величины)

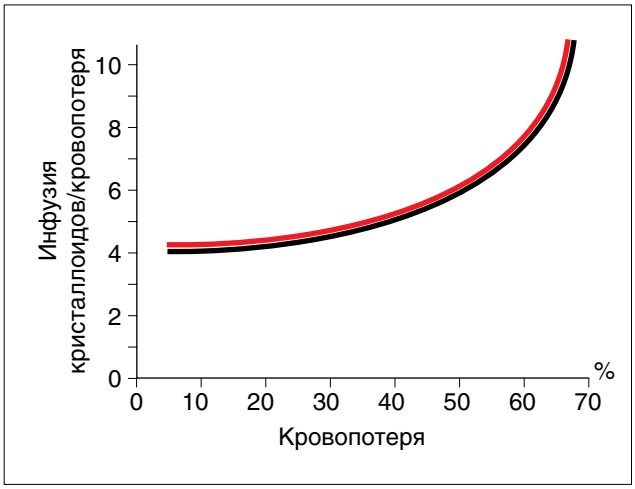


Рис. 5. Потребность в кристаллоидах в зависимости от объема кровопотери

Таблица 4. Преимущества и недостатки кристаллоидов

Преимущества	Недостатки
• Замещение секвестированной интерстициальной жидкости на 80% • Высокая скорость развития эффекта • Возможность восполнения кровопотери до 15% • Больший диурез • Доступность • Низкая стоимость	• Кратковременный эффект (30 мин) • Периферические отеки (гипоальбуминемия) • Отек легких (гипоальбуминемия + высокое давление заклинивания легочной артерии) • Низкий волемический коэффициент (20%) • Нарушает транспорт O_2 • Увеличивает сроки проведения искусственной вентиляции легких • Ухудшает заживление ран и увеличивает сроки госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии

применение гипертонического раствора NaCl имеет ряд преимуществ. Прежде всего это возможность использования малых объемов для достижения того же клинического эффекта. Рекомендуемый объем – 4-5 мл/кг. По данным P.L. Marino (1997), у 250 мл 7,5% раствора NaCl такая же величина волемического коэффициента, как и у 1 л 5% альбумина. Кроме того, в сравнении с изоосмолярными солевыми растворами введение 7,5% раствора NaCl имеет более пролонгированный волемический эффект. Это сопровождается повышением сердечного выброса, уменьшением отека тканей и увеличением диуреза. Из неблагоприятных эффектов наблюдаются клеточная дегидратация и аритмии. Сюда же следует отнести и кратковременность эффекта (до 1 ч).

Глюкоза

Еще до недавнего времени во многих руководствах и учебных пособиях при описании тактики инфузионной терапии гиповолемического шока в качестве основной инфузионной среды фигурировал изоосмолярный раствор глюкозы. На протяжении многих лет и многочисленных исследований было доказано, что применение растворов глюкозы у критических больных приводит к ряду неблагоприятных последствий:

- в результате осмотического эффекта может вызвать клеточную дегидратацию [11];
- повышает продукцию CO_2 [41];
- повышает продукцию лактата [27];
- увеличивает ишемическое повреждение головного мозга и других тканей, особенно у беременных с преэклампсией и эклампсией [39];
- способствует развитию гипогликемии у новорожденного в родах или при операции кесарева сечения [18].

Продукция лактата при инфузии растворов глюкозы возрастает на 5% у здоровых лиц и на 85% у критических больных. Это происходит даже при переливании 5% раствора глюкозы. Вода введенного раствора глюкозы 5% распределяется между сосудистым руслом (7-10%), интерстициальным (28%) и внутриклеточным (65%) пространствами [6, 18] (рис. 6). Таким образом, основная цель ИТТ – восполнение ОЦК при введении глюкозы – не выполняется, поскольку практически весь введенный объем жидкости распределяется во внутриклеточном и интерстициальном пространстве. Это может сопровождаться обширными отеками (рис. 7).

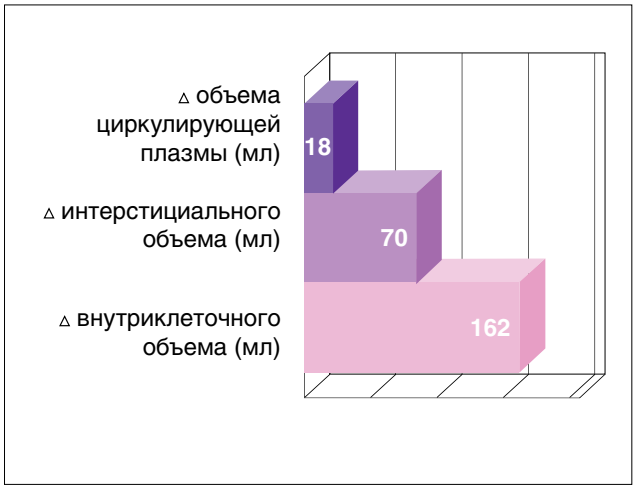


Рис. 6. Изменение жидкостных секторов при введении 250 мл 5% раствора глюкозы (Δ – разница между исходным и конечным значением величины)

Рис. 7. Отеки после применения массивной инфузии 5% глюкозы и кристаллоидов

В настоящее время от рутинного применения глюкозы с целью восполнения ОЦК во время операции и у критических больных клиницисты отказались. Однако нельзя полностью отказываться от ее применения, в частности при гипогликемии, гипернатриемии, гипертонической дегидратации [15].

Коллоиды

На сегодняшний день имеется достаточный опыт использования коллоидных препаратов. Так, альбумин впервые был применен в Перл-Харборе в 1941 г., декстраны используются с 1944 г., препараты желатины – с 1962 г., а производные ГЭК – с 1972 г. За эти годы накоплен большой опыт их клинического применения, что позволяет уверенно говорить о преимуществах и недостатках каждой из этих групп препаратов.

Крупные молекулы коллоидов в норме не проникают через эндотелий. Поэтому они более эффективно восстанавливают ОЦК (за счет повышения КОД), намного дольше циркулируют в сосудистом русле чем кристаллоиды и способствуют увеличению доставки кислорода тканям. Однако как и любые другие инфузионные среды, они не лишены ряда недостатков – прежде всего имеют высокую стоимость. Особенно это актуально для альбумина, стоимость которого выходит за рамки четырехзначного числа (100 мл 20% альбумина ≈ 1000 грн). Кроме того, для этих лекарственных средств характерно развитие дозозависимой коагулопатии (по этому эффекту декстраны превосходят ГЭК) [46]. Не исключено также развитие отека легких, снижение уровня кальция (при введении альбумина) и развитие острой почечной недостаточности (при введении декстранов) [2].

Альбумин – высокоэффективный препарат для увеличения объема крови плазмы за счет быстрого повышения КОД. Альбумин – естественный белок, продуцируемый печенью, с молекулярной массой 69 000 Да, поэтому полностью удерживается при гломерулярной фильтрации. В норме в капиллярах альбумин в небольших количествах выходит в интерстициальное пространство. Нормальное содержание альбумина в плазме ~ 50 г/л, что соответствует ~ 60% белков плазмы и создает ~ 80% КОД (22 мм рт. ст. при нормальном КОД ~ 25 мм рт. ст.) [44].

Переливание 200 мл 20% альбумина увеличивает объем циркулирующей плазмы на 800-1000 мл за счет перехода жидкости во внутрисосудистый сектор из интерстициального пространства. Это приводит к развитию гемодилюции и улучшает реологические свойства крови (рис. 8).

Раствор альбумина 20% связывает и инактивирует продукты метаболизма, токсины и провоспалительные цитокины, служит источником азота и длительно (до 11 сут) может удерживаться в сосудистом русле. Это способствует уменьшению летальности у больных с тяжелым сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом [44]. Кроме того, установлено, что он обладает противовоспалительным и антиоксидантным эффектами.

Несмотря на определенные положительные свойства альбумина, в последнее время его применяют с большой осторожностью вследствие сенсибилизации организма и угрозы развития тяжелых анафилактических реакций. Также последними исследованиями установлено, что при геморрагическом шоке 5% альбумин из-за нарушенной проницаемости капилляров быстрее «уходит» в интерстициальное пространство и может способствовать усугублению интерстициального отека и развитию отека легких [24]. Кроме того, установлено, что алюминий, содержащийся в растворах альбумина, обладает нейротоксическим эффектом (особенно у новорожденных) и вызывает лихорадку. Также имеется ряд доказательств об увеличении летальности у больных с политравмой. Именно поэтому от применения 5% альбумина на сегодняшний день рекомендуется воздержаться [44]. Считается, что при массивной кровопотере показанием к применению 20% альбумина является гипопротеинемия < 50 г/л либо снижение КОД < 15 мм рт. ст. При этом скорость введения альбумина не должна превышать 1-5 мл/мин.

Свежезамороженная плазма (СЗП) представляет собой смесь из трех основных белков: альбумина, глобулина и фибриногена. Концентрация альбумина в СЗП в 2 раза выше чем глобулина и в 15 раз выше чем фибриногена. За счет альбумина СЗП формируется

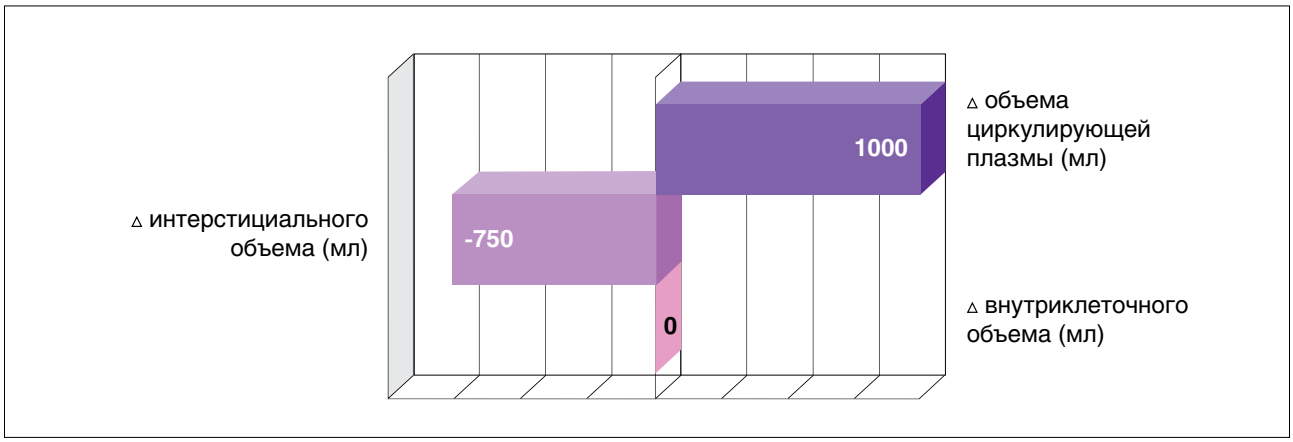


Рис. 8. Изменение жидкостных секторов при введении 250 мл 25% раствора альбумина (△ – разница между исходным и конечным значением величины)

Таблица 5. Содержание факторов свертывания в СЗП (Beek H., Helsten P., 1998)

Факторы	Норма	Содержание в СЗП (n = 12)	
		среднее	min-max
Фибриноген, г/л	1,45-3,85	2,5	2,4-2,6
Фактор II, Ед/100 мл	65-154	83	79-86
Фактор V, Ед/100 мл	54-145	78	75-84
Фактор VII, Ед/100 мл	62-165	108	90-117
Фактор VIII, Ед/100 мл	45-168	68	51-78
Фактор IX, Ед/100 мл	45-148	96	86-106
Фактор X, Ед/100 мл	68-148	78	75-80
Фактор XI, Ед/100 мл	42-144	99	91-104
Фактор XII, Ед/100 мл	40-152	84	74-89
Фактор XIII, Ед/100 мл	65-165	108	105-111
Фактор Виллебранда, Ед/100 мл	45-175	76	63-91
С-реактивный белок, Ед/100 мл	58-164	85	81-87

75% КОД. Рекомендуемая доза – до 20 мл/кг. Главным преимуществом СЗП перед другими коллоидами является содержание коагуляционных факторов (табл. 5). Кроме того, инфузия СЗП увеличивает КОД плазмы крови, способствует уменьшению интерстициального отека, препятствует развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и является основным компонентом его терапии [34].

Основное показание к включению СЗП в план ИТТ – это восполнение дефицита факторов свертывания и коррекция синдрома диссеминированного сосудистого свертывания. Хотя вся плазма и проходит тщательный отбор, тем не менее имеется риск передачи инфекции. Например, частота инфицирования гепатитом С составляет один случай на 3300 переливаемых доз, гепатитом В – один случай на 200 000 доз, ВИЧ – один случай на 225 000 доз [28].

Также нельзя забывать и о риске развития синдрома TRALI – трансфузионного поражения легких (один случай на 5000 трансфузий). Это в первую очередь связано с наличием погибших донорских лейкоцитов в СЗП (1×10^9 в дозе) и последующей нейтрофильной активацией [18]. Следует помнить и о содержании 20 ммоль/л цитрата в СЗП, что также отрицательно влияет на пациентку. Поэтому в последнее время в странах Европы и Северной Америки более сдержанно относятся к широкому применению трансфузии СЗП. Не рекомендуется превышать одномоментную дозу введения СЗП более чем на 20 мл/кг [7].

Среди синтетических коллоидных растворов в Украине чаще всего в клинической практике используют производные ГЭК, инфузионные среды на основе желатина (гелофузин) и декстраны (реополиглюкин).

Декстраны – полимеры глюкозы с преимущественно линейными цепями и несколькими разветвлениями, которые продуцируются из сахарозы бактерией *Leuconostoc mesenteroides*. Молекулярный вес «сырого» декстрана ~ 10 МДа. Используемые в клинике декстраны со средней молекулярной массой 40 000 и 70 000 Да получены путем гидролиза и фракционирования «сырых» декстранов. Декстран с молекулярной массой 1000 Да используется как гаптен для снижения частоты анафилактических реакций.

Декстраны начали применять в 40-х годах прошлого века. Наиболее распространенные 10% декстран 40 и 6% декстран 70 в растворе глюкозы или в изотоническом растворе натрия хлорида. Оба являются гиперонкотическими по отношению к плазме крови (КОД = 40 мм рт. ст.). Декстран 40 (реополиглюкин) обладает большим волемическим эффектом, но менее продолжительным [15].

Почти за 60-летний срок накоплен достаточный клинический опыт применения декстранов. Как оказалось, имеющихся недостатков у этой группы препаратов значительно больше чем преимуществ (табл. 6). Это обусловливает их повсеместное ограничение в комплексной инфузионной терапии кровопотери. Практически на территории Украины используется только декстран 40 (реополиглюкин), а декстран 70 (полиглюкин) уже не применяется.

Реополиглюкин является препаратом низкомолекулярного декстрана с массой около 30 000-40 000 Да, выпускается в виде 10% раствора. Инфузия 500-750 мл препарата способствует ликвидации стаза крови, устраняя окклюзионные нарушения микроциркуляции. В связи с меньшей молекулярной массой реополиглюкин покидает сосудистое русло быстрее, чем полиглюкин. Так как 1 г препарата связывает 20-25 мл жидкости, понятным становится его хороший волемический эффект (170%). Однако в связи с ограниченным временем циркуляции в сосудистом русле (1,5-2 ч) препарат используют не для восполнения ОЦК, а для

Таблица 6. Преимущества и недостатки декстранов

Преимущества	Недостатки
• Эфективно повышают ОЦК • Относительно высокий волемический коэффициент (145-170%) • Способствуют улучшению микроциркуляции и реологических свойств крови • Длительный волемический эффект • Низкая стоимость	• Дозозависимый коагулопатический эффект • Усиливают кровопотерю из паренхиматозных органов • Активизируют фибринолиз • Угнетают активность фактора VIII • Блокируют молекулу фибриногена • Угнетают агрегацию тромбоцитов • Вызывают тромбоцитопению • Затрудняют определение групп крови • Возможное развитие острой почечной недостаточности • Не метаболизируются • Длительно выводятся из организма • Ограниченная доза (до 20 мл/кг)

улучшения реологических свойств крови. При острой кровопотере до устранения гиповолемии его не следует применять, поскольку улучшение микроциркуляции (особенно при быстрой инфузии) усугубит несоответствие ОЦК емкости сосудистого русла. В сравнении с другими синтетическими коллоидами реополиглюкин, как впрочем и остальные декстраны, чаще приводит к развитию анафилактоидных реакций, обычно быстро купирующихся. Кроме того, ежедневное введение относительно больших доз декстрана (500-1000 мл/сут) создает угрозу повышения вязкости крови и агрегации эритроцитов [4].

Растворы ГЭК (рефортан, рефортан плюс, стабизол, ХАЕС-стерил, венофундин, волювен, гиперХАЕС). ГЭК – природный полисахарид, получаемый из амилопектинового крахмала и состоящий из полимеризованных остатков глюкозы.

Фармакодинамические свойства ГЭК определяются молекулярной массой препарата, молярным замещением, степенью замещения и коэффициентом С2/С6. Молярное замещение – среднее число гидроксиэтильных групп, приходящихся на глюкозную единицу. Чем больше молярное замещение, тем дольше продолжается волемический эффект. Степень замещения – соотношение числа замещенных глюкозных единиц к их общему количеству. Гидроксиэтилирование крахмала препятствует его быстрому ферментативному расщеплению, увеличивает его способность удерживать воду в сосудистом русле и повышать КОД.

ГЭК разделяют на гетастрачи и пентастрачи. К гетастрачам относят препараты на основе кукурузного крахмала со средней молекулярной массой 450 000 Да (стабизол), к пентастрачам – со средней молекулярной массой 200 000 Да (рефортан, рефортан плюс).

Молекулы ГЭК способны закрывать поры в стенках капилляров и снижать уровень поражений, связанных с высокой проницаемостью эндотелия [49]. Растворы ГЭК в противоположность СЗП и растворам кристаллоидов могут уменьшать «капиллярную утечку» жидкости и отек тканей. В условиях ишемически-реперфузионного повреждения растворы ГЭК снижают степень повреждения легких и внутренних органов, а также выброс ксантиноксидазы [50]. При гиповолемическом шоке инфузионная терапия с применением растворов ГЭК снижает частоту развития отека легких по сравнению с применением альбумина и физиологического раствора NaCl.

Из всех экспериментальных и клинических наблюдений следует вывод, что молекулы ГЭК связываются с поверхностными рецепторами и влияют на скорость синтеза молекул адгезии. По-видимому, снижение скорости синтеза молекул адгезии может происходить и вследствие инактивации ГЭК свободных радикалов и, возможно, снижения выброса цитокинов. [50]. Ни один из этих эффектов не обнаруживается при изучении действия растворов декстранов и альбумина. Таким образом, для растворов ГЭК характерен ряд положительных свойств:

- они понижают степень повреждения эндотелия капилляров у больных с тяжелой травмой и улучшают функцию легких;
- уменьшают выраженность системной воспалительной реакции за счет снижения количества циркулирующих адгезивных молекул;
- не вызывают дополнительной активации системы комплемента;
- не влияют на экспрессию поверхностных антигенов иммунокомпетентных клеток.
- предотвращают развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров;
- способствуют более высокому росту сердечного индекса, DO_2, лучшему кислородному балансу тканей за счет увеличения объема внутрисосудистой жидкости;
- имеют достаточно высокий волемический коэффициент (100-140%);
- улучшают реологические свойства крови за счет снижения адгезии и агрегации тромбоцитов;
- не передают инфекции;
- имеют низкую анафилактогенность (0,0004%);
- стимулируют функцию почек.

Таблица 7. Влияние синтетических коллоидов на гемостаз*

Показатель	Препараты желатины	ГЭК 200/0,45 ГЭК 200/0,5 ГЭК 130/0,4 ГЭК 130/0,42	ГЭК 200/0,62 ГЭК 450/0,7 Декстран 40 Декстран 70
Активность фактора VIII	–	↓	↓↓
Адгезия тромбоцитов	–	↓	↓↓
Время кровотечения	–	↑	↑↑
Активированное частичное тромбопластиновое время	–	↑	↑↑

* «–» – не влияет; ↓ – снижает; ↓↓ – значительно снижает; ↑ – повышает; ↑↑ – значительно повышает.

Как и для любого другого препарата, растворы ГЭК имеют и ряд недостатков. Прежде всего следует отметить присущий им (также как и декстранам, но в значительно меньшей степени) дозозависимый коагулопатический эффект (табл. 7) [42, 43]. Это обусловлено тем, что препараты ГЭК за счет «силиконизирующего» эффекта снижают адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также активность факторов VIII и IX, антитромбина III и фибриногена [9]. В связи с этим необходимо строго придерживаться дозировок введения этих препаратов. Так, во Франции и Германии для 6% ГЭК с молекулярной массой/степенью замещения 130 000/0,4 (венофундин, волювен) максимально допустимой дозой считают 50 мл/кг, для ГЭК 200 000/0,5 (рефортан, ХАЕС-стерил) – 33 мл/кг, а для 10% ГЭК – 200 000/0,5 (рефортан плюс) и 450 000/0,7 (стабизол) – 20 мл/кг. Введение максимальной суточной дозы 6% ГЭК (200 000/0,5) в течение 4,5 ч для возмещения кровопотери обусловливало увеличение на 20% числа коагулопатических кровотечений и объема кровопотери на 25% [14]. Кроме того, к отрицательным эффектам ГЭК относится и повышение в два-три раза уровня амилазы в течение первых дней после инфузии. На 5-7-е сутки уровень амилазы возвращается к норме [15]. Учитывая вышеизложенное, мы считаем, что независимо от поколения ГЭК их суммарная доза не должна превышать более 1 л.

В 2008 г. в Украине зарегистрирован новый препарат – гиперХАЕС. Это комбинированный раствор, содержащий 7,2% NaCl и 6% ГЭК 200/0,5, который удачно совмещает в себе позитивные свойства, присущие гипертоническому раствору NaCl и растворам ГЭК. Препарат очень удобен для проведения так называемой «малообъемной ресуцитации» (small volume resuscitation) –увеличения ОЦК за счет перераспределения жидкости внутриклеточного и интерстициального пространства при быстром введении малого объема (4 мл/кг) 7,2-7,5% NaCl/коллоидного раствора. Метод привлекателен из-за быстроты мобилизации эндогенных жидкостей, особенно из внутриклеточного пространства, представляющего собой огромный резервуар, содержащий около 25 л воды. ГиперХАЕС вводится однократно в течение 2-5 мин. Сразу после введения препарата необходимо начать стандартную плазмозамещающую терапию.

Таблица 8. Сравнительная характеристика гелофузина и желатиноля (Клигуненко Е.Н., Кравец О.В., 2004)

Основные характеристики		Гелофузин	Желатиноль
Состав		4% раствор модифицированного жидкого желатина	8% раствор частично гидролизированного пищевого желатина
Осмолярность, мосм/л		274	371
Молекулярная масса, Да		30 000	15 000-20 000
КОД, мм рт. ст.		33,3	16-21
Волемический коэффициент	%	100	60
	продолжительность, ч	до 5	1-2
Na^+, ммоль/л		154	162
Ca^{++}, ммоль/л		< 0,4	9,38
K^+, ммоль/л		< 0,4	0,4
Cl^-, ммоль/л		120	162

С учетом высокой осмолярности (2464 мосм/л) препарат следует вводить после рождения ребенка.

Препараты желатины. Среди плазмозаменителей данной группы широкое распространение получили лекарственные средства желатиноль и модежель.

В последние годы разработаны новые препараты на основе желатина, и одной из разновидностей модифицированного жидкого желатина является гелофузин фирмы B. Braun Melsungen AG (Германия). Этот препарат представляет собой 4% раствор модифицированного жидкого желатина в растворе NaCl. Желатин производят из коллагеновой ткани (хрящей) крупного рогатого скота методом термической деградации, гидролиза и сукцинирования. По этой причине в некоторых работах раствор называют сукцинированным желатином. Это плазмозамещающий раствор с периодом полувыведения около 9 ч, имеющий среднюю молекулярную массу 30 000 Да, КОД 453 мм водн. ст. или 33,3 мм рт. ст. и осмолярность 274 мосм/л [14]. Большая часть гелофузина выводится почками, остальная – через кишечник. Ионный состав гелофузина стабилен и сильно отличается от хорошо известного желатиноля (табл. 8).

Гемодинамические эффекты гелофузина сравнимы с ГЭК [19]. Даже в больших объемах он не оказывает специфического влияния на гемостаз, хотя при введении в больших объемах может способствовать коагулопатии разведения. Максимальная суточная доза – до 200 мл/кг. Анафилактоидные реакции, связанные с введением гелофузина, встречаются редко – один случай на 6000-13 000 введений, в основном у предрасположенных к аллергии пациентов [31].

Положительные эффекты гелофузина:

- не влияет специфически на систему гемостаза;
- имеет высокий волемический коэффициент (100%);
- технология изготовления исключает риск передачи инфекции;
- малая анафилактогенность;
- возможность применения больших доз (до 15 л/сут);
- низкая стоимость;
- не вызывает развития осмотического нефроза;
- увеличивает фильтрационную способность почек;
- уменьшает количество переливаемой плазмы и эритроцитарной массы.

Отрицательные эффекты гелофузина:

- способствует увеличению выброса интерлейкина-1-β, который стимулирует воспалительные изменения эндотелия;
- приводит к снижению концентрации фибронектина с последующим увеличением проницаемости эндотелия.

Следует отметить, что в странах ЕС в структуре потребления инфузионных сред использование препаратов желатины занимает 26%, производных ГЭК – 21%, а декстранов – лишь 1%. Подобных данных по Украине мы не имеем, однако наш опыт свидетельствует, что эта структура будет несколько иной, т.е. использование декстранов занимает одно из ведущих мест. Предпочтение среди коллоидов по-прежнему отдается декстранам, в меньшей степени – производным ГЭК и лишь в небольшой степени – препаратам желатины.

Выводы

1. Многочисленные исследования позволяют утверждать, что модифицированный жидкий желатин и ГЭК являются прекрасным заменителем человеческого альбумина в коллоидном восполнении объема.
2. Модифицированный жидкий желатин и ГЭК в 1,5-2 раза уменьшают объем и сроки инфузий свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы.
3. Терапевтические возможности модифицированного жидкого желатина в определенной степени (объемный эффект, продолжительность действия) сопоставимы с 6% растворами ГЭК.
4. У больных с высоким риском полиорганной недостаточности, преэклампсией, сепсисом, острым респираторным дистресс-синдромом предпочтение следует отдавать растворам ГЭК (волювену, венофундину, рефортану, рефортану плюс).
5. В условиях ограниченного выбора инфузионных сред возможно построение эффективной программы коррекции синдрома острой гиповолемии на основе ГЭК и модифицированного жидкого желатина.

Рекомендуемая программа проведения ИТТ при массивной акушерской кровопотере выглядит следующим образом (табл. 9).

Таблица 9. Программа ИТТ в зависимости от объема акушерской кровопотери

Объем кровопотери		Инфузионно-трансфузионные среды, мл						
				Коллоиды				
мл	ОЦК, %	СЗП, мл/кг	Кристаллоиды	ГЭК: 200/0,5 130/0,4	Гелофузин	Альбумин 20%	Эритроциты	Тромбоциты
< 750	< 15	–	2000	–	–	–	–	–
750-1500	15-30	–	1500-2000	500	500	–	–	–
1500-2000	30-40	15-20	1500-2000	500-1000	500-1000	100-200	по показаниям	–
> 2000	> 40	20-25	1500-2000	1000	1000	200-300	400-600	4-6 доз

Список литературы находится в редакции

Третья Национальная эндокринологическая неделя

При поддержке МЗ Украины, АМН Украины, Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (УНПЦЭХТЭОТ), Ассоциации эндокринных хирургов Украины 15-16 декабря 2009 г. в Киеве состоялась уже ставшая традицией ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Третья Национальная эндокринологическая неделя». Мероприятие было посвящено различным вопросам эндокринологии и смежных дисциплин – сахарному диабету (СД), метаболическому синдрому (МС), дислипидемиям, остеопорозу, патологии щитовидной железы, нейроэндокринным опухолям, а также аспектам эндокринной гинекологии и эндокринной хирургии. Вашему вниманию предлагаем краткий обзор некоторых ключевых докладов ведущих клиницистов Украины и России. Другие доклады будут опубликованы в виде отдельных авторских статей в последующих номерах журнала.

Новые результаты исследования Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation trial (ADVANCE) вниманию участников и гостей конференции представил заместитель директора УНПЦЭХТЭОТ МЗ Украины, д.м.н., профессор **Б.Н. Маньковский** в докладе **«Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета».**

В настоящее время исследованиями Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1983-1993), United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1977-1997) и данными эпидемиологических исследований уже доказан тот факт, что сосудистые поражения являются осложнениями СД, возникающими в результате гипергликемии. Поэтому тактика ведения больных СД 2-го типа наряду с решением других задач должна быть направлена на предупреждение развития кардиоваскулярных осложнений. Однако все еще остаются без ответа следующие вопросы: какими должны быть целевые уровни гликемии и следует ли стремиться достичь нормогликемии при лечении больных СД 2-го типа? В отношении последнего вопроса вызывают опасения результаты исследования Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD, 2008), которые свидетельствуют, что при попытке нормализовать гликемию повышается риск гипогликемических состояний и смертности. Однако последние данные исследования ADVANCE (2009) и новые результаты исследования ACCORD (2009) позволили более точно ответить на эти вопросы.

ADVANCE – крупнейшее в истории мировой диабетологии проспективное рандомизированное исследование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности у пациентов с СД 2-го типа, проходившее в течение пяти лет. В него были включены 11 140 больных СД 2-го типа из 20 стран. Все участники были распределены на две группы: одни составляли группу стандартного контроля гликемии, другие – группу интенсивной сахароснижающей терапии. Пациентам второй группы назначали гликлазид (диабетон MR) с последующим переходом на комбинированную терапию, если это требовалось для достижения целевого уровня гликозилированного гемоглобина (Hba1c) ≤ 6,5%. У пациентов в группе контроля средний уровень Hba1c составил 7,3%. Первичными конечными точками исследования считались макро- и микрососудистые осложнения, оцениваемые как совокупно, так и по отдельности.

В ходе исследования ADVANCE была выявлена взаимосвязь уровня Hba1c с макро- и микрососудистыми осложнениями и смертностью. Так, снижение уровня Hba1c на 1% приводит к уменьшению микроваскулярных событий на 26%, макроваскулярных – на 22%, а также к снижению общей и кардиоваскулярной смертности – на 22 и на 25% соответственно. Кроме того, было выявлено, что интенсивный контроль гликемии на основе гликлазида (т.е. достижение целевого уровня Hba1c 6,5%) позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений (суммарный риск основных макро- и микроваскулярных событий) СД 2-го типа на 10% ($p < 0,01$). При этом микрососудистые осложнения уменьшаются на 14% ($p = 0,01$), прежде всего за счет снижения риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии – на 21% (на 9% микроальбуминурии и на 30% макроальбуминурии) ($p = 0,006$), макрососудистые осложнения – на 6% ($p = 0,32$). Кроме того, в группе интенсивного контроля наблюдалась тенденция к снижению кардиоваскулярной и общей смертности на 12 ($p = 0,12$) и на 7% ($p = 0,28$) соответственно. В частности, было установлено, что снижение уровня Hba1c на 0,9% позволяет снизить риск нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 17%, ишемической болезни сердца (ИБС) на 15%. Достоверного влияния на риск развития ретинопатии выявлено не было ($p = 0,5$).

Так, в исследовании ADVANCE установлено, каким образом можно достичь целевого уровня гликемии и безопасно снизить частоту серьезных осложнений СД, включая макроваскулярные события.

Следовательно, сегодня является целесообразной следующая тактика сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа:

- достижение уровня Hba1c < 7,0% с целью предупреждения микро- и макрососудистых осложнений;
- достижение уровня Hba1c < 6,5% с целью предупреждения микрососудистых осложнений при

отсутствии противопоказаний (небольшая ожидаемая продолжительность жизни, высокий риск гипогликемических реакций, высокая опасность гипогликемий).

При этом следует использовать стратегию сахароснижающей терапии, оправдавшую себя в исследовании ADVANCE.

Е.И. Митченко, д.м.н., профессор, руководитель отдела дислипидемий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины выступила с докладом **«Роль и место гиполипидемической терапии в многофакторной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний».** Результаты исследования European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events III (EUROASPIRE-III, 2009), охватившего 9 тыс. человек из 22 стран, показали, что влияние основных факторов риска на развитие ССЗ различно. Так, курение повышает риск развития этих заболеваний на 17%, ожирение – на 35% (абдоминальное ожирение – на 53%), артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт. ст. (> 130/80 мм рт. ст. при СД) – на 56%, уровень холестерина выше целевого (> 4,5 ммоль/л) – на 51%, СД – на 25% (неконтролируемый СД, при значении Hba1c > 6,5% – на 90%).

Согласно рекомендациям по профилактике ССЗ Европейского общества кардиологов (2007), к группе высокого риска относятся больные:

- с установленным ССЗ атеросклеротического генеза ИБС, атеросклероз брюшной аорты, периферических артерий и др.);
- СД 2-го или 1-го типа с микроальбуминурией;
- с множественными факторами риска;
- со значимо повышенным одиночным фактором риска: уровень холестерина > 8 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 6 ммоль/л, АД > 180/110 мм рт. ст.;
- если у ближайших родственников выявлено раннее развитие ССЗ атеросклеротического генеза.

Множественные кардиоваскулярные факторы риска в сочетании с артериальной гипертензией приводят к высокому риску ССЗ; при этом чем выше уровень АД, тем выше риск.

В Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ (2007) даны следующие нормы холестерина:

- уровень общего холестерина для популяции должен быть < 5 ммоль/л (190 мг/дл), для пациентов высокого риска (ИБС, СД и др.) < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), при возможности < 4,0 ммоль/л (155 мг/дл);
- уровень холестерина ЛПНП для популяции должен быть < 3 ммоль/л (115 мг/дл), для пациентов высокого риска < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл), при возможности < 2,0 ммоль/л (80 мг/дл).

Как известно, препаратами, снижающими уровень липидов, являются статины. Степень их влияния на липидный профиль представлена в таблице. В ходе исследования Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS, 2003) было выявлено, что прием в течение 4,75 года больными СД (n = 1428) аторвастатина в сравнении с плацебо (n = 1410) на 37% снижает риск основных коронарных событий.

Следует отметить, что механизм действия статинов заключается не только в снижении уровня холестерина, но и в их способности подавлять активность воспалительного процесса в сосудистой стенке, снижать уровень перекисного окисления липидов, блокировать пролиферацию мышечных клеток.

Рассматривая вопросы профилактики ССЗ, нельзя не остановиться на проблеме МС. Согласно новому консенсусу Международной диабетической федерации (2006), диагноз «метаболический синдром» устанавливают на основании следующих параметров:

- окружность талии для мужчин > 94 см, для женщин > 80 см;
- уровень триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л (150 мг/дл);
- уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) для мужчин < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл), для женщин < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл);
- АД ≥ 130/85 мм рт. ст.;
- уровень глюкозы натощак ≥ 5,6 ммоль/л (100 мг/дл).

При МС наблюдаются такие изменения липидного профиля: гипертриглицеридемия, понижение уровня ЛПВП, повышение ЛПНП, увеличение «маленьких плотных» частиц ЛПНП, повышение содержания аполипопротеина В. Нормальный уровень ЛПНП при СД может быть обманчивым. При МС ЛПНП становятся мелкими и плотными, в результате чего при диабете их уровень может находиться в пределах нормы, но отмечается увеличение числа частиц ЛПНП и повышение концентрации аполипопротеина В. Каково же значение этих «маленьких плотных» частиц ЛПНП? Они уменьшают относительное содержание частиц холестерина ЛПНП (а для достижения критического уровня ЛПНП в крови необходимо увеличение их количества), повышают уровни триглицеридов и ЛПНП, снижают концентрацию ЛПВП, являются маркером

Таблица. Влияние статинов на липидный профиль (% изменений)

Препарат	Доза, мг	ЛПНП	ЛПВП	Триглицериды
Розувастатин	10	-52	+14	-10
Аторвастатин	10	-39	+6	-19
Симвастатин	20	-38	+8	-19
Правастатин	20	-32	+2	-11
Флувастатин	20	-22	+3	-12

генетической предрасположенности к повышенному риску коронарной недостаточности. Кроме того они являются возможным механизмом повышения атерогенности по причине более активного действия на артериальную стенку за счет повышения активности макрофагов и способности к оксидации.

По данным липидных центров (n = 4358) и Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско (n = 2206), при первичном визите к кардиологу гиперхолестеринемия (> 5,0 ммоль/л) была выявлена у 63,6 и 69,3% пациентов соответственно, т. е. у каждого второго пациента. При этом частота назначения статинов в нашей стране очень низкая – всего лишь 1% больных, нуждающихся в этих препаратах, их принимают. В то же время этот показатель в России составляет 12%, в Европе – 55%, в США – 95%.

Как показывает анализ исследований, посвященных изучению влияния факторов риска на ССЗ, лечение лишь одного из них недостаточно для профилактики кардиоваскулярной патологии, повышенный риск остается даже после лечения статинами (Kastelein J.J.P, 2005). Коррекция же множественных факторов сердечно-сосудистого риска приводит к существенному снижению частоты ССЗ (Jackson R. et al., 2005). Так, снижение уровня АД на 10% и общего холестерина в итоге на 45% снижает риск развития ССЗ. Но при этом следует больше внимания обращать не на уровень АД и концентрацию холестерина у пациента, а на величину абсолютного сердечно-сосудистого риска у него и определяющие его факторы (Emberson J. et al., 2004).

Наличие СД 2-го типа на фоне имеющейся артериальной гипертензии приводит к усугублению последней и повышает вероятность кардиоваскулярной смертности. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации сахарного диабета, в ходе терапии больных СД следует модифицировать образ жизни пациента с обязательным отказом от курения. Кроме того, необходимо стремиться к достижению целевых значений следующих параметров: уровня АД < 130/80 мм рт. ст. (при протеинурии – < 125/75 мм рт. ст.); Hba1c ≤ 6,5%; глюкозы венозной крови < 6,0 ммоль/л (108 мг/дл); общего холестерина <4,5 ммоль/л (175 мг/дл); ЛПНП < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл); ЛПВП > 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и > 1,2 ммоль/л (56 мг/дл) для женщин; триглицеридов < 1,7 ммоль/л (150 мг/дл).

К особенностям клинической картины у больных МС и СД относятся наличие в анамнезе у 72,3% из них ИМ (при этом в 82,4% случаев ИМ не предшествовала стенокардия) и развитие стенокардии у 79,4% больных после ИМ. Кроме того, у пациентов с МС достоверно повышен риск общей смертности и смертности от ИБС, ССЗ (Lakka N.M. et al., 2002).

Терапия МС должна быть направлена на основные его звенья:

- снижение массы тела – гипокалорийная диета, пищевые волокна, прием орлистата;
- повышение физической активности;
- лечение артериальной гипертензии – назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов ангиотензина II, антагонистов кальция, высокоселективных β_1-адреноблокаторов, тиазидоподобных диуретиков, активаторов I_2-имидазолиновых рецепторов, α-адреноблокаторов;
- применение ацетилсалициловой кислоты;
- назначение гиполипидемических препаратов – статинов, фибратов.

Выступление члена-корреспондента Российской АМН, д.м.н., профессора **В.В. Кухарчука** (Москва) было посвящено **оптимизации лечения дислипидемий.** Докладчик рассказал об изменениях, внесенных в четвертую версию рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (2004).

Слушателям была представлена более подробная информация о липидах и липопротеинах, приведены результаты практически всех крупных исследований по эпидемиологии и испытанию гиполипидемических препаратов, даны рекомендации по повышению приверженности к гиполипидемической терапии. Медикаментозное лечение дислипидемий заключается в применении следующих групп препаратов: ингибиторов редуктазы гидроксиметилглутарил-коэнзима А (статинов), ингибитора всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиба), фибратов, никотиновой кислоты, секвестрантов желчных кислот, полиненасыщенных ω-3 жирных кислот. При оценке эффективности препаратов, применяемых для коррекции гипертриглицеридемии и уровня холестерина ЛПВП с позиций доказательной медицины, фибраты (исследование Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) отнесли к классу II a, B; никотиновую кислоту (исследование Coronary Drug Project) – к классу I a; ω-3 жирные кислоты (омакор) – к классу II a, B. При лечении дислипидемий у больных высокого риска следует стремиться к достижению таких целевых уровней: общего холестерина ≤ 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), холестерина ЛПНП ≤ 2,5 ммоль/л (100 мг/дл), холестерина ЛПВП > 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и 1,2 ммоль/л (56 мг/дл) для женщин, триглицеридов ≤ 1,7 ммоль/л (150 мг/дл). Целевые уровни холестерина ЛПНП отличаются в зависимости от категории риска. При очень высоком риске дислипидемий уровень холестерина не должен превышать 2 ммоль/л, при высоком – 2,5 ммоль/л, при умеренном и низком – не более 3 ммоль/л. К сожалению, большой проблемой в лечении этого заболевания остается низкая приверженность больных к терапии – через год после начала лечения от 15 до 60% пациентов прекращают прием препаратов.

Подготовила Леся Коломиец

Метаболический синдром и гинекологические заболевания

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

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

Одно из условий выздоровления – желание выздороветь.
Сенека

В организме женщин одной из главных «мишеней», где реализуются эффекты андрогенов, является жировая ткань. В последние годы доказано, что жировая ткань не только осуществляет функции депонирования энергии и метаболизма стероидных гормонов, но и является самостоятельным активным эндокринным органом. Жировая ткань выделяет более 20 биологически активных веществ, которые участвуют в регуляции потребления пищи, расхода энергии, нейроэндокринных функций, процессов метаболизма [5, 12, 19].

Эндокринно-метаболические аспекты ожирения продолжают оставаться объектом пристального внимания исследователей разных специальностей в связи с его выраженным влиянием на качество жизни пациентов во все возрастные периоды. Длительное ожирение – основная причина развития болезней сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета (СД) и онкологических заболеваний. Неизбежными спутниками ожирения являются синдром апноэ во сне, артрозы, повышение частоты случаев рака толстого кишечника и желчного пузыря. У женщин ожирение сопровождается высокой частотой ановуляций, нарушениями менструального цикла, бесплодием, ассоциированными с нарушениями продукции половых гормонов, гиперплазией эндометрия, а также с высоким риском развития рака эндометрия, шейки матки, яичников, молочных желез [6, 23, 29, 31, 33, 39].

На существование взаимосвязи между ожирением, гиперинсулинемией и гиперандрогенией указывали еще в начале XX в., когда описали состояние «диабет бородатых женщин» [5, 27].

Абдоминально-висцеральный (центральный) фенотип ассоциируется с гиперпродукцией андрогенов вследствие повышения активности системы ароматизации: в жировой ткани происходит ускорение ароматизации андрогенов, в частности тестостерона и андростендиона в эстрадиол и эстрон, что в свою очередь приводит к гиперэстрогенемии.

Существуют два типа жировой ткани, отличающихся по своим функциональным и метаболическим характеристикам, а также микроскопическому строению, – бурая и белая жировая ткань [5, 6]. У взрослых практически вся жировая ткань относится к типу белой. Она локализуется в подкожной жировой клетчатке, сальнике, вокруг внутренних органов, в диафизах трубчатых костей (желтый костный мозг) и т.д. Ее основная метаболическая роль заключается в контролировании процесса депонирования жира, в ограничении теплопотерь, в обеспечении механической защиты. Жир накапливается в виде триглицеридов (триацилглицеролов).

В организме бурая жировая ткань является главным регулятором процессов термогенеза. У взрослого человека она локализуется в воротах почек и в корнях легких. Бурая жировая ткань не осуществляет процессов депонирования жиров, как белая жировая клетчатка, а представляет собой ткань, где происходит сгорание жира, т.е. превращение энергии в тепло.

Липолиз – процесс гидролиза липидов с образованием свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина – катализируется двумя группами ферментов: гормональнозависимой и липопротеиновой липазами. Гормональнозависимая липаза активизируется катехоламинами, глюкокортикоидами, гормоном роста, тироксином и вызывает отщепление от триглицеридов первой жирной кислоты с образованием диглицеридов.

Жировые депо у человека в среднем составляют 15 кг или 570 500 кДж (135 000 ккал). Мембрана адипоцитов содержит рецепторы, которые взаимодействуют с гормонами, обладающими липолитическими свойствами (катехоламины, адренокортикотропный гормон [АКТГ], гормон роста), и рецепторы к инсулину.

Формирование висцерального типа ожирения является более важным клиническим признаком предрасположенности к метаболическим нарушениям, чем абсолютные величины жировой массы в организме женщины. Результаты изучения взаимосвязи топографии жировой ткани и метаболических нарушений позволили рассматривать абдоминальное ожирение как отражение существующей в организме генетически обусловленной инсулинорезистентности (ИР). С помощью клэмп-метода («золотого стандарта» для определения ИР) выявлена прямая зависимость между степенью развития абдоминально-висцеральной жировой ткани и выраженностью ИР [7, 40].

Накопление избыточной жировой массы сопровождается включением защитных механизмов сгорания

жиров (через высвобождение жировой тканью лептина и активизацию гипоталамических структур). Это приводит к усилению процессов термогенеза в буром жире. Постоянная потребность в усилении гидролиза бурой жировой ткани вызывает гиперактивацию катехоламинов. Для белой жировой ткани данный процесс представляется «лучиной», поддерживающей «огонь инсулинорезистентности». Одновременное усиление эффектов катехоламинов в различных типах жировой ткани пагубно влияет на состояние именно белой жировой ткани, так как сопровождается гормональными изменениями на локальном уровне, и в конечном итоге увеличением объема висцеральной жировой клетчатки [2, 10].

Количество андрогеновых рецепторов в клетках интраабдоминального (висцерального) жирового слоя в два раза превышает таковое в подкожной жировой клетчатке. Таким образом, влияние тестостерона на окисление жиров в норме противопоставляется эффектам катехоламинов. Вероятно, неравномерное распределение численности рецепторов в висцеральной и подкожной жировой клетчатке объясняется потребностью в «нейтрализации» эффектов гормонов, обеспечивающих липолиз (катехоламины, кортизол и др.).

Именно висцеральная жировая ткань оказывается наиболее инсулиночувствительной в сравнении с подкожным брюшным и бедренным жировыми слоями. Поэтому висцеральная жировая ткань гипертрофируется под влиянием гиперинсулинемии в первую очередь. Подкожные брюшные участки более чувствительны к действию катехоламинов, чем бедренные области жировых депо. Поэтому наряду с висцеральным ожирением наблюдаются ухудшение метаболизма и гиперплазии подкожного абдоминального жира.

Таким образом, зависимость от регионального распределения жировой ткани, чувствительность к инсулину и липолитическим гормонам обеспечивают развитие именно абдоминального (висцерального и подкожного) ожирения в состоянии ИР и компенсаторной гиперинсулинемии. «Самостоятельность» интраабдоминальных адипоцитов, т.е. их «предпочтение одних гормонов другим» приводит к тому, что висцеральный слой становится главным очагом, поддерживающим ИР [7, 14, 17].

Повышенная активность катехоламинов, пассивность андрогенов, неравномерная в различных областях чувствительность к инсулину создают так называемый порочный круг ИР, замыкающийся именно в висцеральных жировых депо (рис. 1).

Сравнительно недавно доказано, что жировую ткань можно рассматривать как эндокринную железу, продуцирующую белковый гормон лептин, экспрессия которого происходит исключительно в белой жировой ткани. Лептин регулирует энергетический гомеостаз организма, воздействуя главным образом на липидный обмен; влияет на репродуктивную функцию и проявляет другие важные биологические эффекты [5, 15, 43].

В настоящее время установлено, что лептин секретируется адипоцитами жировой ткани, костного мозга, трофобластами плаценты, зародышевыми тканями сердца, кости, хряща и клетками амниона и определяется в сыворотке крови плода с 18-й недели беременности. Уровень лептина значительно повышается после 34-й недели и коррелирует с индексом массы тела (ИМТ). У плода женского пола концентрация лептина в сыворотке крови существенно выше.

Начиная с пубертатного периода, содержание лептина в крови у женщин также достоверно выше, чем у мужчин, и положительно коррелирует с ИМТ. Половые различия в концентрации лептина свидетельствуют о возможной роли половых стероидов в продукции лептина. Исследования показали, что концентрация лептина в сыворотке зависит в большей степени от количества жира в подкожной жировой клетчатке, чем в

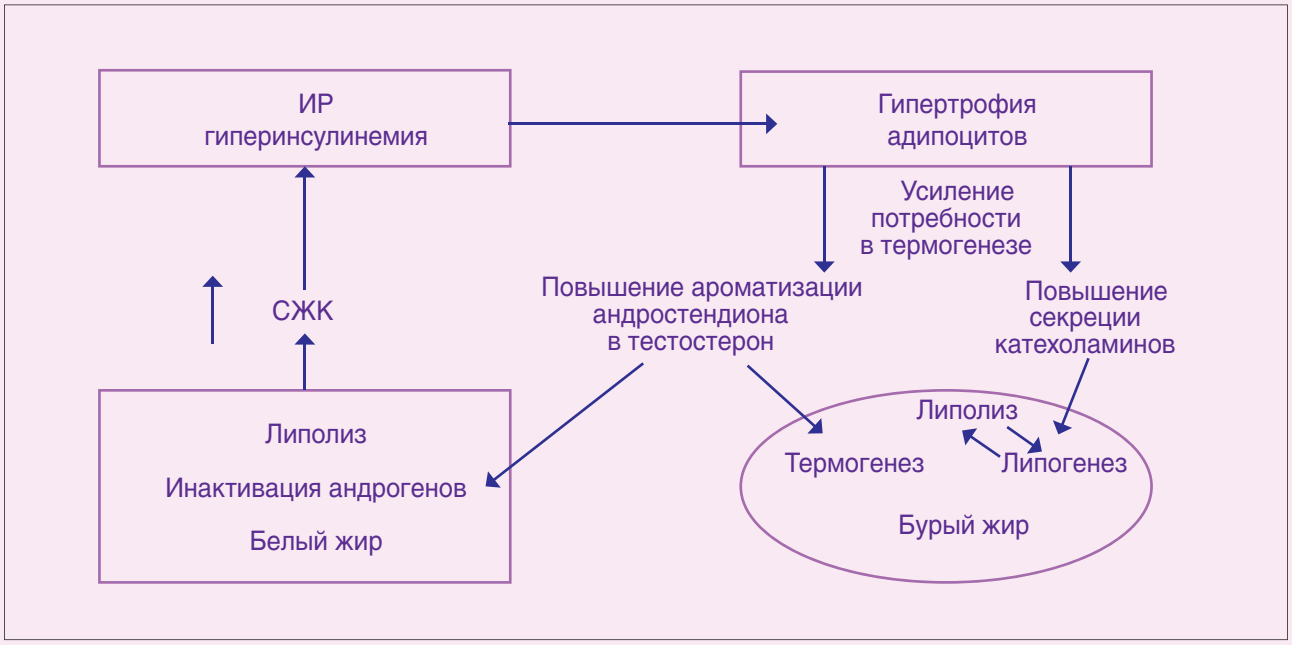


Рис. 1. Патогенез висцерального ожирения у женщин

висцеральных органах. Уменьшение массы тела (МТ) сопровождается снижением уровня лептина в крови. Состав потребляемой пищи, особенно содержание в ней макро- и микроэлементов (например цинка) и различные гормональные факторы также влияют на уровень лептина. Курение, которое сопровождается развитием гиперадренергического состояния, вызывает снижение лептинемии.

У лиц, страдающих ожирением, очень часто обнаруживается гиперлептинемия, т.е. ожирение связано с наличием резистентности к лептину. Резистентность к лептину может быть обусловлена нарушением образования белка, связывающего лептин в сыворотке крови. Предполагается, что это вызвано либо нарушением чувствительности ЦНС к лептину (возможно, на уровне специфических рецепторов гипоталамуса), либо секрецией биологически неактивного лептина. Не исключено также, что нарушен транспорт лептина через гематоэнцефалический барьер [1, 13, 36, 38].

Таким образом, в основе ожирения как эндокринной патологии лежит резистентность к регулирующему действию лептина. Измененная секреция лептина сопровождает развитие метаболического синдрома (МС), основным симптомом которого является абдоминальный тип ожирения.

Большим прорывом в изучении механизмов пищевого поведения человека стало открытие в конце XX в. гормонов и других биологически активных веществ, участвующих в регуляции аппетита [19]. Нарушение секреции этих гормонов ведет к возникновению ожирения или, наоборот, истощения. Для обеспечения энергетического равновесия потребление энергии должно быть равным ее затратам. Пищевое поведение контролируется гипоталамусом через множество различных сигнальных молекул и рецепторных систем. Выделены две группы пептидов — стимулирующие (орексигенные) и подавляющие (анорексигенные) аппетит (табл.1).

Среди таких гормонов оказался гормон грелин, открытый в 1999 г. японскими учеными под руководством Кенджи Кангавы из Национального центра сердечно-сосудистых исследований в Осаке. По одной из версий, это название является сокращением от английских слов «высвобождение гормона роста». Однако существует и другое объяснение. Один из сотрудников японской лаборатории, предложивший это название, был индусом, а на языке хинди корень ghre означает рост. Грелин – орексигенный гормон пептидной природы, включающий 28 аминокислотных остатков, продуцируемый популяцией эндокринных клеток слизистой дна и антрального отдела желудка. Грелин обладает широким спектром действия: стимулирует секрецию гормона роста, пролактина и АКТГ; влияет на сон и поведение, улучшает аппетит, повышает уровень глюкозы в крови. Данный препарат активирует нейроны гипоталамуса и аркуатных ядер, что приводит к положительному энергетическому балансу благодаря стимуляции потребления пищи и снижению утилизации жира. У здорового человека уровень грелина повышается перед едой и снижается постпрандиально [5, 19].

За все последующие годы, прошедшие с открытия этого гормона, его исследованиям посвящено уже более сотни опубликованных статей [1, 10, 19, 35, 37]. Сегодня известно, что грелин участвует во многих нейрогуморальных и метаболических процессах. Этот гормон выполняет важную защитную функцию, помогая противостоять опасной для жизни потере веса. У больных нервной анорексией уровень грелина в крови выше, чем у здоровых людей. Напротив, у больных ожирением средний уровень грелина в крови понижен по сравнению с лицами, имеющими нормальный вес. Кроме участия в регуляции аппетита, ученые выявили и другие функции этого гормона. Так, грелин влияет на уровень артериального давления (АД), уровень сахара в крови, обмен инсулина, эффективность работы сердца и многие другие физиологически показатели.

Очевидно, что лекарство, способное затормозить выработку грелина, может оказаться чрезвычайно полезным при лечении ожирения и, возможно, СД 2-го типа. Поскольку относительно небольшую молекулу грелина достаточно просто синтезировать, уже в скором времени ученые обещают начать испытания этого

Таблица 1. Факторы регуляции пищевого поведения и энергетического баланса (В.А. Петеркова, О.В. Васюкова, 2008)

ЦНС	Повышающие аппетит	Подавляющие аппетит
Вентромедиальный гипоталамус Паравентрикулярные ядра Латеральные зоны гипоталамуса	Агути-связанный белок Галанин Глютамат Меланинконцентрирующий гормон Нейропептид Y Орексины А и В Норэпинефрины Опиоиды (β-эндорфин, динорфин, мет-энкефалин)	CART (cocaine and amphetamine regulated transcript) Кортикотропин-рилизинг гормон Допамин Меланокортиновые рецепторы 3 и 4 Меланоцитстимулирующий гормон Проопиомеланокортин Нейротензин Серотонин
Периферические факторы	Грелин Кортизол Гипогликемия	Лептин Глюкагон Амилин Инсулин

гормона для лечения людей с истощением. В настоящее время получен синтетический вариант гормона. Медики планируют использовать его для стимуляции аппетита у пациентов, страдающих заболеваниями, при которых аппетит снижен, например у больных раком и другими хроническими заболеваниями [6, 19, 41].

Однако синтез вещества, блокирующего выработку грелина, потребует гораздо большего времени. Поскольку выявлены клетки-мишени, на которые воздействует грелин, и клетки, вырабатывающие этот гормон, можно надеяться, что скоро будут созданы фармакологические препараты, блокирующие рецепторы или тормозящие выработку грелина. В перспективе эти лекарства помогут в борьбе с эпидемиями ожирения и СД 2-го типа и, возможно, будут содействовать восстановлению естественного механизма контроля веса.

Метаболический синдром

Еще во Фремингемском исследовании (Framingham Offspring Study) МС, важнейшими признаками которого считали висцеральное ожирение, атерогенную дислипидемию и ИР, был выявлен у 25% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

В 2004 г. Национальной образовательной программой по Х-синдрому (The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III [ATP III]) были уточнены и предложены в качестве **критериев МС** следующие признаки:

- висцеральное (абдоминальное) ожирение;
- атерогенная дислипидемия;
- артериальная гипертензия (АГ);
- ИР ± нарушение толерантности к глюкозе;
- провоспалительный статус;
- тромбофилия.

Таким образом, по данным ATP III, МС является уникальным сочетанием основополагающих, важнейших и провоцирующих факторов риска ССЗ [14, 42].

Основополагающие (underlying) факторы риска ССЗ:

- ожирение;
- висцеральное ожирение;
- гиподинамия;
- атерогенная диета.

Важнейшие (major) факторы риска ССЗ:

- курение;
- АГ;
- высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП);
- низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП);
- случаи раннего (< 55 лет) развития ишемической болезни сердца (ИБС);
- пожилой возраст.

Провоцирующие (emerging) факторы риска ССЗ (метаболические):

- высокий уровень триглицеридов;
- ИР;
- небольшие размеры частиц ЛПНП;
- провоспалительный статус;
- тромбофилия.

МС независимо от дислипидемии, ожирения и СД является предиктором высокого риска развития ССЗ и значительно повышает кумулятивный риск смертности от ССЗ [1, 15, 36]. В литературе высокую распространенность МС в начале XXI в. все чаще называют пандемией, побочным эффектом урбанизации и постиндустриального общества, поскольку важными факторами, способствующими развитию МС, являются избыточное потребление пищи, содержащей насыщенные жиры, и низкая физическая активность. Кроме того, образ жизни современного горожанина является причиной хронического эмоционального стресса и интеллектуального перенапряжения, приводящих к расстройству нейрогормональной регуляции вегетативных функций [30].

В последние годы к числу возможных этиопатогенетических механизмов МС относят **активацию эндоканнабиноидной системы** [14]. Эндоканнабиноидная система, ставшая объектом изучения относительно недавно, включает ряд короткоживущих эндогенных медиаторов (производные фосфолипидов, так называемые эндоканнабиноиды) и рецепторов, которые они активируют. Рецепторы эндоканнабиноидной системы экспрессируются на поверхности различных клеток, локализованных в головном мозге, вегетативной нервной системе, печени, жировой и мышечной тканях, желудочно-кишечном тракте. Основное действие эндоканнабиноидной системы заключается в восстановлении организма после стресса: снижается болевая чувствительность, АД, тонус мускулатуры, повышается аппетит. Известно, что у здорового человека, живущего в состоянии равновесия, эндоканнабиноидная система обычно находится в спокойном состоянии и активируется «по требованию» под воздействием стресса, увеличивая толерантность к стрессу и формируя психофизиологическое состояние покоя. Одним из последствий этого состояния отдыха является стимуляция чувства голода как важнейшего источника удовольствия.

Активация эндоканнабиноидной системы происходит под воздействием специфических стимуляторов — эндоканнабиноидов на специфические рецепторы. Идентифицированы два связанных с G-протеинами каннабиноидных рецептора (CB1 и CB2) и их эндогенные лиганды. Рецепторы CB1 расположены в ЦНС и в различных периферических тканях, CB2 – в иммунной системе; они, очевидно, не участвуют в поддержании гомеостаза энергии. У человека, находящегося в состоянии хронического стресса, у курящих, а также при выраженном ожирении происходит длительная патологическая активация эндоканнабиноидной системы, что увеличивает количество потребляемой пищи и потенцирует ожирение (рис. 2). Доказано, что хронический прием никотина приводит к постоянной активации эндоканнабиноидной системы, способствуя тем самым формированию никотиновой зависимости. Именно с повышенной активностью эндоканнабиноидной системы связывают увеличение веса тела у лиц, бросивших курить [14].

Известно также, что развитие МС генетически детерминировано. Установлен ген (существует более

50 мутаций), определяющий экспрессию инсулиновых рецепторов, который локализуется на 19-й хромосоме, кодирует ИР и гиперинсулинизм у потомков и родственников, болевших СД 2-го типа. Так, во Фрамингемском исследовании у потомков была обнаружена прямая связь между метаболическими факторами, часто выявляемыми при ожирении, и степенью нарушения толерантности к глюкозе [5, 15].

Эндокринный статус у женщин с МС характеризуется повышением уровня кортизола, тестостерона, норадреналина, снижением уровня прогестерона и соматотропного гормона. С ростом гиперинсулинемии отмечается рост таких контринсулярных гормонов, как глюкагон, тиреотропный гормон, тиреоидные гормоны и пролактин. Доказано патогенетическое влияние этих гормонов на развитие МС [3, 26].

С позиций концепции сердечно-сосудистого континуума МС находится в самом центре предикторов ССЗ, поскольку включает факторы риска, общие для АГ, атеросклероза, ИБС, цереброваскулярной болезни и СД.

В соответствии с современными представлениями, важнейшими этапами патогенеза МС являются:

- избыточный вес + висцеральное ожирение;
- ИР/гиперинсулинемия [14].

Согласно отчету Американской ассоциации заболеваний сердца (2004), патогенез МС в первую очередь связан с ожирением и патологическим распределением жировой ткани, а не с ИР. По расчетам ВОЗ, в 1995 г. в мире ожирением страдали 200 млн человек, в настоящее время число лиц с ожирением увеличилось до 300 млн. Установлено, однако, что чувствительность к инсулину снижается при увеличении количества жира в организме; при нормальной массе ИР не проявляется. Таким образом, основной причиной распространения МС следует считать эпидемию ожирения [2, 13, 33].

Можно предположить, что не генетические факторы детерминируют ожирение, а образ жизни выявляет генетические механизмы, которые могли бы не проявиться. Общеизвестно, что изменение образа жизни, ограничение калорийности пищи, снижение МТ приводят к уменьшению клинических проявлений МС, в том числе и к снижению ИР [4, 14, 41].

ИР – снижение чувствительности инсулинозависимых тканей к действию инсулина. Это состояние характеризуется неадекватным биологическим ответом клеток и тканей на инсулин при его достаточной концентрации в крови. На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы, в том числе возраст, наличие избыточной МТ и особенно распределение жировой ткани, АГ, дислипидемия, курение, ИБС и отягощенный семейный анамнез по СД [7, 40].

Факторы, способствующие развитию ИР, подразделяются на внешние (гиподинамия; переедание, отход от традиционных для данного народа продуктов питания; хронический стресс) и внутренние (генетические аномалии; нарушение регуляторных центров аппетита в гипоталамусе; старение – возраст старше 40 лет; гормональные нарушения – синдром гиперандрогении; избыточная продукция адипоцитокинов жировой тканью). Эти факторы приводят к развитию ИР и гиперинсулинемии, а в дальнейшем – к формированию ассоциированных рисков:

- андроидному типу ожирения (до 39 лет);
- АГ (в 40-49 лет);
- ИБС (в 50-55 лет);
- СД 2-го типа (старше 56 лет).

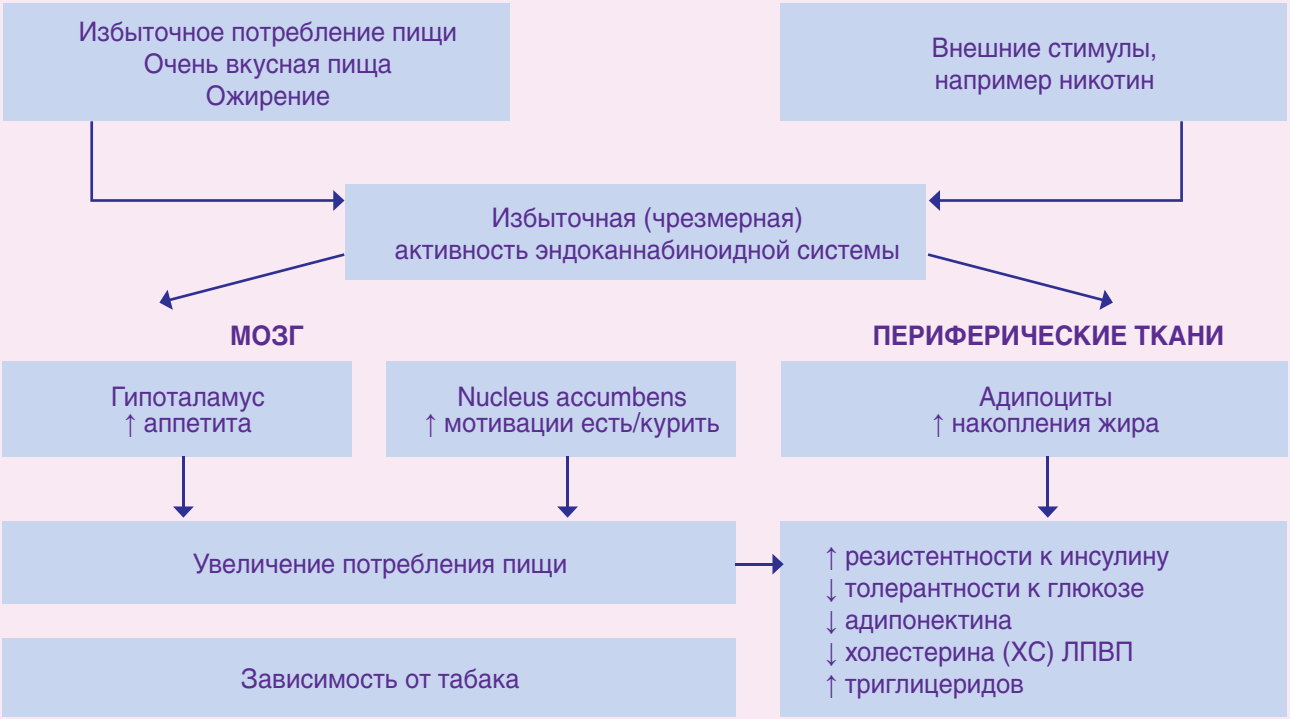


Рис. 2. Тканевые феномены высокой активности эндоканнабиноидной системы (А.Л. Верткин и соавт., 2008)

Выделяют периферическую и печеночную ИР [5, 7, 40].

Причиной возникновения периферической ИР является уменьшение поглощения глюкозы поперечнополосатыми мышцами и жировой тканью, а также снижение синтеза в них гликогена и жира.

Печеночная ИР приводит к увеличению продукции глюкозы печенью преимущественно за счет глюконеогенеза, в меньшей степени – за счет распада гликогена.

Эффекты инсулина на органы и ткани в нормальном состоянии и при ИР представлены на рис. 3.

ИР ответственна как за манифестацию СД 2-го типа, так и за поддержание хронической гипергликемии. Последняя является пусковым механизмом патогенеза поздних сосудистых осложнений диабета, способствуя их быстрому прогрессированию и приводя к инвалидизации и высокой летальности [7, 40].

Ряд авторов отмечают у больных МС высокий уровень С-реактивного белка, повышенный уровень цитокинов и наличие воспаления. Однако следует говорить не о воспалении, а о синдроме системной воспалительной реакции как об ответе на стрессовое воздействие [5].

Ограничение подвижности, снижение физической нагрузки, повышение калорийности пищи, переедание, чрезмерное потребление соли, алкоголя неизменно приводят к ожирению и МС. Кумуляция таких факторов риска, как ожирение, провоспалительная готовность и тромбофилия, даже в молодом возрасте и при отсутствии тяжелой АГ и СД, может стать причиной тяжелых или летальных ССЗ [10, 36, 41].

Изначально для диагностики МС наряду с наличием АГ, преддиабета (или СД), дислипидемии требовалось определение и ИР по эугликемическому клэмп-методу, который является дорогостоящей процедурой, требующей условий клиники. Для упрощения диагностики в 1998 г. ВОЗ предложила схему выявления МС. Согласно ей, имеющееся нарушение толерантности к глюкозе или СД + два нарушения (ожирение/абдоминальное ожирение, АГ, гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС ЛПНП) позволяет поставить диагноз «метаболический синдром».

Согласно критериям АТР III, принятым также Всероссийским научным обществом кардиологов, *диагностика МС может опираться на выявление всего лишь любых 3 из 5 его составляющих:*

- абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 102 см и у женщин > 88 см);
- уровень триглицеридов >150 мг/дл (1,69 ммоль/л);
- уровень ХС ЛПВП < 39/50 мг/дл или 1,04/1,29 ммоль/л (для мужчин/женщин);
- систолическое АД > 130 и/или диастолическое АД > 85 мм рт. ст.;
- уровень глюкозы в плазме крови 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) и выше [17, 42].

По мере изучения понятие МС постепенно расширялось. В него стали включать:

- дислипидемию – повышение уровня ХС ЛПНП и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП);
- гиперурикемию, подагру;
- микроальбуминурию;
- гиперандрогению у женщин;
- гипертрофию миокарда;
- эндотелиальную дисфункцию;
- нарушение гемостаза – повышение содержания фибриногена в крови; увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов;
- повышение уровня циркулирующего ингибитора активатора плазминогена-1, С-реактивного протеина и других адипоцитокинов;
- активацию симпатического отдела нервной системы;
- неалкогольный стеатоз печени и холелитиаз;
- синдром обструктивного апноэ во время сна [14, 35, 43].

Различные нозологические формы, симптомы и патологические проявления МС разделяют на четыре уровня (Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю. и др., 2005).

Первый (обменный) уровень отражает первичные метаболические нарушения:

- обмена углеводов с развитием ИР, гиперинсулинемии и нарушения толерантности к глюкозе;

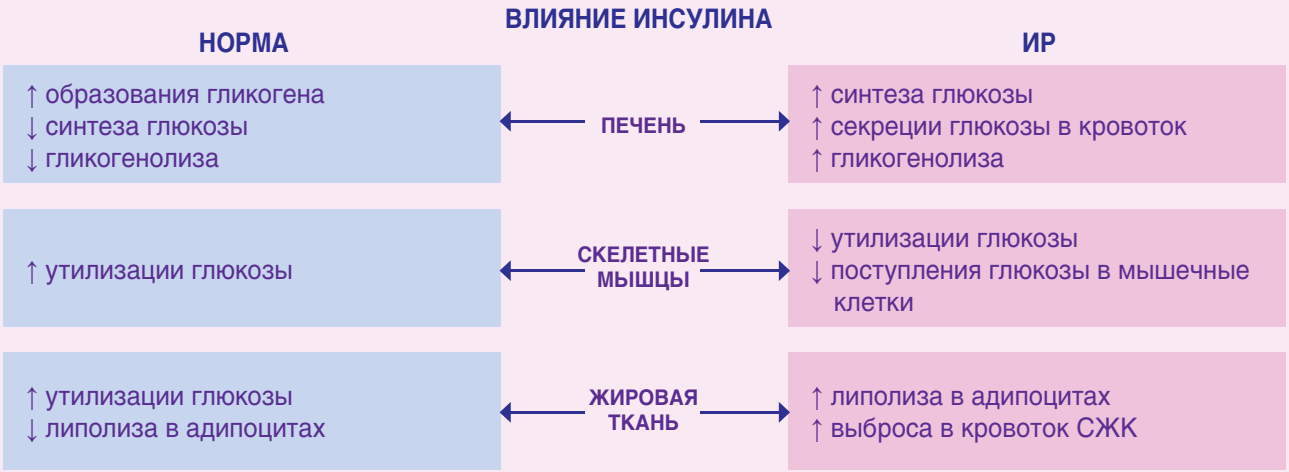


Рис. 3. Влияние инсулина на органы и ткани

- липидного обмена с абдоминальным ожирением и высоким содержанием СЖК и триглицеридов;
- белковосинтезирующей функции печени с повышенным содержанием ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП в крови;
- гормональной регуляции вышеуказанных видов обмена, увеличение доли свободных андрогенов в крови у женщин.

Все перечисленные нарушения взаимосвязаны между собой через шунтирующие метаболические пути и составляют единую группу.

Второй (системный) уровень дополняет патологические изменения через:

- нарушение реологических свойств крови;
- изменения биологических свойств форменных элементов и химического состава плазмы;
- нарушение свертывающей системы крови;
- изменения свойств эндотелия сосудов;
- нарушение микроциркуляции крови в органах и тканях.

Третий (нозологический) уровень включает развитие атеросклероза сосудов, АГ, СД 2-го типа, синдрома поликистозных яичников (ПКЯ) и других заболеваний.

Четвертый уровень (вторичных заболеваний и осложнений) объединяет ИБС; хроническую почечную недостаточность; ишемические нарушения других органов и систем.

Однако необходимо отметить, что в МКБ-10 (ВОЗ, 1998) и во многих других классификациях МС отсутствует, также как и нет общепринятого представления о его клинико-морфологических проявлениях. В последние годы критерии диагностики МС активно обсуждаются, поскольку место СД и нарушения толерантности к глюкозе все еще оцениваются исследователями по-разному [1, 2, 5, 17].

Многочисленные клинические рекомендации с учетом патогенетических механизмов четко определяют **основные цели лечения МС:**

- борьба с ожирением и дислипидемией;
- увеличение физической нагрузки;
- контроль АГ;
- коррекция нарушений углеводного обмена;
- нормализация состояния свертывающей системы крови.

Цель лечения: максимально снизить общий риск ССЗ и смертности. В выборе методов следует руководствоваться также влиянием того или иного препарата или метода на развитие ИР, особенно на ранних этапах развития болезни. *Основой профилактики МС является модификация поведения.* Это понятие включает активный образ жизни, правильное пищевое поведение, исключение стрессовых ситуаций и глубоких внутренних проблем. Подсчитано, например, что женщина, удерживаясь в среднем в пределах нормативных параметров, прибавляет примерно 11 кг МТ в период с 18 до 60 лет, съедая 20 000 кг пищи. Каждый килограмм жировой ткани содержит 7000 ккал. При этом последовательное соблюдение диеты с дефицитом 500 ккал в день ведет к потере веса в среднем на 0,5 кг в неделю и 7 кг за 3 мес. Если следовать советам врача, то в среднем можно сбросить 5-10 кг за 3-5 мес. Более быстрая потеря веса считается физиологически неоправданной, а достигнутый результат редко удается сохранить на длительный срок. Основное правило: снижение веса на 0,5 кг в неделю — хорошо, 1 кг — прекрасно. Худеть более чем на 1 кг в неделю потенциально опасно. У многих людей достаточно эффективно работает механизм, обеспечивающий баланс между потреблением и расходом энергии, включающий быстрое окисление жира в ответ на его повышенное потребление, а не на его депонирование. Методы коррекции проявлений МС показаны в таблице 2.

Таким образом, по определению Всероссийского научного общества кардиологов (2007) МС – состояние, которое характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, возникающими на этом фоне нарушениями углеводного, липидного, пуринового обмена и развитием АГ. Однако возможные 26 вариантов сочетаний различных нарушений, соответствующих в комбинации с центральным ожирением понятию «метаболический синдром» ставят под большое сомнение целесообразность его выделения. Больные, как правило, обращаются за медицинской помощью по поводу АГ, СД 2-го типа или ИБС и поэтому оказываются в поле зрения врачей различных специальностей: терапевтов, кардиологов, эндокринологов, а также гинекологов [1, 3, 26, 37].

Метаболический синдром в акушерстве и гинекологии

Во время физиологической беременности также проявляется ИР. Изменяется углеводный обмен, проявляются «диабетогенные» свойства беременности, изменяется липидный обмен, повышается уровень жирных кислот, которые наряду с глюкозой участвуют в энергетическом обмене. Увеличиваются МТ, количество свободного инсулина, регистрируются гипергликемия, склонность к гипертензии. По сути, беременность является моделью МС. Если беременность не сопровождается осложнениями, метаболические изменения ликвидируются. При осложнениях после родов может развиваться послеродовой нейроэндокринный синдром, описанный в 70-х годах прошлого века, еще до основных работ по МС [5, 27].

Послеродовой нейроэндокринный синдром является вариантом МС. На большом числе больных (более 800 женщин) он был хорошо изучен как в отношении клиники, так и патогенеза. Послеродовые метаболические нарушения, в первую очередь ожирение, возникали только при патологической беременности. Осложнения в виде акушерского кровотечения, септической инфекции, тяжелого гестоза, дистресс-синдрома плода приводят к стрессовому состоянию женщины, которое и является этиологическим

Таблица 2. Коррекция проявлений МС и лечение ассоциированных заболеваний

Направление воздействия	Методы коррекции
Коррекция углеводного обмена	Низкоуглеводная диета Физическая активность Ограничение всасывания углеводов (акарбоза, глюкобай, гуарем) Понижение уровня глюкозы в крови (бигуаниды, препараты инсулина)
Регулирование и уменьшение массы тела	Диетотерапия, достаточная физическая нагрузка Немедикаментозная терапия: психотерапия, физиотерапия, иглорефлексотерапия Энтеросорбция Хирургическое лечение
Снижение потребления пищи	Медикаментозная терапия (препараты центрального действия): • адренергического – производные амфетамина – фепранон, дезопимон • амфетаминоподобного – мазиндол, фентермин, диэтилпропион гидрохлорид, фенилпропаноламин • серотонинергического – фенфлурамин, флуоксетин, флувоксамин, серталгин, меридиа, сибутрамин
Усиление термогенеза	Термогенные симпатомиметики группы эфедрина, психоаналептики, комбинированные препараты эфедрина и кофеина
Периодическое воздействие на процессы обмена веществ	Ингибиторы липаз (ксеникал, орлистат) Бигуаниды (метформин, сиофор) Блокаторы всасывания углеводов (акарбоза, гуарем)
Коррекция липидного обмена (снижение синтеза ХС и триглицеридов, связывание желчных кислот)	Статины Фибраты Никотиновая кислота Секвестранты желчных кислот (колестипол, квестран, холестирамин)
Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в постменопаузе	Эстрадиола валерат, 17β-эстрадиол, эстриола сукцинат, климен, климодиен, анжелик, фемостон
Лечение ассоциированных заболеваний и осложнений (СД 2-го типа, атеросклероза, АГ и др.)	С учетом выраженности заболевания, возраста, сочетания патологии и только узкими специалистами

фактором развития заболевания. Доказано, что у женщин с нейроэндокринным синдромом по данным интервалографии, динамике ЭЭГ, психологическим тестам имеются явные признаки стрессового состояния.

Функция гипоталамо-гипофизарной системы при стрессе характеризуется повышенной активностью [27, 30]. Повышается уровень гормонов (АКТГ, глюкокортикоидов, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрогенов, соматотропного гормона (СТГ), инсулина), развивается гиперкортицизм. Повышенный уровень стероидных гормонов способствует контринсулярному эффекту. Повышение уровня инсулина, по мнению ряда специалистов, обусловлено именно контринсулярными факторами. К ним относятся глюкокортикоиды, эстрогены, АКТГ, СТГ и др. Повышенная активность гипоталамуса недостаточно регулируется лептином, аппетит не снижается. Прогрессирует прибавка МТ, появляется склонность к гипертонии, нарушаются менструальная функция, гемостаз, увеличивается число больных с инфарктами и тромбозами. На фоне нарушений менструальной функции определяются гиперпластические процессы в эндометрии, миометрии и молочных железах. Эти изменения могут развиваться только вследствие одной причины - гипоталамической дисфункции. Свести многочисленные метаболические и обменно-эндокринные нарушения только к гиперинсулинизму и ИР не представляется возможным [5, 27, 39].

Гинекологическая патология, для которой характерно развитие МС, включает гиперплазию и рак эндометрия, синдром гиперандрогении, эндометриоз, дисгормональные заболевания молочных желез (ДЗМЖ), синдром тотальной овариэктомии (ТО) и менопаузальный МС и др. [3, 4, 8, 11, 18, 20, 21, 26, 28, 31, 34, 39].

Гиперплазия эндометрия (ГПЭ). Ожирение является независимым фактором риска развития ГПЭ и рака эндометрия, что обусловлено рядом патогенетических механизмов, в том числе ИР [4, 25, 32]. ГПЭ, связанная с ИР, может развиться в любом возрасте, но чаще всего – в период перименопаузы. В возникновении ГПЭ при МС основными являются следующие факторы:

- снижение энергетической утилизации глюкозы и «сращение» жирных кислот;
- гиперинсулинемия воздействует на рецепторы инсулиноподобного фактора роста (ИФР) в ткани яичников. Это приводит к одновременному

росту фолликулов, которые, персистируя, превращаются в кисты, длительно продуцируют андрогены (вызывая гиперандрогению). Андрогены ароматизируются в эстрогены, вызывая гиперэстрогенемию, которая на фоне нарушенной рецепторной чувствительности в матке приводит к ГПЭ;

- в жировой ткани происходит ароматизация избыточных андрогенов с повышенной по сравнению с нормой продукцией эстрона;
- подавляется продукция глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), поддерживая избыточно активное состояние как эстрогенов, так и андрогенов [4].

При ожирении, особенно при его абдоминально-висцеральном типе, за счет повышения концентрации эстрона и фракции биодоступного эстрадиола развивается относительная гиперэстрогения. Длительное монотонное воздействие эстрогенов на эндометрий при дефиците прогестерона и отсутствии его нормальной секреторной трансформации способствует развитию ГПЭ [25, 32].

В то же время под воздействием повышенных концентраций эстрона в эндометрии увеличивается экспрессия ИФР-I, а пониженный уровень связывающих белков повышает биодоступность этого фактора роста. Инсулин и ИФР-I способны напрямую, без участия эстрогенов, стимулировать пролиферацию эндометрия. Кроме того, и ИФР-I, и эстрогены могут одновременно активировать ранние ответы некоторых онкогенов, участвующих в регуляции клеточного роста, что указывает на синергизм их действия в индукции клеточной пролиферации. Таким образом, ИФР-I поддерживает эстрогензависимую пролиферацию, а в условиях гиперэстрогении участвует в формировании ГПЭ [25, 32].

У пациенток с ГПЭ при длительно существующей хронической ановуляции на фоне ожирения для оптимизации лечения необходимо совместно назначать медикаментозную терапию ожирения и гормонотерапию (ГТ). Препаратом выбора для ГТ ГПЭ может быть аналог прогестерона – дуфастон. Этот препарат обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия при отсутствии блокирующего действия на овуляторный выброс гонадотропинов. Применение дуфастона показано при наличии обменно-эндокринных заболеваний, геноидного ожирения, патологии щитовидной железы, вторичного МС [6]. Наиболее перспективным методом контрацепции, а также лечебным средством в профилактике и лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин с МС признана гормональная внутриматочная рилизинг-система с левоноргестрелом Мирена [4]. Левоноргестрел, выделяемый в полость матки, не проходит через желудочно-кишечный тракт, и, следовательно, отсутствуют пресистемный метаболизм и эффект первичного прохождения через печень, что способствует профилактике гипертриглицеридемии у женщин с МС и ожирением [4].

Синдром гиперандрогении. Следствием эндокринно-метаболических нарушений в репродуктивном возрасте является ановуляторное бесплодие, а в пременопаузе — развитие СД 2-го типа, ССЗ, аденокарциномы эндометрия.

У женщин с МС ПКЯ формируются не только как следствие метаболических изменений, но и первичного нарушения нейромедиаторного контроля секреции гонадолиберина. Избыток андрогенов первично из надпочечников, а затем из ПКЯ поступает в жировую ткань, где повышается синтез эстрона. Внегонадно синтезируемый эстрон приводит к развитию гормональнозависимых заболеваний в репродуктивной системе [11, 20].

Кардинальным признаком МС является нарушение менструальной и генеративной функций на фоне прогрессирующей прибавки МТ. Основными жалобами пациенток являются: нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие, избыточное оволосение, ожирение и многообразие диэнцефальных жалоб. Причем избыточную МТ пациентки связывают с эндокринными нарушениями, а не с алиментарными факторами. Только при тщательно собранном анамнезе можно выявить наличие повышенного аппетита и неадекватного отношения к количеству потребляемых калорий. Это связано с нарушением функции центров пищевого поведения, которые находятся в гипоталамусе. Наследственность у большинства пациенток отягощена нарушениями репродуктивной функции, ожирением, инсулиннезависимым СД, ССЗ [3, 9, 26, 39].

Нарушение менструального цикла начинается с увеличения его длительности с недостаточностью лютеиновой фазы, а затем развиваются олигоаменорея и хроническая ановуляция. Следует отметить большую частоту дисфункциональных маточных кровотечений — до 20% [31].

Важным клиническим признаком является наличие полос растяжения на коже живота, бедер от бледно-розового до багрового цвета. Часто видны изменения кожи по типу «нигроидного акантоза». Эти изменения кожи являются клиническим признаком ИР [7, 9]. При осмотре наблюдаются выраженные андрогензависимые проявления (гирсутизм, угревая сыпь), что обусловлено влиянием не только надпочечниковых андрогенов, но и внегонадно синтезируемого тестостерона в большом количестве жировой ткани. При формировании вторичных ПКЯ отмечается усиление роста стержневых волос не только по белой линии живота, околососковых полей и внутренней поверхности бедер, но и часто в области подбородка, бакенбард, на грудине, спине, ягодицах. При этом у некоторых пациенток имеются признаки вирильного синдрома — андрогензависимая алопеция и снижение тембра голоса [11, 20].

Состояние молочных желез характеризуется их гипертрофией за счет жировой ткани и большой частотой фиброзно-кистозной мастопатии [29].

Следует отметить, что гормональные исследования не являются решающими в диагностике МС,

поскольку результаты их очень вариабельны в связи с повышением биологически активных фракций тестостерона и эстрадиола (за счет снижения продукции ГСПС, индуцированного инсулином). Характерное повышение содержания 17-оксипрогестерона, тестостерона и дигидроэпиандростерон-сульфата в крови, 17-кетостероидов в моче зачастую приводит к необоснованному назначению дексаметазона, что не является патогенетически обоснованной терапией надпочечниковой гиперандрогении, поскольку у этих пациенток и без того повышена концентрация кортизола.

При биопсии эндометрия отмечают большую частоту гиперпластических процессов и аденоматоза в эндометрии (до 60%), что связано с выраженными метаболическими нарушениями.

Наиболее частая ошибка практикующих врачей – стимуляция овуляции на фоне ожирения [3, 5, 27]. Важным в успехе лечения является раннее выявление заболевания на стадии функциональных нарушений, до формирования ПКЯ. В этом случае снижение МТ на фоне медикаментозной терапии приводит к восстановлению генеративной функции. На первом этапе цель лечения — это нормализация МТ на фоне рационального питания и физических нагрузок. После снижения МТ на фоне диеты и/или медикаментозной терапии у части женщин восстанавливается овуляторный менструальный цикл и наступает беременность. Ановуляция после нормализации МТ и метаболических нарушений указывает на формирование вторичных ПКЯ. В этом случае рекомендуется стимуляция овуляции консервативным или хирургическим путем [3, 6].

Многофакторный патогенез МС с вовлечением многих систем организма обусловливает сложность и малую эффективность терапии, основой которой должна быть регуляция нейромедиаторного обмена ЦНС на фоне нормализации МТ. При наличии ИР у пациенток с синдромом ПКЯ успешно используют пероральные препараты группы бигуанидов, которые снижают уровень инсулина в крови, не вызывая гипогликемии, и повышают чувствительность тканей к инсулину (метформин). Для долговременной медикаментозной терапии в течение репродуктивного периода у пациенток с синдромом ПКЯ используют комбинированные оральные контрацептивы, содержащие гестагены с антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью (ярина, джаз). Своевременная коррекция метаболических нарушений на функциональной стадии заболевания (до формирования ПКЯ) более эффективна в восстановлении репродуктивного здоровья [3, 6].

Дисгормональные заболевания молочных желез. ИР и гиперинсулинемия как составляющие МС являются факторами риска развития ДЗМЖ за счет повышения уровня и ИФР. ИФР взаимодействуют с соответствующими рецепторами в тканях молочной железы, что сопровождается стимуляцией процессов клеточной пролиферации, результатом которой является ДЗМЖ. Кроме того, избыточный жир является источником внегонадного синтеза половых стероидов, в частности андрогенов, которые под воздействием фермента ароматазы преобразуются в эстрогены, что сопровождается гиперэстрогенией. Эстрогены, как известно, являются стимуляторами пролиферативных процессов в тканях молочной железы. Для женщин с проявлениями МС характерен менопаузальный тип строения молочных желез и выраженный фиброз железистой ткани уже в репродуктивном периоде [22, 29].

При лечении ДЗМЖ у женщин с МС предпочтение нужно отдавать средствам местной ГТ для устранения дефицита эндогенного прогестерона [29].

В возникновении ДЗМЖ и ГПЭ определенную роль играют заболевания печени. У больных с хронической патологией гепатобилиарной системы в среднем в 40-60% случаев отмечается патология молочных желез. Как известно, в печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. Заболевания гепатобилиарной системы чаще всего инициируют развитие хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени. Поэтому в комплекс лечебных мероприятий при ДЗМЖ необходимо обязательно включать гепатопротекторы, в том числе препарат растительного происхождения, получаемый из свежих листьев полевого артишока – хофитол. Единственным противопоказанием для него является нарушение проходимости желчевыводящих путей [6, 29].

Хирургическая менопауза. Актуальной проблемой современной гинекологии является ТО, которая приводит к катастрофическому снижению уровня половых гормонов. Уровень 17β-эстрадиола, наиболее активного эстрогена, в первые недели после операции часто снижается до следовых значений. Ответной реакцией на дефицит половых гормонов по принципу обратной связи между гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой рассматривается повышение уровня гонадотропинов: уровень лютропина повышается в 3-4 раза, фоллитропина (ФСГ) – в 10-15 раз. Сочетание гипоэстрогении и гипергонадотропного состояния характерно для менопаузы как хирургической, так и естественной. При ТО изменения, происходящие в организме, носят манифестный характер, имеют тяжелое течение. У 60-80% женщин развивается постовариэктомический синдром [18, 21, 27].

Остро возникающий дефицит эстрогенов приводит к развитию кардиометаболических нарушений: повышению уровня ХС ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов, снижению уровня ЛПВП. Потеря кардиопротективного воздействия эстрогенов при ТО способствует увеличению в 2,7 раза сердечно-сосудистой патологии у женщин. Относительный риск развития ССЗ при ТО по сравнению с естественной менопаузой расценивается как равный 2,2. Наличие у женщин дополнительных факторов риска ССЗ (абдоминальное ожирение, курение, АГ, дислипидемия, СД, отягощенная наследственность по ИБС, заболевания периферических сосудов, гиподинамия, хронический стресс)

значительно усугубляет кардиометаболические нарушения, связанные с ТО [6, 18, 21].

Заслуживает внимания роль ИР в формировании МС у женщин с ТО. Доминирующим эстрогеном у пациенток с овариэктомией представляется эстрон. В печени, жировой ткани, коже осуществляется периферическая конверсия андростендиона, образующегося в коре надпочечников. Повышенный уровень ФСГ способствует повышению активности ароматазы жировых клеток, что увеличивает экстрагонадальную продукцию эстрона. При ИР потенцируется ароматизация андрогенов в эстрогены, в печени подавляется продукция ГСПС, опосредованно через ИФР усиливаются патологические гиперпластические процессы в органах женской репродуктивной системы [6, 18, 21].

ТО устраняет кардиопротективные эффекты эндогенных эстрогенов. Дефицит эстрогенов негативно влияет на кардиометаболические изменения в организме женщины – формируется МС, при наличии которого ТО способствует усугублению кардиометаболических нарушений. По данным литературы, через 5 лет после гистерэктомии с ТО у женщин формируются разные компоненты МС: тенденция к развитию АГ, абдоминальное ожирение, дислипидемия, гиперинсулинемия, ИР [6, 18, 21].

Принципиально важным при выборе препарата ГТ у женщин с ТО является его влияние на компоненты МС. Предпочтение отдается препаратам ЗГТ с «метаболически нейтральными» компонентами. Если препараты ЗГТ не влияют на углеводный обмен у здоровых женщин, то при наличии МС гестагены оказывают дозозависимое влияние. Конъюгированные эстрогены, 17β-эстрадиол и эстрадиола валерат приводят к снижению общего ХС, уменьшению ЛПНП, повышению уровня ЛПВП. Гестагены, обладающие андрогенными (левоноргестрел, медроксипрогестерона ацетат) и особенно глюкокортикоидными (прогестерон, медроксипрогестерона ацетат) свойствами, неблагоприятно влияют на углеводный обмен [18].

Отличием препарата анжелик является его гестагенный компонент – дроспиренон. Дроспиренон – прогестаген нового класса, производное спиронолактона с уникальным антиминералокортикоидным эффектом. Дроспиренон препятствует гидратации тканей, обусловленной эстрогенами, что снижает частоту развития побочных эффектов, обеспечивает стабильную массу тела и улучшает переносимость терапии. Благодаря антиминералокортикоидным свойствам дроспиренона анжелик обладает антигипертензивным эффектом у лиц с мягкой и умеренной гипертензией, а также не влияет на уровень АД у женщин с нормо- и гипотонией. Дроспиренон обладает кардио- и ангиопротективными эффектами, улучшает эндотелиальную функцию и способствует вазодилатационному рефлексу, при котором осуществляется синтез и выделение оксида азота. Антигипертензивный эффект в сочетании с благоприятным влиянием на липидный профиль крови и функцию эндотелия снижает сердечно-сосудистый риск, что чрезвычайно важно для пациенток с ТО. Применение препарата анжелик у женщин сразу после выполнения ТО является надежной профилактикой и терапией МС [6, 18].

Менопаузальный МС. Увеличение МТ в климактерии приводит к формированию менопаузального МС, основными проявлениями которого являются абдоминально-висцеральное ожирение, дислипидемия и нарушения углеводного обмена на фоне дефицита половых гормонов [8, 16, 24, 28].

Влияние дефицита женских половых гормонов (эстрогенов) на жировую ткань включает:

- снижение активности липопротеинлипазы (в жировой ткани бедренно-ягодичной области);
- повышение активности липопротеинлипазы в абдоминальной и висцеральной жировой ткани, что повышает интенсивность липолиза, концентрацию СЖК в крови и влияет на ИР (повышение концентрации глюкозы, инсулина, ХС ЛПОНП) [27, 28].

Основные причины абдоминального ожирения после менопаузы заключаются в:

- изменении функции жировой ткани (генез, активность липопротеинлипазы, продукция лептина, повышение тонуса симпатической нервной системы);
- изменении баланса энергии (снижение скорости обменных процессов при относительном увеличении поступления энергии с пищей, что способствует прибавке веса на 3-4 кг в год у 60% женщин);
- снижении уровня женских половых гормонов;
- относительной гиперандрогении;
- усиленной глюкокортикоидной стимуляции;
- снижении уровня гормона роста [27, 28].

У женщин с ожирением в структуре проявлений климактерического синдрома (КС) в 90% случаев преобладают нарушения вегетососудистого характера. При этом степень тяжести ранних проявлений КС зависит и от ИМТ. Так, у пациенток с ИМТ > 30 кг/м^2 выраженность ранних проявлений КС минимальна (до 5 приливов в сутки) и обусловлена внегонадным синтезом эстрона из андростендиона и эстрадиола из тестостерона, создающих дополнительное «депо эстрогенов». Урогенитальные нарушения встречаются у 90% лиц с ожирением или избыточным весом. Это обусловлено тем, что снижение уровня эстрогенов после наступления менопаузы приводит к прогрессирующим атрофическим процессам в слизистой оболочке уретры, влагалища, мочевого пузыря, связочном аппарате тазового дна, в периуретральных мышцах [6, 27].

Первостепенное значение для данной категории больных имеет снижение веса, нивелирующее действие сопутствующих ожирению факторов риска. Женщинам с ожирением рекомендуются низкокалорийная диета и регулярная физическая активность, а также препараты для лечения ожирения (сибутрамин, орлистат), которые можно назначать курсами

по 3-6 мес в сочетании с ЗГТ. Для адекватной ЗГТ необходимо в каждом конкретном случае тщательно учитывать показания и противопоказания. Лицам более молодого возраста необходима циклическая ГТ, при которой отмечается ежемесячная менструальная реакция. У пациенток, перенесших гистерэктомию, а также для комбинирования с любым прогестагенным компонентом при индивидуальном подборе ЗГТ средствами выбора являются препараты 17β-эстрадиола. Для женщин в постменопаузе оптимальным режимом ЗГТ является непрерывное применение прогестагенов, что приводит к атрофии эндометрия и отсутствию нежелательных кровотечений отмены [6, 27].

Целесообразно выбирать препараты, содержащие эстрадиола валерат или 17β-эстрадиол. Определенными преимуществами обладают гестагены, не оказывающие отрицательного влияния на обмен глюкозы и инсулина. У женщин в перименопаузе без явных признаков гиперандрогении выбор может быть сделан в пользу дидрогестерона, который с 17β-эстрадиолом входит в состав фемостона (2/10, 1/10). При наличии показаний для длительной ЗГТ у пациенток с МС в постменопаузе препаратом выбора является фемостон 1/5. Низкие дозы натуральных эстрогенов (эстрадиола) при метаболизме в печени не оказывают негативного влияния на микросомальные ферменты, участвующие в процессах гемокоагуляции и в функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Дидрогестерон нейтрален по отношению к углеводному обмену, оказывает синергичное с эстрогеном воздействие на показатели атерогенного потенциала крови, улучшает липидный профиль и не ухудшает показатели жирового обмена. У женщин в период перименопаузы с признаками гиперандрогении препаратом выбора может явиться климен, содержащий эстрадиола валерат и ципротерона ацетат, особенно при выраженной гиперхолестеринемии, или климодиен, который содержит эстрадиола валерат и диеногест. У лиц с АГ препаратом выбора является анжелик. Однако применение пероральных эстрогенов ограничено при нарушениях функции печени и требует тщательного контроля [24, 28].

Таким образом, МС у женщин способствует возникновению не только ССЗ, но и различных гинекологических заболеваний, что требует соответствующей медикаментозной коррекции.

Список литературы находится в редакции

Книжная полка

АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ (ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ)

Учебно-методическое пособие / [под ред. З.М. Дубоссарской, Ю.А. Дубоссарской]. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2009. – 186 с.

По тому, как решается проблема тактики и стратегии восполнения острой кровопотери и профилактики акушерских кровотечений, можно смело судить о квалификации медицинского персонала, об организации неотложной помощи в том или ином родовспомогательном учреждении.

Это учебно-методическое пособие содержит современную информацию по этиологии, патогенезу, диагностике, адекватной тактике лечения и профилактике акушерских кровотечений с учетом клинических протоколов Министерства здравоохранения Украины.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов, врачей-интернов, анестезиологов-реаниматологов и студентов высших медицинских учебных заведений III-IV уровня аккредитации.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ, АКУШЕРСКИЕ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ): учебно-методическое пособие.

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

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

По всем вопросам, связанным с данными учебно-методическими пособиями, обращайтесь по тел.: (0562) 68-52-62, 68-53-07 или по e-mail: yulianna_dnepr@mail.ru

Метформин в онкогинекологии

В 2009 г. в журнале Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention появилась статья под названием «Не пора ли проводить клинические испытания по применению метформина у пациенток с раком груди?». Ее авторы, M. Cazzaniga, B. Bonanni, A. Guerrieri-Gonzaga и A. Decensi из отделения профилактики и генетики рака Европейского института онкологии (Италия), пришли к выводу о необходимости проведения клинических испытаний по оценке влияния метформина на процессы пролиферации опухолевых клеток при раке молочной железы (МЖ) у пациенток, которым предстоит хирургическая операция. К такому заключению они пришли, проанализировав результаты последних научных исследований, в которых была доказана антинеопластическая активность метформина не только *in vitro*, но и *in vivo*.

По мнению Л.М. Берштейна (2004), факторы, предрасполагающие к развитию опухолей гормонально-зависимых тканей, частично совпадают с гормонально-метаболическими промоторами целого ряда других основных неинфекционных заболеваний человека.

! Повышают риск развития гормонально-зависимых новообразований такие ассоциированные с возрастом и образом жизни эндокринно-обменные нарушения, как инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе, висцеральное ожирение, активация системы инсулиноподобных факторов роста (ИПФР) и др.

Наличие взаимосвязи между сахарным диабетом (СД) и риском развития рака эндометрия (РЭ) было доказано в крупном исследовании случай-контроль, проведенном в Италии (Parazzini F. et al., 1999). В него были включены 752 женщины в возрасте 28-74 лет с гистологически подтвержденным РЭ. Их сравнивали с 2606 пациентками, поступившими в клинику с острым заболеванием, не связанным с неопластическим процессом, гинекологической или гормонально-зависимой патологией. Из общего количества включенных в исследование участниц 132 (17,6%) пациентки с РЭ и 116 (4,5%) из контрольной группы страдали СД. Заслуживает внимания тот факт, что в ходе испытания не было выявлено связи между РЭ и инсулинзависимым СД. В то же время относительный риск развития РЭ у пациенток с СД 2-го типа, выявленным в возрасте после 40 лет, составил 3,1 (95% доверительный интервал: 2,3-4,2). Интересным также является и то, что отношение шансов (вероятность) развития РЭ у пациенток с СД 2-го типа было наименьшим среди лиц с нормальным весом. Так, у женщин с индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг/м^2 такая вероятность достигала значения 3,0, в то время как у пациенток с избыточным весом (ИМТ 25-29 кг/м^2) – 3,6, а при ожирении (ИМТ > 30 кг/м^2) – 3,3.

! Поскольку в проводимом испытании было исключено влияние каких-либо других взаимодействующих или модифицирующих переменных, результаты его подтверждают, что именно инсулиннезависимый СД ассоциируется с риском развития РЭ.

Авторы исследования вполне логично предположили, что выявленная зависимость может быть обусловлена повышенным уровнем эстрогенов у женщин с СД, гиперинсулинемией или инсулиноподобным фактором роста. Повышение скорости утилизации свободных жирных кислот при нарушенной толерантности к углеводам на фоне снижения митохондриальной функции и дисфункции рецепторов активаторов пролифераторов пероксисом, а также ряда цитокинов способствует прогрессированию инсулинорезистентности/гиперинсулинемии. Доказано, что вследствие гиперинсулинемии процессы стероидогенеза изменяются в сторону увеличения свободных фракций эстрадиола и тестостерона, что в комбинации с системой ИПФР формирует дополнительные условия для усиления клеточной пролиферации (Goodwin P.J., 2004; Luo Z. et al., 2005). Своеобразным толчком для проверки теории возможности улучшения выживаемости больных раком путем уменьшения ИМТ/инсулинорезистентности (Chlebowski R.T. et al., 2002) послужили появление книги P.J. Goodwin «Ожирение, инсулин и развитие рака» (2004) и результаты исследований В.М. Дильмана (1987), Л.М. Берштейна (2004). В них рассматривалась связь между потерей чувствительности к инсулину и риском развития онкологических процессов или их прогрессированием. С этой целью были рекомендованы гиполипидемические и антидиабетические препараты, обладающие свойством повышения чувствительности тканей к инсулину (инсулин-сенситизаторы), – статины, бигуаниды и тиазолидиндионы.

! Именно повышением чувствительности тканей к инсулину под действием метформина, наряду с другими эффектами, объясняется необходимость включения этого препарата в схемы лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Hassan Rezvanian, Neda Adibi et al. (2009), использовавшие в своем исследовании метформин с целью снижения инсулинорезистентности, добились значительного улучшения косметического эффекта эпиляции у пациенток с СПКЯ, уменьшения выраженности гирсутизма и индекса свободных андрогенов. Антидиабетические бигуаниды, среди которых в последнее время наиболее популярен метформин, способны стимулировать периферическую утилизацию глюкозы. Кроме того, они обладают умеренным гипоинсулинемическим (в отличие от гипогликемических препаратов из группы сульфанилмочевины), весоредуцирующим и гиполипидемическим

эффектом; оказывают влияние на продукцию гормонов жировой ткани (лептина). По мнению ряда исследователей, все вышеперечисленное обусловливает способность бигуанидов напрямую угнетать пролиферацию и усиливать апоптоз. Этим, наряду с другими свойствами, объясняют выявленный противоопухолевый эффект данных препаратов (Берштейн Л.М., 2004).

В 2008 г. Goodwin P.J., Pritchard K.I. и соавт. доказали наличие инсулинснижающего эффекта метформина у женщин с ранними формами рака МЖ, не страдающих СД.

Известно, что ожирение ассоциируется с неблагоприятным исходом у пациенток с раком МЖ, а инсулин может опосредованно влиять на этот процесс путем взаимодействия с инсулиновыми рецепторами на раковых клетках. Для определения влияния метформина на уровень инсулина пациенткам с ранними формами рака МЖ (с уровнем инсулинемии не менее 45 пмоль/л) этот препарат назначали в дозе 1500 мг/сут в течение 6 мес. Применение метформина способствовало значительному снижению уровня инсулина натощак – на 15,8 пмоль/л (22,4%; p = 0,024), общего холестерина на 5,3% и холестерина липопротеинов низкой плотности на 9,1%, а также повышению чувствительности к инсулину на 25,6% (p = 0,018). Авторы исследования пришли к выводу, что у женщин с раком МЖ, не страдающих СД, метформин наряду со значительным снижением инсулинемии, уменьшает инсулинорезистентность. Рекомендовано также проведение третьей фазы клинического исследования для оценки эффектов метформина на исходы при раке МЖ.

Sao Jiralerspong с соавт. (2009), проводившие наблюдения за пациентками с СД и раком МЖ, установили следующее.

В группе женщин, которые кроме неоадъювантной химиотерапии получали также метформин, частота полной патоморфологической регрессии рака МЖ оказалась выше, чем у лиц, не принимавших этот препарат.

Авторы также настаивают на целесообразности проведения дополнительных испытаний метформина в качестве противоопухолевого средства.

В этой связи представляют интерес результаты исследования прямого действия метформина в эстрогенрецептор (ERα)-негативных и ERα-позитивных линиях клеток рака МЖ. В данном испытании его назначали как потенциальный антинеопластический агент. Действие метформина частично связано с активацией аденозинмонофосфатзависимой протеинкиназы, которая является ключевым регулятором энергетического баланса клетки, особенно в условиях стресса. Установлено, что под действием метформина на ERα-негативные клетки происходит повышение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста. В то же время данный эффект препарата не наблюдался в отношении ERα-позитивных клеток рака МЖ. Эффективность системной терапии метформином была проверена в ортотопической модели ERα-негативного рака МЖ на бестимусных лысых мышах.

К удивлению исследователей, терапия метформином значительно изменила опухолевую прогрессию в сравнении с контролем. В группе лечения этим препаратом было отмечено повышение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, внутриопухолевой микрососудистой плотности, а также уменьшение выраженности процессов некроза.

Лечение метформином было достаточным для снижения уровня системного инсулиноподобного фактора роста и степени пролиферации опухолевых клеток в васкуляризированных участках.

Все вышеперечисленное явилось основанием для планирования специалистами Европейского института онкологии клинических испытаний по оценке эффективности влияния метформина на раковые клетки опухоли МЖ у пациенток перед оперативным вмешательством. Ученые готовятся к проведению второй фазы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого биомаркерного исследования. Сто пациенток с гистологически подтвержденным раком МЖ будут распределены на группу приема метформина 850 мг дважды в день и группу плацебо в течение 28 + 7 дней до проведения операции. В качестве показателя пролиферативной активности планируется иммуногистохимическое определение белка Ki-67.

Подтверждение эффективности метформина в отношении пролиферации раковых клеток может открыть дальнейшие перспективы для проведения крупномасштабных клинических исследований по химиопрофилактике.

Внушают определенную надежду данные экспериментальных исследований на животных, проведенных специалистами Каталонского института онкологии (Испания).

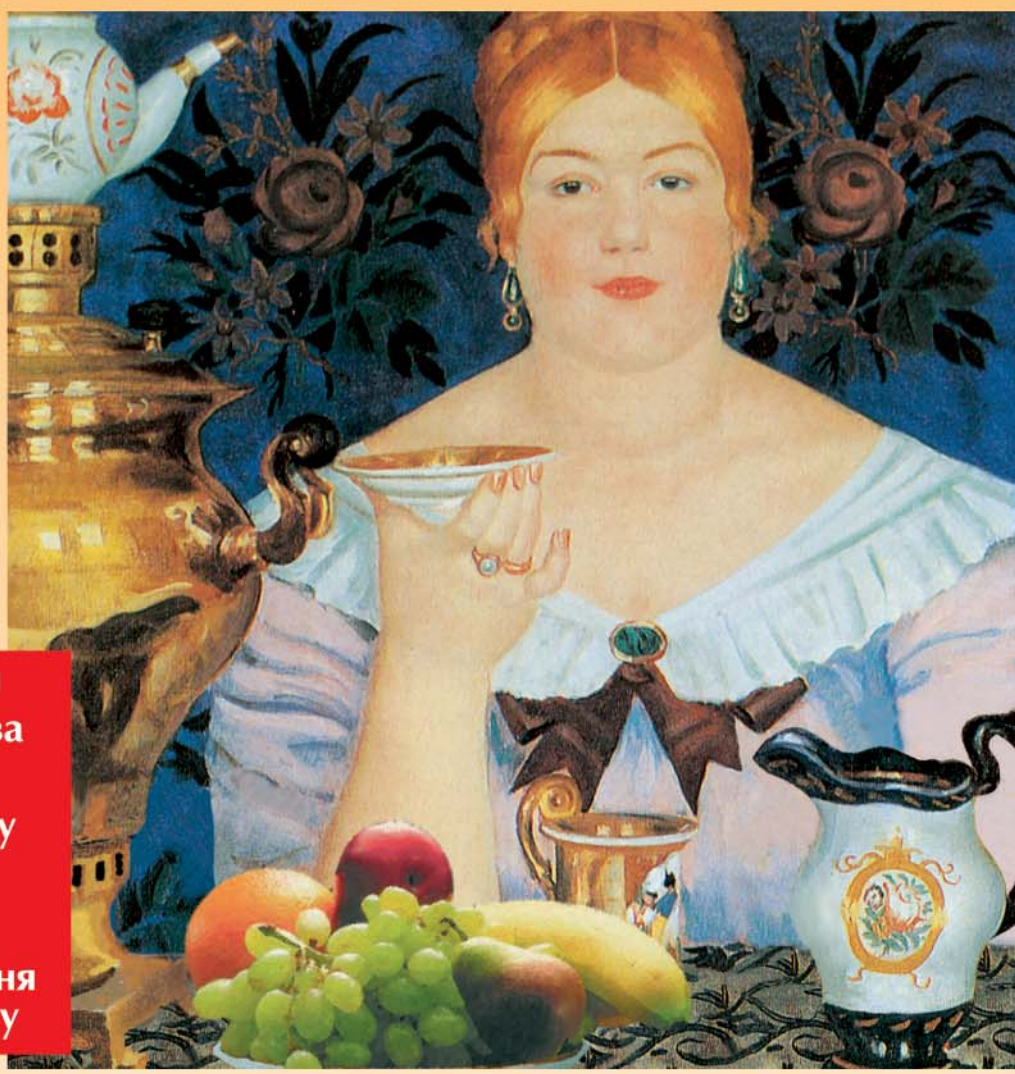
Ученые Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferraros C. (2009) пришли к выводу, что метформин непосредственно подавляет развитие карциномы МЖ у трансгенных самок мышей, влияя на HER-2 – онкоген 17-й хромосомы, кодирующий синтез мембранных тирозинзависимых рецепторов к эпидермальному фактору роста.

Исследователи полагают, что онкоген HER-2 может представлять собой мишень для метформина в отношении его противоопухолевого действия. Кроме того, присутствие или отсутствие таких молекулярных маркеров, как гиперэкспрессия опухолевой тканью продуктов гена HER-2 и/или гиперактивация серин/треониновой протеинкиназы p70S6K1, может определять отличия в ответе на терапию метформином на ранних стадиях рака МЖ.

Статья подготовлена по материалам зарубежных авторов.
Список литературы находится в редакции

МЕТФОРМІН

Сіофор®



Сіофор® 500
Сіофор® 850

- Покращує засвоєння глюкози тканинами за рахунок підвищення чутливості до інсуліну
- Знижує продукцію глюкози печінкою
- Знижує всмоктування глюкози в кишківнику

№П.12.00/02590 от 9.11.2005; №П.12.00/02579 от 9.11.2005; №UA/3734/0101 от 9.11.2005

КЛЮЧ ДО ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Представництво в Україні:
02098, Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

Роль HLA-антигенів у порушеннях репродуктивної функції жінки

А.М. Гаврилюк, к. м. н., доцент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Непліддя й надалі залишається серйозною проблемою в акушерсько-гінекологічній практиці. Його етіологічні чинники постійно вивчаються і обговорюються на сторінках вітчизняної та зарубіжної преси. Вашій увазі пропонується огляд літератури, що охоплює імуногенетичні причини порушення репродуктивної функції жінки.

Відомі певні критерії самовільних абортів неясної етіології, які дозволяють пов'язати їх з імуногенетичними причинами. До них відносяться:

- наявність в анамнезі не менше трьох самовільних викиднів без виясненої етіології, відсутність дітей в даному шлюбі;
- сумісність (гомозиготність) подружжя не менше ніж за двома HLA-антигенами;
- ослаблена імунна відповідь лімфоцитів вагітної на алоантигени чоловіка та плода, зниження блокуючої активності сироватки вагітної по відношенню до аутологічних лімфоцитів в реакціях клітинного імунітету, відсутність у крові антитіл до HLA-антигенів плода батьківського походження;
- послаблена проліферативна реакція в змішаній культурі лімфоцитів вагітної на стимульовані лімфоцити чоловіка (оброблені мітоміцином або опромінені) порівняно зі змішаною культурою лімфоцитів між лімфоцитами вагітної та інтактного донора (супресія відповіді у змішаній культурі лімфоцитів не завжди є суворо специфічною по відношенню до батьківських антигенів) [2, 3, 9].

Головний комплекс гістосумісності. Класи I, II, III

Учення щодо головного комплексу гістосумісності або Major Histocompatibility Complex (MHC) є основоположним як у фундаментальній, так і в прикладній імунології. Роль молекул MHC надзвичайно важлива, оскільки їх набір для кожної людини є абсолютно специфічним, що зумовлює її індивідуальність. Початком вивчення антигенів гістосумісності людини можна вважати працю G. Dausset (1957), в якій було описано перший такий антиген. Також цей учений відкрив, що набір HLA-антигенів у людини є генетично детермінованим, і кожен ген із цього комплексу має своє представництво у вигляді антигену гістосумісності, експресованого на мембрані клітини [5].

MHC складається з трьох груп класів – I, II, III (кількістю 80 генів), що знаходяться в регіоні 4-Mb короткого плеча 6-ї хромосоми і є синонімом HLA-системи. **HLA-система** (human leukocyte antigen) названа так тому, що її антигени вперше було виявлено на лейкоцитах. Отже, MHC або HLA – це група генів (кількістю близько 100), що знаходяться на короткому плечі 6-ї хромосоми.

Визначення окремого HLA-антигену (наприклад HLA-B12) включає три компоненти:

- абревіатуру всієї системи (HLA);
- локус, що містить дану специфічність (HLA-B);
- номер антигену (HLA-B12) [5].

Молекули класу I MHC знаходяться на всіх ядровмісних клітинах і (в невеликій кількості) навіть на мембранах еритроцитів. Вони формують комплекс із чужорідними пептидами, що розпізнається рецепторами на поверхні цитотоксичних Т-лімфоцитів.

Молекули класу I MHC складаються з одного важкого глікопротеїнового ланцюга та одного легкого, названого β_2-мікроглобуліном. Цей протеїн кодується геном, розташованим у хромосомі 15. Найбільш важливими в класі I є локуси A, B, та C. Більшість із них мають алелі, тому у різних індивідуумів існує велике розмаїття молекул класу I MHC. Ці молекули кодуються високо поліморфними локусами HLA-A, -B, -C на 6-й хромосомі. Ступінь експресії молекул HLA може відрізнятися – експресія молекул HLA-C у 10 разів менша, ніж молекул HLA-A та HLA-B. Окрім презентації чужорідних пептидів на поверхнях інфікованих клітин, вони також можуть спричиняти відторгнення трансплантата, оскільки чужорідні MHC-молекули стимулюють цитотоксичні Т-лімфоцити [16, 18].

Молекули класу II MHC знайдено тільки на поверхнях антиген-презентуючих імунних клітин (В-лімфоцитів, макрофагів, дендритних клітин, клітин Лангерганса). При активації або під дією деяких цитокінів (наприклад γ-інтерферону [γ-IFN]) вони з'являються на

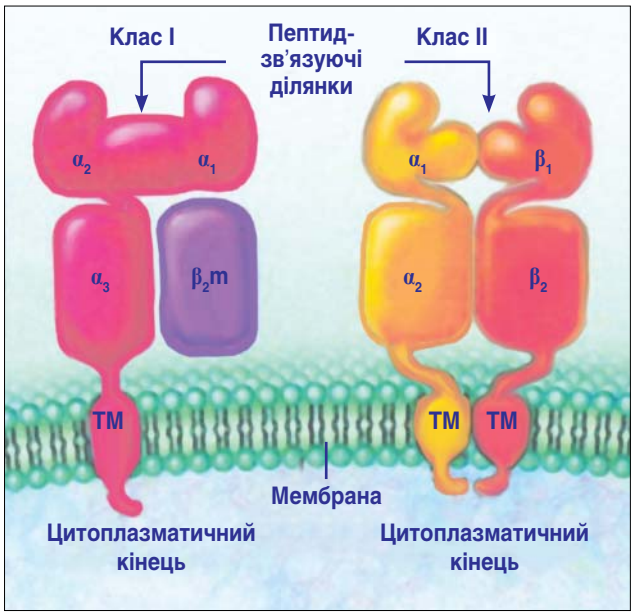


Рис. 1. Схема будови молекул МНС класів I і II [16]

Т-лімфоцитах і клітинах ендотелію. З'єднавшись із чужими пептидами, після приєднання до Т-клітинного рецептора вони стимулюють активність хелперних Т-лімфоцитів. Молекули класу II МНС є гетеродимерами, що містять α- або β-ланцюг, кожен з яких кодується різними генами, розташованими на 6-й хромосомі. У додаток до генів, що кодують систему МНС класу II (HLA DP, DQ та DR), регіон класу II містить гени, що кодують пептиди транспортних білків (TAP1 і TAP2), які допомагають транспортувати пептиди до ендоплазматичного ретикулуму. Чужорідні пептиди, об'єднані з молекулами класу II, зв'язуються з рецепторами на Т-хелперах (рис. 1, 2).

Алелі МНС відомі також як продуценти білків, ефективних проти специфічних патогенів. Наприклад, HLA-B53 захищає від малярії, а HLA-DRB1-1302 – від гепатиту В. Ці алелі продукують МНС-молекули, що мають здатність до високоафінного зв'язування інфекційних агентів. Двома основними характеристиками HLA-антигенів є поліморфізм генів і мінливість алелей в межах певного гена.

Високий поліморфізм генів класу II МНС також збільшує здатність і популяції, й індивідуума відповідати на різні патогени. Молекули як першого, так і другого класів потребують цитотоксичного чи хелперного Т-клітинного рецептора на специфічних клітинах [16, 18].

Не всі компоненти імунної системи обмежені МНС. Система комплементу, наприклад, не потребує прямої взаємодії з молекулами МНС. Активність натуральних клітин не залежить від МНС-презентації. Навпаки, клітини-кілери можуть руйнувати деякі інфіковані вірусами та пухлинні клітини, які втратили свої МНС-молекули, і тому на них не діє клітинна імунна відповідь.

Регіон **класу III системи МНС** містить близько 36 генів, локалізованих у сегменті 680 kb*, і не всі вони задіяні в імунній відповіді. Певна кількість із них найбільш відома як гени, що кодують компоненти комплементу C2, C4 та фактор B. Окрім цього, гени МНС класу III кодують:

- протоонкоген Notch-4;
- 21-гідроксилазу CYP 21B (бере участь у синтезі гліко- і мінералокортикостероїдів);
- рецептор для продуктів гліколізації RAGE;
- транскрипційний фактор CREB-RP (цАМФ-зв'язуючий);
- неклітинний матричний білок (тенасцин);
- серин-треонінову ядерну кіназу RPL [16].

Т-клітинні рецептори відрізняються на різних клітинах у межах одного організму, МНС-молекули — тільки на рівні організмів. МНС містить чимало генів, що відіграють важливу роль як в ініціації імунної відповіді, так і в її ефекторній стадії.

Класичні та некласичні HLA-антигени класу I

Молекули МНС класу I людини беруть участь у презентації антигенів Т-лімфоцитам. Їх можна поділити на класичні, що належать до класу Ia (HLA-A,-B,-C), та некласичні, які відносяться до класу Ib (HLA-E, -F, -G, а також MICA та MICB) (табл.). Експресія HLA-E та HLA -G відбувається на позазародкових тканинах і може бути вирішальною у визначенні імунологічних

Таблиця. Основні функції некласичних молекул МНС класу Ib [16]

Молекула	Функція
HLA-E	Преференційне зв'язування пептидів, що передаються HLA-A, -B, -C і -G. Передача сигналу, гальмуючого активність натуральних кілерів (NK-клітин)
HLA-E, -F, -H	Зв'язування з рецептором для трансферину, участь у метаболізмі заліза
CD1	Презентація ліпідних антигенів Т-лімфоцитам
MICA та MICB	Поява на клітинах епітелію, які пережили стрес (наприклад тепловий шок) і на пухлинних клітинах. Активація NK-клітин та деяких Т-лімфоцитів

* kb (kilobase) – одиниця виміру довжини молекули нуклеїнової кислоти і для ДНК дорівнює 1 тис. пар нуклеотидів.

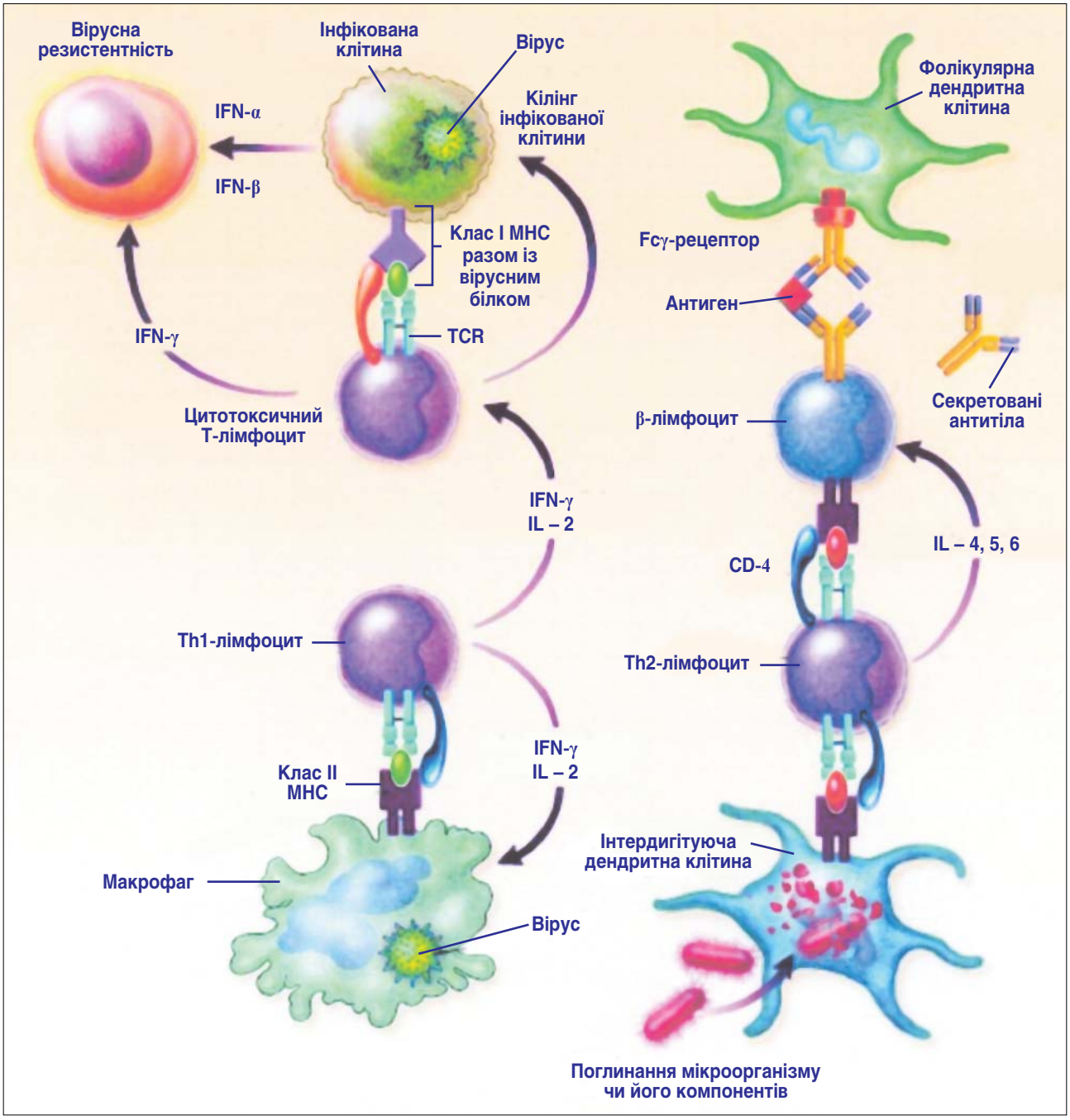


Рис. 2. Презентація антигену та ефекторні функції лімфоцитів [16].

стосунків між матір'ю та плодом. HLA-G може оберігати тканини плода від дії NK-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів, гальмуючи їхню активність.

Отже, на основі сказаного вище можемо сформулювати такі **основні функції HLA-системи:**

1. Зв'язування та презентація антигенів відповідній субпопуляції Т-лімфоцитів (цитотоксичним Т-лімфоцитам через молекули класу I та Т-хелперам через молекули класу II) і визначення типу імунної відповіді – клітинної або гуморальної.
2. Визначення HLA-комплекту особи, що відповідає за її імунологічну індивідуальність (це має вирішальне значення в трансплантології та репродуктології).
3. Ідентифікація окремих HLA-антигенів, пов'язаних зі зниженим або (частіше) з підвищеним ризиком розвитку певної хвороби.

Методи визначення HLA-антигенів:

1. Серологічне типування – реакція зв'язування специфічних антитіл з антигенами на поверхні клітин, найчастіше лімфоцитів.
2. Клітинне типування – стимуляція проліферації лімфоцитів у змішаній культурі, які не мають цих антигенів.
3. Генетичне типування – аналіз поліморфізму на рівні ДНК (методи гібридизації, ланцюгової полімеразної реакції з урахуванням специфічності послідовностей нуклеотидів, секвестрування ДНК) [16].

На основі визначення функцій HLA-системи та даних літератури щодо порушень репродуктивних процесів в організмі жінки можна сформулювати такі причинно-наслідкові зв'язки:

- HLA-антигени, асоційовані з реалізацією клітинної цитотоксичності (NK-клітини, цитотоксичні Т-лімфоцити), призводять до порушення імплантації, ендометріозу;
- HLA-антигени, асоційовані з реалізацією гуморальної імунної відповіді (Т-хелпери), зумовлюють предиспозицію до інфекцій статевої системи жінки.

Судячи з даних літератури, асоціація між HLA-антигенами та спонтанними викиднями може реалізовуватися наступним чином:

- наявність у генотипі жінки таких HLA-антигенів, що знаходяться в класі II MHC і визначають схильність до аутоімунних хвороб і дефектів репродукції;
- підвищений рівень гістосумісності між партнерами за HLA-антигенами, які знаходяться в класі I MHC (пізні гестози);
- дефекти будови та функцій KIR-рецепторів на NK-клітинах (спонтанні викидні).

HLA-антигени, асоційовані з реалізацією клітинної цитотоксичності (NK-клітини, цитотоксичні Т-лімфоцити)

Порушення імплантації

Сьогодні HLA-G перебуває у центрі уваги науковців, оскільки він задіяний в аутоімунній відповіді, що супроводжується інгібіцією цитотоксичних Т-лімфоцитів і функції NK-клітин. Відомо, що ген HLA-G-антигену, локалізуючись на короткому плечі 6-ї хромосоми і кодуючи дві форми білка, зв'язаний із клітинною мембраною та є розчинним. Розчинний білок sHLA-G наявний у сироватці маткової крові протягом вагітності, в плацентарній крові та амніотичній рідині. Упродовж вагітності спостерігаються зміни розчинних форм sHLA класу I – підвищення їхнього рівня в I і II триместрах гестації та зниження в III. У жінок із високим ризиком переривання вагітності (патологія каріотипу, гормональні порушення, анатомічні зміни в матці, інфекції та аутоімунні порушення) підвищені рівні розчинних форм sHLA класу I мали позитивну кореляцію з рівнем γ-IFN. Експресія sHLA-G-білків асоційована з HLA-G-алелями, які відповідають за секрецію високо- та низькорозчинних форм. Виявлено підвищення ризику ідіопатичних звичних викиднів після застосування методу IVF (*in vitro* fertilization) у жінок, які мали низьку концентрацію sHLA-G у периферичній крові порівняно з жінками з високою концентрацією цього розчинного антигену. Наявність HLA-G-гена асоційована з підвищеним ризиком відторгнення ембріона, якщо цей ген експресований і на ембріональній тканині [15, 33].

Ендометріоз

За останні роки з'ясована роль NK-клітин у ранньому розвитку ендометріозу. Вони здатні обмежувати імплантацію та ріст ретроградних менструальних ендометріальних клітин, тому їхній дефект може сприяти ініціації розвитку та прогресуванню ендометріозу. У працях низки авторів доведено, що активність процесу натурального кілінгу беззаперечно знижена у хворих на ендометріоз. Про функціональні дефекти периферичних NK-клітин (нездатність знищувати ендометріальні клітини-мішені) писали протягом 1991-1997 рр. В експериментах установлено, що експресія молекул MHC класу I на ендометріальних клітинах змінена, і це може пояснювати їхню резистентність до лізису NK-клітинами. Наявність останніх у периферичній крові та ендометрії та їхня активізація пов'язані зі спонтанними викиднями у жінок. Виявлена значна експресія HLA DR-антигенів в еутопічному та ектопічному ендометрії у пацієнток з ендометріозом [23, 24]. На зниження активності NK-клітин при ендометріозі впливають такі імунорегуляторні фактори:

- цитокіни, синтезовані Т-хелперами 2-го типу (Th2), – інтерлейкіни (IL) 4-го та 10-го типів;
- простагландин E_2;
- родина трансформуючого фактора росту (TGF-β);
- плацентарний білок (PP14);
- розчинні міжклітинні адгезивні молекули (ICAM-1);
- субодиниця P40 від IL-12 [34].

HLA-антигени, асоційовані з реалізацією гуморальної імунної відповіді (Т-хелпери)

Розвиток інфекції у більшості жінок пригнічується завдяки сильній клітинній ланці імунітету, у меншості ж – відмічається нездатність до адекватної протиінфекційної відповіді. Саме такі особи більш схильні до хронічних інфекційних захворювань. У 280 дорослих жінок з наявними антитілами до білків теплового шоку cHSP60 у два-три рази був підвищений ризик інфікування *Chlamydia trachomatis*.

Пацієнтки з клінічними симптомами запальних захворювань органів малого таза інфекційного генезу (хламідіоз, гонококовий цервіцит, ендометрит) мали підвищену експресію таких HLA-антигенів, як DQA*0301, DQA*0501, DQB*0402. Генетичний моніторинг осіб, інфікованих *C. trachomatis*, свідчить про відповідність імунних механізмів дії Th1 та Th2 першій стадії інфекції.

Патогенез захворювання обумовлений:

- рівнем секреції цитокінів слизовими епітеліальними клітинами;
- розпізнаванням та перехресною реактивністю CD4- та CD8-клітин з епітопами cHSP60 і гіперчутливістю до них;
- відмінностями у синтезі IL-10 та γ-IFN.

Генетична схильність до хламідійної інфекції виявляється:

- профілем синтезованих цитокінів;
- часом, необхідним для стимуляції Т-лімфоцитів, коли вже відбулася відповідь Th1 та Th2 [12, 22, 27].

Асоціація HLA-антигенів зі спонтанними викиднями (схильність до аутоімунних хвороб і дефекти репродукції)

Імунологічну толерантність до плода забезпечують такі імунологічні механізми, як: відсутність класичних молекул МНС класу I, наявність унікальних HLA-антигенів (особливо молекул МНС класу Ib HLA-G), неспецифічна супресія системної імунної відповіді, блокуючі антитіла, активізація місцевих імуносупресивних факторів і білків, регулюючих активацію системи комплементу. Молекули sHLA-G є обов'язковими на ембріональних клітинах, але невідомо, чи необхідні вони для прогресування вагітності. Генетичною базою спонтанних викиднів вважається інактивація Х-хромосоми та поліморфізм HLA-G-антигенів [13, 14, 32].

При звичному невиношуванні вагітності не спостерігаються зміни частоти наявності певних HLA-антигенів у дружини та чоловіка порівняно із загальною популяцією. Хоча в низці досліджень вказано, що гени, які розміщені в різних частинах класу II МНС (HLA-B, HLA-DR, HLA-DQ), пов'язані з різними аспектами репродукції, однак набір HLA-антигенів – не єдиний механізм, задіяний у виникненні дефектів репродукції. Сегмент МНС, що впливає на репродукцію, є набором генів, асоційованих з аутоімунними хворобами, і їх аналіз наводить на думку про зв'язок аутоімунних хвороб і дефектів репродукції. У жінок зі спонтанними викиднями було виявлено підвищення вмісту антигенів B44, DR5 та DQ в регіоні HLA-DR [15, 17, 31].

Серологічним типуванням установлено, що в жінок зі звичними викиднями є підвищеною частота наявності HLA-A9 та висока частота ідентичності за HLA-A локусом. На підставі цього було зроблено висновок, що несумісність за HLA-A, -B, -C-антигенами не є основним фактором в етіопатогенезі спонтанних викиднів; більше значення в цьому сенсі мають HLA-D (DR)-антигени. Доведено, що ускладнення вагітності були асоційовані з антигенами Aw19, B7, B17, Bw35 (сублокус B, так звані «сильні» трансплантаційні антигени). Також було встановлено зворотний зв'язок з антигеном HLA-B 27. Спроби з'ясувати вплив HLA-фенотипу матері на схильність до патологічного перебігу вагітності не дали змоги зробити певний висновок: суттєві відмінності в антигенному складі тканин у жінок з нормальною та патологічною вагітністю спостерігалися лише стосовно частоти визначення антигенів [3, 8, 9].

Підвищений рівень гістосумісності між партнерами за HLA-антигенами, що знаходяться в класі I МНС (розвиток пізніх гестозів)

Звичні викидні, обумовлені можливою різкою несумісністю або, навпаки, сумісністю за HLA-антигенами, за умов розвитку самого процесу несумісності повинні супроводжуватися в першу чергу вираженими клітинними імунними реакціями.

Виявлена підвищена частота спонтанних викиднів при несумісності подружжя за HLA-A9 та HLA-B5-антигенами. Самовільні викидні часто асоціюються з частковою сумісністю подружжя за HLA-антигенами. L. Komlos et al. (1977), M. Gerenger et al. (1979) першими виявили високий відсоток гомозиготності за HLA-антигенами I і II класів МНС у подружніх пар, де дружини мали численні самовільні аборти; HLA-D-сумісні подружжя часто були сумісними і за еритроцитарними АВО-антигенами. Однак думку щодо вирішальної ролі гомозиготності за HLA-антигенами при самовільних викиднях поділяють не всі дослідники (Persitz E. et al., 1983; Mowbray J., Underwood J., 1985). Загалом було сформульовано гіпотезу, що відносна HLA-сумісність при вагітності обумовлює відсутність анти-HLA-антитіл, необхідних для імунорегуляторних фізіологічних реакцій (Olding L. et al., 1982) [3, 8, 9].

Незважаючи на надійний матково-плацентарний бар'єр, лейкоцити можуть проникати через плаценту. На лейкоцитах представлений основний склад антигенів гістосумісності, і алосенсибілізація до них може не тільки призвести до лейкопенії плода, але і вплинути на розвиток усіх органів і тканин фетального комплексу. Значення несумісності за антигенами системи HLA в розвитку вагітності розцінюють по-різному. Існує думка, що імунологічний конфлікт, зумовлений несумісністю матері та плода за алоантигенами лейкоцитів, може бути причиною самовільних викиднів і передчасних пологів. Однак інші автори зазначали, що навіть при вираженій лейкоцитарній сенсибілізації матері може народитися дитина без будь-якої патології. Найчастіше антилейкоцитарні антитіла виявляються у вагітних з пізнім токсикозом.

У міру вивчення лейкоцитарної сенсибілізації все більше спеціалістів схиляються до думки, що це є природним процесом, характерним для кожної вагітності. Разом із тим можна припустити, що алоантитіла, досягнувши певного рівня, починають проявляти патологічні властивості (алоімунна форма агранулоцитозу у плода).

У ранніх наукових дослідженнях на цю тему самовільні викидні пов'язували з посиленою імунною відповіддю на батьківські трансплантаційні антигени. Пізніше, навпаки, накопичилося чимало даних стосовно зниження імунологічної реакції матері та пов'язаної з цим недостатності імуносупресивних механізмів. Очевидно, що розпізнавання гетерозиготного плода безпосередньо пов'язане з формуванням загального та місцевого супресорного імунітету при вагітності. Важливу роль у цьому відіграють антигени трофобласту TA1 та TA2, які визначають супресію імунної відповіді матері чи її зміни у відповідь на батьківські МНС-антигени плода [8, 9].

Ступінь гістосумісності між партнерами виявляють, порівнюючи їхні HLA-фенотипи. Найчастіше визначають фенотипи обох партнерів за антигенами HLA I-го класу – класичних антигенах локусів A та B. Ступінь гістосумісності характеризують індексом гістосумісності (ІГ), що виражається у відсотках. При одному ідентичному антигені системи HLA у партнерів ІГ становить 25%, при двох – 59%,

при трьох – 75% (більш високий ступінь гістосумісності встановити не вдалося через високий поліморфізм HLA-системи).

Наприклад, фенотип дружини – HLA-A1, HLA-A25, HLA-B8, HLA-B17, HLA-CW1, а фенотип чоловіка – HLA-A2, HLA-A25, HLA-B5, HLA-B17, HLA-CW2. Як бачимо, у цієї подружньої пари є два ідентичні антигени – HLA-A25 та HLA-B17, тобто ІГ становить 50% (в даному випадку HLA-антигени сублокусу С не враховуються). У фертильних пар сумісність за двома антигенами HLA спостерігається значно рідше (45%) у порівнянні з неплідними парами (55%). При цьому у фертильних пар відсутні подібні, перехресно реагуючі антигени (у неплідних часто визначаються «перехрести»). Подібність антигенів системи HLA полягає в аналогічній послідовності амінокислотних залишків у ділянках важких ланцюгів. За цим принципом такі антигени об'єднані в групи, які мають назву «крос-реагуючі групи антигенів». Відомі такі групи: за локусом HLA-A – A3-A11; A2-A28; A23-A24; A30-A31; A10-A34; A25-A26; за локусом HLA-B – B5-B35; B7-B27-B22; B40-B41; B8-B14; B13-B40; B38-B39; B12-B21. Доведено, що антигени із сильними перехресними реакціями підвищують ІГ на 20%. Таким чином, на противагу алотрансплантації органів, успішна репродукція можлива лише при достатніх генетичних відмінностях між партнерами за антигенами гістосумісності HLA. За подібності HLA-фенотипів батька та матері не відбувається формування обов'язкової ізосенсибілізації вагітної до HLA-антигенів чоловіка, тому не індукується продукція гуморальних і клітинних супресорних факторів, необхідних для виношування плода [5].

Дефекти будови та функцій KIR- і KAR-рецепторів на NK-клітинах (спонтанні викидні)

У тканинах трофобласту (особливо зовнішнього синцитіотрофобласту) не експресуються білки, типові для презентації антигену, тобто класичні молекули MHC класів I і II. На неворсинчатому трофобласті експресуються молекули MHC класу I, HLA-G з обмеженим поліморфізмом (через це обмежена презентація антигену). Молекули HLA-G ймовірно блокують діяльність NK-клітин (останні не діють на клітини, що мають на своїй поверхні молекули MHC класу I). HLA-G може бути лігандом, модулюючим цитотоксичну дію NK-клітин. Існує також комплекс захисних від системи комплементу білків.

Моноцитарний хемотоксичний білок прискорює інактивацію компонента C3b, у той час як фактор DAF запобігає формуванню конвертаз C3 і пришвидшує їхній розпад, CD59 гальмує утворення комплексу, що активує мембрану, і його вбудовування в клітинну мембрану.

На клітинах трофобласту немає класичних молекул MHC класів I і II, за винятком HLA-C. На цих клітинах наявні некласичні молекули MHC класу I – HLA-G та HLA-E. HLA-C належать до найменш імуногенних молекул MHC. Молекули HLA-C є єдиними поліморфними молекулами MHC у клітинах трофобласту. Також вони є найважливішими лігандами рецепторів KIR, що належать до рецепторів, активуючих (KIR 2DS) або гальмуючих (KIR 2DL) кілінг NK-клітин.

Гени, що кодують KIR, у людини є поліморфними і проявляються у двох гаплотипах: A та B. У гаплотипі B знаходиться більше активуючих рецепторів. У процесі вагітності матковий фенотип KIR може бути AA, AB чи BB. Так само молекули HLA-C містяться в двох головних групах – HLA-C1 та HLA-C2. HLA-C2 сильніше активують рецептори, що гальмують кілінг. Відмічено, що стани, які передують еклампсії, частіше розвиваються у жінок із фенотипом AA молекул KIR, особливо тоді, коли плід має молекули HLA-C2. Неочікуваним та парадоксальним виявилося те, що патологія вагітності частіше виникає в ситуації, коли сильніше гальмується активність маткових NK-клітин (uNK). Іншими словами, ці спостереження свідчать, що активація, а не гальмування активності uNK, необхідна для фізіологічного перебігу вагітності [16].

Найсучасніші дослідження в цьому напрямку доводять наявність гена KIR 2DS5 та антигенів HLA- C1 і HLA-C2 у жінок зі спонтанними викиднями [6].

Діагностика та лікування пізніх гестозів у практиці акушера-гінеколога

Провідним патогенетичним механізмом розвитку гестозів вважають функціональну недостатність ЦНС в поєднанні з порушеннями імунологічної толерантності, що виникає в системі мати-плід.

У практичній роботі акушерів-гінекологів гестози вагітних зазвичай поділяють на ранні та пізні. Умовною межею між ними є строк вагітності 20 тиж. Етіологія та патогенез раннього гестозу вивчені недостатньо, в основному розглядається зв'язок з нейровегетативним та імуно-ендокринним забезпеченням розвитку вагітності. Маніфестним проявом раннього гестозу вагітних є блювання. За тяжкістю перебігу його поділяють на три ступені в залежності від глибини порушень обмінних процесів. Тяжкі форми раннього гестозу можуть супроводжуватися посиленим гемолізом еритроцитів, а це призводить до розвитку надпечінкової жовтяниці. Гестози часто супроводжуються ознаками помірної анемії, особливо якщо у хворих є такий додатковий імунологічний фактор, як антиеритроцитарні антитіла. За наявності комплексної сенсибілізації організму жінки утворюються також антилейкоцитарні та антитромбоцитарні антитіла. Оскільки на незрілих еритроцитах відбувається експресія HLA-антигенів, виробляються також антитіла і проти них. Вони безпосередньо посилюють гемоліз еритроцитів плода, можуть призводити до лізису гемопоетичних клітин еритроїдного ряду. Анти-HLA-антитіла спричиняють розвиток жовтухи плода і новонародженого в результаті цитотоксичного пошкодження печінки. Внаслідок цього в організмі плода підвищується

концентрація жовчних пігментів. Усі ці види антитіл відіграють значну роль у патогенезі захворювань імуноконфліктної природи.

Ранні гестози необхідно диференціювати від захворювань, що можуть супроводжуватися блюванням (загострення хронічного гастриту, харчові токсикоінфекції, жовчнокам'яна хвороба, панкреатит тощо).

Лікування ранніх гестозів є комплексним і передбачає: нормалізацію порушених співвідношень між процесами збудження та гальмування в ЦНС; боротьбу з гіповолемією і порушенням реологічних властивостей крові, ацидозом, інтоксикацією, обезводненням організму; корекцію порушень водно-електролітного обміну, дефіциту вітамінів та електролітів; покращання маткового кровообігу. Клінічні імунологи пропонують також імуносорбцію плазми крові в поєднанні з лейкоцитоферезом або підсадку шкірного лоскута чоловіка [1, 2, 4, 9].

Пізній гестоз із нирково-печінковим синдромом – це симптомокомплекс, що виникає у другій половині вагітності як прояв часткової або повної втрати плодово-материнської толерантності і розвитку імунологічних реакцій, подібних до кризи відторгнення. Тяжкі форми пізнього гестозу – це прееклампсія та еклампсія, а найважчим його ускладненням є синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром). Гестоз клінічно проявляється нефропатією (набряки, артеріальна гіпертензія, протеїнурія) з помірною або незначною жовтяницею. Пізній гестоз виникає після 24-го тижня вагітності. Клінічна картина хвороби визначається ураженням нирок, при тяжкому перебігу розвивається жовтяниця. Головні прояви хвороби – набряки, артеріальна гіпертензія, протеїнурія, зменшення діурезу. У крові знижується вміст білка, виникає диспротеїнемія, підвищується концентрація холестерину, цукру, ліпопротеїнів.

Етіопатогенез пізніх гестозів характеризується таким чином.

1. При пізньому гестозі відсутні зміни у розподілі HLA-A- та HLA-B-антигенів і кореляції наявності окремих антигенів з клінічними проявами. Однак підтверджено, що підвищена сумісність чоловіка та жінки за HLA-A- та HLA-B-сублокусами корелює з пізніми токсикозами. За відсутності підвищеної сумісності пізні гестози найчастіше асоціюються з несумісністю за HLA-B-сублокусом.
2. Порушення атромбогенності ендотелію:
   - наявність циркулюючих антифосфоліпідних антитіл (здійснюють пряме та опосередковане пошкодження ендотелію);
   - підвищення рівня імунних комплексів у крові вагітної;
   - ішемія плаценти внаслідок недостатньої інвазії спіральних артерій;
   - зниження активності NO-синтетази при пізньому гестозі.
3. Розвиток синдрому системної запальної відповіді. Механізм розвитку прееклампсії як тяжкої форми гестозу ідентичний синдрому системної запальної відповіді. Антигени алоантигену (плода) взаємодіють через транспортні білки з рецепторами на імунокомпетентних клітинах (макрофагах, ендотеліоцитах і тромбоцитах) та активізують їх. У результаті цього синтезуються прозапальні цитокіни IL-1 і туморнекротичний фактор α. Вони стимулюють синтез інших цитокінів, що порушують біорегуляцію ферментних систем. Підвищується судинна проникність, відбувається вазодилатація чи ангіоспазм, пошкодження ендотелію та гіперкоагуляційний стан з переходом у ДВЗ-синдром. ДВЗ-синдром лежить в основі ішемії плаценти, обумовлює розвиток плацентарної недостатності та гіпоксії тканин, що призводить до розвитку поліорганної недостатності – найпоширенішої причини смерті при тяжких гестозах.

Пізній гестоз із жовтяницею слід диференціювати від гострих вірусних гепатитів. Нефропатія при пізньому гестозі відрізняється від уражень нирок іншої природи тим, що виникає в другій половині вагітності. Для неї характерна відсутність хвороб нирок, які передують вагітності. Лабораторне імунологічне обстеження показує зменшення імуносупресивної активності та підвищення активації імунної відповіді.

Лікування пізніх гестозів включає патогенетичну терапію, що передбачає проведення імунокорекції за допомогою імуносупресивних факторів, отриманих з крові жінок (наприклад полібіолін із ретроплацентарної крові). Одночасно слід проводити ентеросорбцію активованим вугіллям або гемосорбентом СКН-2М. При тяжких формах пізнього гестозу пасивну імунокорекцію доповнюють плазмаферезом [1, 2, 4, 7, 9].

Для лікування самовільних викиднів на фоні гомозиготності за HLA-антигенами застосовують метод трансплантації шкіри від чоловіка або неродинного донора, а також проводять підшкірне введення аутологічних та алогенних лімфоцитів (перед транс-плантацією шкіри). Трансплантат чоловіка у вагітних грає роль додаткового антигенного стимулу, що посилює розпізнавання організмом матері батьківських антигенів плода і вторинно сприяє активації протективних механізмів вагітності. Самовільні викидні мають різний імунологічний генез. В одних випадках виявляли гомозиготність HLA та відсутність цитотоксичних антитіл у вагітних, в інших – відсутність спільних HLA-антигенів у чоловіка і жінки, але спостерігали появу при вагітності виражених цитотоксичних реакцій на батьківські антигени. Для терапії в першому випадку використовують лімфоцити чоловіка, в другому – антикоагулянти типу гепарину [2, 3, 8, 9].

У лікуванні непліддя застосовують лімфоцитарну імунотерапію (ЛІТ). Її проводять для запобігання

D-резус-гемолітичної хвороби, а також як вакцину для зменшення вразливості до ВІЛ 1-го типу. ЛІТ використовується у програмах екстракорпорального запліднення в жінок із порушенням імплантації. Розроблено різні варіанти ЛІТ – лімфоцити отримують із донорської крові або крові чоловіка і вводять внутрішньовенно, підшкірно чи інтрадермально. Застосовувати ЛІТ почали у 1985 р. за методом A.E. Beer та співавт. [10]. Ретроспективні дослідження показали, що кількість народжень зросла на чверть у подружніх пар, яких лікували від пошкоджень імплантації в програмі екстракорпорального запліднення [19, 21]. Місцеві та системні реакції після інтрадермальної ЛІТ можна порівнювати з такими після інтрадермальної вакцинації проти інфекційних хвороб. При цьому відсутня тенденція до аутоімунних хвороб або реакції організму хазяїна проти трансплантата [20].

ЛІТ проводили пацієнткам зі звичними викиднями в I триместрі та з попередньо неефективним екстракорпоральним заплідненням. За два-три тижні перед лікуванням партнери були обстежені на наявність поверхневого антигену гепатиту В, антитіл до вірусу гепатиту С, ВІЛ 1-го та 2-го типів, наявність антитіл до цитомегаловірусу класів IgG та IgM. Для лікування лімфоцити виділяли з 50 мл крові партнера (інші клітини – еритроцити, тромбоцити, гранулоцити та моноцити – відділяли перед введенням) та суспендували в 1 мл фізіологічного розчину не заморожуючи.

Перед ЛІТ і через 4 тиж після її проведення у жінок визначали сироваткові антитіла проти лімфоцитів партнера мікролімфоцитотоксичним методом [28]. Досліджували також сироватковий загальний білок та рівень IgA; в однієї з пацієнток визначали партнер-специфічні антитіла до людського тромбоцитарного антигену (на 4-му тижні та 8-му місяці після ЛІТ). У результаті цього в одному випадку спостерігалася посттрансфузійна пурпура. Із проведених 3246 циклів тільки у 7 пацієнток виявлено інфекції: у 5 жінок на першому місяці діагностовано лабіальний герпес, у 2 – інфекційний мононуклеоз (3,5 та 4 міс після ЛІТ). Повідомлення щодо інфікування плода відсутні [19].

Імунотерапія лімфоцитами призводить до формування алоантитіл проти HLA партнера чи донора. Якість визначення антитіл через 4 тиж після імунізації залежить від застосованого лабораторного методу дослідження. У дослідженнях 2001 р. використали комплемент-залежний мікроцитотоксичний метод – стандартний тест у трансплантаційній медицині [17]. Результат був позитивним після першої ЛІТ у 15-30% пацієнтів, а після другої – у 50-70% [19]. Мікролімфоцитотоксичним тестом, який є більш чутливим при виділенні Т- і В-лімфоцитів, виявляються переважно HLA-антитіла. Після другої ЛІТ майже у 50% жінок було виявлено антитіла. У разі застосування більш чутливого методу виявлена кількість HLA-антитіл могла би бути більшою [25].

Отже, ЛІТ – це ефективний спосіб індукції анти-HLA-антитіл. Оскільки наявність донор-специфічних HLA-антитіл є протипоказанням, наприклад для пересадки серця або нирки, попередньо утворені анти-HLA-антитіла є перешкодою для планування трансплантації пацієнткам, пролікованим раніше методом ЛІТ [19]. HLA-пресенсибілізація реципієнта може обмежити підбір донора солідного органу. Крім того, попередня вагітність є головною причиною HLA-алоімунізації. Тому в очікувальному списку Eurotransplant жінок надміру.

У детальних дослідженнях 1991 р. було доведено, що з 306 пацієнток у 12 (4%) виявили анти-HLA-антитіла у I триместрі вагітності, а на пізніших строках – у 86 (28%). Вперше вагітними були 12% жінок [30]. У 50% пацієнток, які неодноразово вагітніли, виявляли анти-HLA-антитіла. Концентрація антитіл після гестації дещо знижувалася, проте утримувалася на підвищеному рівні протягом років [26].

Згідно з деякими дослідженнями, тільки у однієї з 52 жінок спостерігались анафілактичні реакції після інфузії лейкоцитів. При цьому суспензія клітин була виготовлена з двох одиниць крові, взятої від донора. Вона містила еритроцити, хоча допустимим є їхній вміст у лімфоцитарній суспензії, еквівалентний 0,3 мкл на одиницю крові [11, 19]. Посттрансфузійні реакції (гарячка) спостерігалися у 6 з 1149 пацієнток [29].

Окрім HLA, ЛІТ потенційно індукує алоантитіла також проти інших батьківських антигенів. Тобто існує ймовірний ризик алоімунної хвороби плода чи новонародженого. Проте не виявлено жодного випадку гемолітичної хвороби плода чи новонародженого у поєднанні з алоімунною тромбоцитопенією. Про поодинокі випадки неонатальної алоімунної нейтропенії ми повідомляли в 1992 р. ЛІТ створює хоч і слабкий, але ризик для пацієнтки і плода. Вагітні, у яких дитина народилася з гемолітичною хворобою, були попередньо сенсибілізовані до батьківських еритроцитарних антигенів.

Висновки

Наведені дані переконливо свідчать про важливий вплив HLA-антигенів на реалізацію репродуктивної функції жінки.

Зростає необхідність упровадження сучасних лабораторних методів HLA-типування та введення їх до алгоритму обстеження неплідних пар.

Дедалі актуальнішою стає потреба вітчизняних репродуктологів у поглибленні та систематизації знань з цієї проблематики для пошуку нових методів спеціалізованої допомоги.

Список літератури знаходиться в редакції

Шановне панство!

Маємо честь повідомити, що 14-16 травня 2010 р. в м. Саки АР Крим буде проведено 3-й науково-практичний симпозіум – Українська міжнародна школа **«Перинатальна медицина та безпечне материнство».**

Організатори заходу: *Міністерство охорони здоров'я України, Міністерство охорони здоров'я АР Крим, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Українське товариство перинатальної медицини.*

Планується участь представників національних товариств перинатальної медицини, акушерства та гінекології, медицини плода з інших країн, зокрема з Великої Британії, Німеччини, Турції, Ізраїлю, США, Росії.

Засідання буде проведено в два етапи:

14 та 15 травня – виступи запрошених лекторів та вітчизняних експертів стосовно загальних питань перинатальної медицини та безпечного материнства, реалій та перспектив розвитку медицини плода в Україні, шляхів і механізмів приведення її до рівня існуючих Європейських стандартів.

15 та 16 травня – майстер-класи за секціями:

- **Фетальна медицина в Україні**
- **Пренатальна діагностика стану плода**
- **Сучасні підходи до надання медичної допомоги в неонатальному періоді**
- **Сучасні аспекти перинатальної психології**

Матеріали симпозіуму (наукові статті, клінічні спостереження, огляди літератури з висвітлених питань, тези доповідей) будуть опубліковані у збірці наукових праць НМАПО ім. П.Л. Шупика, що входить до переліку фахових видань, затверджених ВАК України.

Запрошуються акушери-гінекологи, фахівці в галузі репродуктивної медицини та медицини плода (як науковці, так і практичні лікарі), викладачі профільних кафедр, організатори охорони здоров'я, а також парамедики, чия діяльність пов'язана з охороною здоров'я вагітної та новонародженого.

Перинатальна охорона плода – крок до здорового майбутнього нашої країни!

Президент УТПМ – професор Ю.П. Вдовиченко
Голова оргкомітету – професор І.С. Глазков

Із пропозиціями щодо співпраці та за додатковою інформацією звертайтесь за такими адресами:
simfikrd2@maik.ru; glazkov@crimea.com; 9999da@gmail.com
або за тел.: (0652) 44 04 62 (тел/факс),
(067) 401 15 12, (050) 324 03 30, (050) 900 39 99

Інформаційний спонсор – журнал **Медицинские аспекты здоровья женщины**

Шановні колеги!

Запрошуємо вас до участі в роботі **І конгресу Асоціації ендокринологів України**, що відбудеться 21-23 квітня 2010 р. у м. Києві.

На конгресі будуть розглянуті такі проблеми: епідеміологія, патогенез; клініка, діагностика, профілактика і лікування цукрового діабету та його ускладнень.

Місце проведення – Палац мистецтв «Український дім» (вул. Хрещатик, 2).
Урочисте відкриття конгресу відбудеться 21 квітня 2010 р. о 15.00.

Конгрес внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій 2010 р.

Додаткову інформацію можна отримати за тел.:
(044) 430 36 94 – приймальна директора;
(044) 431 02 61 – секретаріат конгресу, А.Д. Чернобров;
факс: (044) 430 36 94, 428 19 96.
e-mail: iem_admi@bigmir.net

Оргкомітет

Генеральний інформаційний спонсор – журнал **Медицинские аспекты здоровья женщины**

Шановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у роботі **науково-практичної конференції сексологів та андрологів України**, яка відбудеться 24-25 травня 2010 р. в м. Києві.

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій 2010 р., затвердженого МОЗ та АМН України.

Заявки щодо включення доповіді до програми приймаються до 01.03.2010 р., а публікації наукових матеріалів – до 01.04.2010 р. за e-mail:
sexology@sexology.kiev.ua

Докладніше про конференцію можна дізнатися на сайті: **www.sexology.kiev.ua**

Інформаційний спонсор – журнал **Медицинские аспекты здоровья женщины**

Токсоплазмова інфекція у вагітних: діагностика та лікування

Л.М. Вовк, к.м.н., доцент кафедри інфекційних хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Актуальність проблеми

Серед причин, що можуть негативно впливати на процес запліднення, розвиток і перебіг вагітності, виникнення акушерської та вродженої патології, чільне місце посідають інфекційні агенти [3, 4, 31]. У структурі цих інфекцій значну роль відіграють представники TORCH-комплексу. На особливу увагу заслуговує токсоплазмоз як один із незаперечних чинників виникнення серйозної перинатальної патології, у т.ч. і вродженої (вроджений токсоплазмоз [ВТ]) [9, 11, 12]. Широке впровадження в практику охорони здоров'я нових методів діагностики (таких як імуноферментний аналіз [ІФА], полімеразна ланцюгова реакція [ПЛР]) та їхня доступність підняли серед лікарів різних спеціальностей нову хвилю обговорення дискусійних питань діагностики та лікування токсоплазмозу, ведення вагітних із цією патологією. Неоднозначне, хибне трактування результатів проведеного лабораторного дослідження (частіше не комплексного!) нерідко призводить до необґрунтованих рекомендацій щодо переривання вагітності, призначення неадекватного лікування із застосуванням препаратів, які можуть завдати шкоди як майбутній матері, так і дитині. У деяких випадках спостерігається неаргументоване зволікання з призначенням терапії, не проводиться обґрунтований динамічний моніторинг специфічного імунного стану жінки та новонародженого. Лікарі профільних спеціальностей (акушери-гінекологи, інфекціоністи, педіатри) зазвичай обізнані з клінічним симптомокомплексом, характерним для ВТ. Однак віддалені його прояви з ураженням органу зору, центральної нервової системи, внутрішніх органів, що можуть виникати через декілька місяців (а то й років), як правило, не пов'язують із ВТ. Усі ці аспекти залишаються надзвичайно актуальними через відсутність системи комплексного обстеження жінок, які планують вагітність, а також вагітних.

Інфікованість

Токсоплазмоз – одна з найбільш поширених та вивчених протозойних інвазій. За різними літературними даними, інфікованість дорослого населення земної кулі токсоплазмозом становить від 30 до 80% і залежить від кліматичних, соціальних і релігійних особливостей, пріоритетів національної кухні, рівня санітарної культури. У той же час показники інфікованості залежать від якості медичного обслуговування в конкретному регіоні та від доступності скринінгових досліджень [3, 17, 21]. Найвищі рівні інфікованості населення токсоплазмами зафіксовані в країнах Азії, Центральної та Латинської Америки, Східної Європи, Франції; найнижчі – в країнах Скандинавії, Великої Британії, Північної Америки [20, 21]. Спостерігається прямий пропорційний зв'язок між інфікованістю та віком – найвищий відсоток інфікованих становлять особи старше 20 років. За даними літературних джерел, більш високий рівень інфікованості частіше виявляється серед жінок, а за даними деяких авторів – серед вагітних. Інші дослідники вказують на відсутність достовірної статистичної різниці за статевою ознакою [3, 21]. Однією з причин таких розбіжностей, на нашу думку, є різні методологічні підходи до оцінки цього показника та ще той факт, що жінки частіше проходять тестування на токсоплазмоз.

Необхідність контролю за токсоплазмовою інфекцією

У науковій літературі розповсюджена думка [26], що ця вроджена інфекція (ВТ) є попередженою і виліковною, якщо своєчасно розпочати лікування. Для цього слід вчасно її діагностувати, і тому скринінг вагітної на токсоплазмоз має бути таким же обов'язковим, як на певні генетичні хвороби. Проте комплексне обстеження на токсоплазмоз жінок дітородного віку, що дає змогу своєчасно діагностувати хворобу та розпочати лікування, у більшості країн не запроваджено. В економічно розвинених країнах світу останніми десятиріччями минулого століття проводилися широкомасштабні дослідження з вивчення інфікованості токсоплазмами населення, вагітних, визначення ризику трансплацентарної передачі токсоплазмозу та розвитку ВТ [17, 19]. На жаль, на основі отриманих результатів не було досягнуто консенсусу щодо скринінгу та моніторингу вагітних і жінок, які планують вагітність, з метою попередження ВТ. Зважаючи на низький ризик вертикальної передачі цієї інфекції та високу вартість обстеження всіх вагітних, у США та в більшості європейських країн таке обстеження хоча і рекомендується, однак є добровільним і не входить до стандартного страхового медичного пакета [21, 25, 30].

Лише в деяких країнах розроблено національні програми такого скринінгу осіб дітородного віку [10]. Фахівці ВООЗ, ґрунтуючись на результатах досліджень, не вважають обов'язковим проведення скринінгу на токсоплазмоз вагітних із таких причин [10]:

- невідомо, якою мірою звичайний скринінг вагітних на токсоплазмоз сприяє зниженню розповсюдженості ВТ;
- не з'ясовано, чи впливає проведення антенатального лікування жінок, вірогідно заражених токсоплазмами, на зниження частоти вертикальної передачі інфекції;
- обстеження на токсоплазмоз пов'язані зі значними витратами, і немає переконливих доказів того, що скринінг і лікування впливають на клінічний стан плода.

Підхід до цієї проблеми наочно демонструють результати анкетного опитування Центрів контролю та профілактики захворювань (CDC) у 35 країнах Європи 2008 року. Анкетування показало, що в 16 країнах проводиться звичайне спостереження за токсоплазмозом (обстеження вагітних за показаннями); в 12 – контроль ВТ за показаннями. Національний контроль ВТ проводиться лише в Данії, Франції та Німеччині, а регіональний – в Італії [29, 17]. У рекомендаціях Американської асоціації акушерів-гінекологів токсоплазмоз не входить до переліку інфекційних хвороб, на які необхідно обстежувати вагітних [30]. В Україні згідно з Клінічним протоколом з акушерської допомоги, затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2007 р. № 906, скринінг вагітних на токсоплазмоз не проводять, обстеження виконують за наявністю клінічних ознак, лікування не призначають [5]. Проте, посилаючись на існуючі методичні рекомендації та інструкції, в жіночих консультаціях обстеження на токсоплазмоз вагітних проводять, але, як правило, несвоєчасно, безсистемно та частково [1, 13, 14, 25].

Ризик вертикальної передачі токсоплазмозу та розвитку ВТ

Зараження плода токсоплазмами можливе при гострій первинній інфекції та, як вважають деякі дослідники, при реактивації хронічної латентної інфекції у вагітної [1, 2, 6]. Ризик вертикальної передачі збудника при первинному інфікуванні становить від 25 до 75% і зі збільшенням строку гестації підвищується, а ризик розвитку уражень плода (4-33%), навпаки, знижується [9, 11, 12]. Віддалені прояви ВТ зустрічаються частіше, якщо матір інфікується на пізніх строках вагітності [23, 33]. Саме тому питання щодо наявності або відсутності ВТ слід вирішувати не відразу після народження, а протягом певного періоду (не менше 2 років) спостереження за дитиною, особливо якщо у матері в період вагітності була зареєстрована сероконверсія (поява антитіл до токсоплазм у неімунних вагітних) [4, 18, 23, 28]. Деякі вчені вважають, що у серонегативних жінок дослідження для визначення антитіл IgM до токсоплазм потрібно проводити не лише в періоді гестації, а й через 1 міс після пологів, з метою уточнення рівня ризику розвитку ВТ у новонародженого [27].

Вплив гормональної перебудови організму вагітної на можливість інфікування

Вагітність – імуносупресія чи імунний дисбаланс? На особливу увагу заслуговує розповсюджена в літературі концепція фізіологічної імуносупресії при вагітності, яка може спотворювати як очікувану імунологічну відповідь на гостру інфекцію, так і провокувати реактивацію латентного токсоплазмозу. Більшість авторів визначають таку імуносупресію як фізіологічну (імунний дисбаланс), що значною мірою залежить від гормональної перебудови організму вагітної в певні періоди гестації [9, 16]. Як вважають К. Фризе та співавт., вагітність характеризується двома основними феноменами: вона є природною, успішною (хоч і обмеженою у часі) трансплантацією; одночасно слугує прикладом інвазивного росту пухлини, потенціал якої точно детермінований [16]. Сутністю цього формулювання є так званий «імунологічний парадокс вагітності», основу якого становлять складні взаємовідносини між організмом матері, плацентою та плодом. Головна роль у цьому складному механізмі відводиться гормональній та імунній перебудовам в організмі матері, спрямованим на збереження вагітності до визначеного природою строку.

У I триместрі вагітності природним імунітетом забезпечується захист організму матері лише від деяких бактеріальних інфекцій та знижується ризик реактивації хронічних персистуючих інфекцій, у тому числі токсоплазмової. Однак низький рівень концентрації фолікулярних гормонів у I триместрі вагітності сприяє пригніченню специфічної ланки імунної відповіді матері, яка компенсується активацією системи неспецифічного імунітету. Виникає нова унікальна рівновага між специфічним і неспецифічним імунітетом матері, при якому центральною клітиною імунної адаптації матері стає не лімфоцит, а моноцит. Наслідком таких перебудов в організмі жінки є низька вірогідність внутрішньоутробного інфікування плода, натомість підвищується ризик переривання вагітності [8].

Збільшення продукції прогестерону та кортизолу в II та III триместрах сприяють посиленню фізіологічної імуносупресії задля збереження вагітності, проте такі зміни підвищують вірогідність передачі інфекції до плода [8, 19, 27].

Таким чином, кожний період вагітності характеризується певним каскадом гормональних та імунологічних реакцій, які значною мірою впливають на активність імунітету (в тому числі і специфічного). Тому особливості імунологічної відповіді вагітних необхідно враховувати при встановленні діагнозу «токсоплазмоз» із метою уточнення його фази та гостроти процесу. Зважаючи на гострофазність IgM, необхідно враховувати динаміку їхніх титрів під час гестації для встановлення факту сероконверсії. Титри ж IgG можуть значно змінюватися на різних строках вагітності (в різні «гормональні» періоди) навіть при латентному перебігу інфекційного процесу. Саме тому порівнювати їх і робити діагностичні висновки лише на підставі цих даних недоцільно.

Лабораторна діагностика токсоплазмозу у вагітних

Основними методами діагностики токсоплазмозу на сьогодні є імунологічні. Серед них чільне місце посідає метод ІФА, за допомогою якого визначають якісно і кількісно IgG, IgM, IgA та авідність. Найбільш доцільне обстеження на токсоплазмоз – на стадії планування вагітності з метою вирішення питань щодо інфікованості та необхідності лікування. Ґрунтуючись на рекомендаціях ВООЗ, матеріалах CDC, працях науковців, ми розробили алгоритм діагностики токсоплазмозу у вагітних, що представлений у таблиці 1 [1, 15, 25, 30].

Можливість появи хибних як позитивних, так і негативних результатів існує завжди і ґрунтується на похибці самої методики виконання реакцій. За даними CDC, чутливість тесту визначення антитіл IgM становить 93,3-100%, специфічність – 77,5-99,1% [25]. Окрім того, на результат дослідження антитіл IgM можуть впливати наявність ревматоїдного фактора, кріоглобулінів, гіперглобулінемії у жінки та людський чинник (методологічні помилки при проведенні дослідження) [24, 25]. Саме тому наголошується на необхідності повторного серологічного дослідження (особливо в сумнівних випадках, бажано в двох сертифікованих лабораторіях) [24] та визначення вказаних біохімічних показників. У сумнівних випадках проведенню диференційної діагностики між гострою та латентною фазами токсоплазмозу допомагає визначення авідності IgG. Низькоавідні IgG свідчать на користь гострої інфекції, середньоавідні – стадії реконвалесценції, високоавідні – стадії паст-інфекції [2, 15, 22].

Більшість дослідників вважають, що реактивація латентного токсоплазмозу та поява IgM можливі лише у ВІЛ-інфікованих хворих або в осіб із вираженим імунодефіцитом іншого ґенезу [21, 24, 33]. Однак цю думку поділяють не всі науковці і припускають появу IgM при реактивації латентного токсоплазмозу в інших пацієнток, у т.ч. у вагітних. У таких випадках рівень високоавідних IgG значно перевищує рівень IgM. І це співвідношення залишається сталим під час динамічного обстеження [18, 22, 29, 32].

Отже, виявлення антитіл до токсоплазм здебільшого пояснює лише факт зараження. Наявність та кількість IgG не відображують гостроти процесу і не можуть слугувати підставою для призначення лікування. З метою встановлення причинно-наслідкового зв'язку між хворобою, що раптово розвинулась, і токсоплазмозом, необхідно здійснювати специфічне динамічне обстеження в якомога найбільш ранні строки від початку захворювання, враховуючи скороминучість змін серологічних показників [2, 6]. У серопозитивних за IgG до токсоплазм жінок із первинним або вторинним безпліддям, звичайними викиднями та іншою патологією вагітності слід насамперед виключити інші (гормональні, запальні тощо) причини, що призвели до їхнього виникнення [9, 11, 12, 14, 28].

Застосування таких методів, як паразитологічний («золотий стандарт»), ПЛР, реакції імунофлюоресценції, не вирішує проблеми діагностики токсоплазмозу у вагітних. Для цих методів характерні суттєві обмеження та труднощі. У першу чергу це стосується забору матеріалу (дослідження крові матері та плода, навколоплідних вод, плаценти, ліквору, гомогенатів тканин), техніки виконання (використання культур тканин, курячих ембріонів, лабораторних тварин, дорогого обладнання). Крім того, недоведеною є інтерпретація отриманих результатів (негативний результат дослідження не гарантує відсутності інфікування, позитивний результат не завжди підтверджує гостру фазу хвороби). Саме тому використання цих методів можливе, але оцінка результатів повинна проводитися комплексно, обов'язково з урахуванням показників серологічних досліджень.

Таблиця 1. Оцінка результатів серологічного дослідження на токсоплазмоз та подальша тактика ведення вагітних

IgM	IgG	Коментар	Тактика
-	-	Жінка не інфікована *Toxoplasma gondii*. Група ризику	Визначення IgM, IgG щомісячно до пологів та через 1 міс після пологів
+	-	Гостра токсоплазмова інфекція, з вірогідністю інфікування не більше 4 тиж. Хибнопозитивний результат?	Визначення IgA. Контроль IgM, IgG через 2-3 тиж. При підтвердженні гострого процесу – проведення амніоцентезу, кордоцентезу та сонографії плода. Розглянути питання щодо лікування*. Якщо обстеження проводилося в І триместрі – розглянути питання про переривання вагітності
+	+	Інфікування не більше ніж 12 міс тому, підозра на сероконверсію або хибнопозитивний результат IgM. Реактивація латентної інфекції?	Повторне дослідження IgM, IgG, визначення IgA та авідності IgG. За неможливості виключення сероконверсії під час вагітності – проведення амніоцентезу та кордоцентезу, сонографії плода та розглянути питання щодо лікування*
-	+	Інфікованість *T. gondii* не менше ніж 12 міс	Жінка є імунною щодо токсоплазмозу, плід імунологічно захищений. Подальший моніторинг і специфічне лікування не показані

* Лікування під час вагітності проводиться в залежності від строку гестації (див. табл. 2).

Таблиця 2. Лікування токсоплазмозу у вагітних

Автор, схема лікування				
В.В. Васильев, 2000 [2]	Г.М. Дубинська та співавт., 2003 [15]	А.Я. Сенчук та співавт., 2005 [9]	И.С. Сидорова, 2008 [11]	В.А. Климов, 2009 [4]
Спіраміцин* (за однією із схем) • 1,5 млн 2 рази на добу протягом 6 тиж • 3 млн 2 рази на добу протягом 4 тиж • 3 млн 3 рази на добу протягом 10 днів **Фансідар*** 1 табл. 1 раз у 3 доби, 3 курси, перерва між курсами в 1 міс	**Спіраміцин** 3 млн 3 рази на добу безперервно до 18 тиж вагітності. Проведення амніоцентезу на строках 18 тиж. Якщо плід не інфікований, лікування продовжити до пологів. Якщо плід інфікований – **піриметамін** (0,1 г у першу добу, потім 0,025 г на добу) + **сульфадіазин** (4 г на добу) протягом 1 міс чи **спіраміцин** 3 млн 3 рази на добу протягом 3 тиж із перервами у 2 тиж – до пологів. Якщо амніоцентез не проводився – **спіраміцин** до пологів	**Спіраміцин*** 1,5 млн 2 рази на добу або **сульфадіазин** (4 г на добу) + **еритроміцин** 0,5 г 4 рази на добу в I-II триместрі **Спіраміцин*** безперервно до пологів 3 млн 3 рази на добу	**Спіраміцин** 3 млн 3 рази на добу до 15 тиж, на 16-36-му тижні – **піриметамін** (0,1 г у першу добу, потім 0,025 г на добу) + **сульфадіазин** 4 г на добу міняти по черзі з 4-тижневими курсами **спіраміцину** Із 36-го тижня – лише **спіраміцин*** 3 млн 3 рази на добу	**Спіраміцин*** 3 млн 3 рази на добу або **Джозаміцин*** 0,5 г 3 рази на добу протягом 10 днів

* Обов'язковим компонентом терапії токсоплазмозу є призначення фолінієвої кислоти в дозі 0,01 г/доб.

Лікування токсоплазмозу у вагітних

Вагітність є серйозним обмежувальним чинником у призначенні будь-яких лікарських препаратів. У прийнятті рішення щодо необхідності проведення терапії під час вагітності найважливішим є визначення часу інфікування жінки: задовго до вагітності, напередодні чи під час вагітності. Термін зараження визначають за даними анамнезу та результатами комплексного обстеження (за необхідності включаючи кордоцентез, амніоцентез). У випадку переходу негативних серологічних реакцій у позитивні та виявлення підвищення (чотирикратно) рівня специфічних антитіл у вагітних групи ризику їм необхідно провести екстрене превентивне лікування [1, 15, 23].

Показанням для призначення протитоксоплазмової терапії вагітним є гострий токсоплазмоз незалежно від клінічної форми хвороби (маніфестний, інапарантний). Зважаючи на те, що гострий токсоплазмоз може мати субклінічний перебіг або маскуватися під інші захворювання, основою своєчасної діагностики хвороби у таких пацієнток є систематичний імунологічний моніторинг [1, 3, 9, 11, 12, 15, 16, 20, 33].

В Україні відсутні нормативні акти, що регламентують лікування токсоплазмозу у вагітних. Рекомендованими препаратами для них є макроліди (спіраміцин, еритроміцин, джозаміцин), які застосовують не раніше ніж на 16-му тижні вагітності, та комплексний препарат фансидар (піриметамін + сульфадоксин) – після 20 тиж вагітності. Дослідники пропонують різні схеми терапії залежно від строку вагітності, термінів можливого інфікування, результатів пренатальної діагностики плода (табл. 2).

Окремо стоїть питання щодо доцільності та необхідності застосування антитоксоплазмового імуноглобуліну. Патогенетично обґрунтованим можна вважати його призначення пацієнткам при доведеному гострому токсоплазмозу на початкових стадіях хвороби (що діагностується надзвичайно рідко) та особам з імунодефіцитом. Посилання на призначення імуноглобулінів вагітним та іншим імунокомпетентним жінкам є лише у працях вітчизняних і російських авторів [7]. Важко знайти пояснення доцільності призначення цього препарату особам із власним високим титром антитоксоплазмових IgG. Результати з позицій доказової медицини щодо безпеки/шкоди для плода застосування лікарських засобів пасивної імунізації відсутні. Разом із тим рекомендації CDC щодо ведення вагітних із гострими інфекційними хворобами (краснуха, вітряна віспа, кір тощо) не виключають їхнього застосування в найбільш ранні періоди захворювання, коли власні антитіла ще не продукуються в достатній кількості [25].

Отже, на сьогодні здебільшого розроблено основні підходи до діагностики та лікування токсоплазмозу у вагітних. Однак залишаються невирішеними багато питань як організаційного, так і лікувального характеру. Сучасні можливості та доступність проведення специфічних досліджень на токсоплазмоз диктують необхідність обов'язкового їх проведення на стадії планування вагітності. Призначення вагітним будь-якої специфічної терапії токсоплазмозу потребує об'єктивного обґрунтування з урахуванням клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Роваміцин®

БЕЗПЕЧНИЙ ШЛЯХ ДО ОДУЖАННЯ

ЕФЕКТИВНІСТЬ

БЕЗПЕКА

ПОРОШОК ЛІОФІЛІЗОВАНИЙ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ 1,5 млн МО	ТАБЛЕТКИ 1,5 і 3 млн МО
ДОРОСЛІ: **1,5 млн МО** кожні 8 годин (4,5 млн МО на добу), у важких випадках можливе подвоєння дози	ДОРОСЛІ: **6–9 млн МО** на день всередину **у 2–3 прийоми** ДІТИ: Вага більше 20 кг — **1,5 млн МО** на 10 кг ваги на день всередину **у 2–3 прийоми**

КУРС ЛІКУВАННЯ: 7–10 днів залежно від клінічної ситуації

UA.5PI.10.02.01

Р.П. МОЗ України № UA/6053/01/01, UA/6053/01/02, UA/6053/02/01 від 06.03.07.
Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією.
Зберігати в недоступному для дітей місці. Реклама: лікарський засіб.
ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 48–50а,
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

sanofi aventis

Здоров'я — це важливо

Література

1. Бондаренко А.Н. Диагностика токсоплазмоза у беременных / А.Н. Бондаренко, А.А. Бондаренко // Сучасні інфекції. – 2008. – № 4. – С. 11-24.
2. Васильев В.В. Токсоплазмоз: современные научно-практические подходы [Электронный ресурс] / В.В. Васильев – Режим доступа: http://www.infectology.ru/ mnenie/ index.asp.
3. Гриноу А. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Гриноу А., Осборн Д., Сазерленд Ш. – М.: Медицина, 2000. – 287 с.
4. Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность / В.А. Климов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
5. Клінічний протокол з акушерської допомоги [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2007 № 906. – Режим доступу: http: // www.moz.gov.ua.
6. Лобзин Ю.В. Токсоплазмоз у беременных: клинические проявления, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза / Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 5. – С. 40-41.
7. Писарева С.П. Применение специфического иммуноглобулина для лечения токсоплазмоза у беременных / С.П. Писарева, С.Н. Толкач, С.К. Литвинов // Здоровье женщины. – 2004. – № 3(19). – С. 1-5.
8. Посисеева Л.В. Иммунология беременности / Л.В. Посисеева, Н.Ю. Сотникова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 42-45.
9. Сенчук А.Я. Перинатальные инфекции: практ. пособие / [под. ред. З.М. Дубоссарской] / А. Я. Сенчук. – М.: ООО МИА, 2005. – 318 с.
10. Сеть фактических данных по вопросам здоровья Европейского регионарного бюро ВОЗ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://euro.who.int/home/ NewsArchive,language=Russian&PrinterFriendly=1&& NewsYear=2005.
11. Сидорова И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода / Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 160 с.
12. Сидорова И.С. Течение и ведение беременности по триместрам / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: ООО МИА, 2007. – 304 с.
13. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / [под ред. Т.К. Знаменской]. – К.: Standart Digital Print, 2008. – 200 с.
14. TORCH-інфекції: клініка та сучасні принципи діагностики і лікування: метод. рекомендації / [Циснецька А.В., Січкоріз О.Є., Циснецький В.В. та ін.]. – Львів, 2007. – 46 с.
15. Токсоплазмоз. Клініка, діагностика та лікування / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, П.М. Козюк [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2003. – № 1 (129). – С. 23-25.
16. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: [пер. с нем. А.В. Розанова] / К. Фризе, В. Кахель. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
17. Benard A., Petersen E., Salamon R, et al. Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. – 2008. – Apr 10; 13(15).
18. Chene G., Thiebaut R. Options for clinical trials of pre and post-natal treatments for congenital toxoplasmosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Mar; 104(2): 299-304.
19. Couper K.N., Roberts C.W., Brombacher F. et al. Toxoplasma gondii-specific immunoglobulin M limits parasite dissemination by preventing host cell invasion. Infect Immun. 2005 Dec; 73(12): 8060-8.
20. Giannoulis C., Zournatzi B., Giomisi A. et al. Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. Hippokratia. 2008 Jul; 12(3): 139-43.
21. Hokelek M. Toxoplasmosis. http://emedicine.medscape.com/article/229969-overview.
22. Iqbal J., Khalid N. Detection of acute toxoplasma gondii infection in early pregnancy by IgG avidity and PCR analysis. J Med Microbiol. 2007 Nov; 56(Pt 11): 1495-9.
23. Kankova S., Flegr J. Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent «asymptomatic» toxoplasmosis BMC Infect Dis. 2007 Oct 4; 7: 114.
24. Larkin M. Toxoplasma virulence explained The lancet infectious diseases, Volume 7, Issue 2, Page 87, February 2007.
25. Lopez A., Dietz V.J., Wilson F. Preventing congenital toxoplasmosis. In Centers for Disease Control and Prevention. CDC recommendations regarding selected conditions affecting women's health. http://www.cdc.gov/ mmwr/ preview/mmwrhtml/rr4902a5.htm.
26. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Mar; 104(2): 320-44.
27. Menzies F.M., Henriquez F.L., Roberts CW. Immunological control of congenital toxoplasmosis in the murine model. Immunol Lett. 2008 Jan 29; 115(2): 83-9.
28. Montoya J.G., Remington J.S. Management of toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008 Aug 15; 47(4): 554-66.
29. Pappas G., Roussos N., Falagas M.E. Toxoplasmosis snapshots: global status of toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. Int J Parasitol. 2009 May 8 .
30. Prevention of perinatal infections // PRAG, 2008 American Journal of Medical Quality, Vol. 20, No. 5, 253-261 (2008)
31. Remington J.S., McLeod. R. Thulliez, P. Desmonts, G. Infectious diseases of the fetus and newborn infant // 6th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia 2006.- 947 p.
32. Rodrigues IM, Castro AM, Gomes MB, Amaral WN, Avelino MM. Congenital toxoplasmosis: evaluation of serological methods for the detection of anti-Toxoplasma gondii IgM and IgA antibodies. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 May; 104(3): 434-40.
33. Yasodhara P., Ramalakshmi B.A., Naidu A.N., Raman L. Prevalence of specific IGM due to toxoplasma, rubella, CMV and c.trachomatis infections during pregnancy Indian J Med Microbiol. 2001 Apr-Ju Semin Fetal Neonatal Med. 2007 Jun; 12(3): 214-23.

Особливості лікування хворих із запальними процесами геніталій при застосуванні препарату Валавір®

І.В. Каліновська, д.м.н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Проблема запальних процесів геніталій посідає одне з найбільш важливих місць у гінекологічній практиці. Зазвичай у жінок репродуктивного віку причиною захворювання цих органів є вірусні інфекції. Це призводить до порушення мікробіоценозу піхви, спайкового процесу в черевній порожнині і, як наслідок, непрохідності маткових труб та непліддя. На сьогодні основним етіологічним чинником таких патологічних змін є урогенітальні інфекції, що передаються статевим шляхом, і є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Останніми десятиріччями відбуваються значні зміни в структурі урогенітальної патології [1, 2]. Серед захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), найбільш поширеним є вірус генітального герпесу (ГГ). Згідно з офіційними даними, в Україні на 100 тис. осіб фіксується 17 випадків ГГ.

Збудник герпесу – це ДНК-утримуючий вірус. При зараженні ДНК вірусу вбудовується в генетичний апарат клітин організму, що і зумовлює персистуючий характер інфекції [3, 4]. Вірус герпесу вражає слизову оболонку, ендотелій судин, центральну і периферичну нервову системи, форменні елементи крові.

Серед атипічних проявів інфекційного ураження спостерігаються герпетичні вульвовагініти, ендометрити, уретрити, цистити.

Мета нашого дослідження полягала в оцінці клінічних змін у пацієнток із запальними процесами придатків матки та непліддям з наявністю титру антитіл (IgG) до вірусу ГГ (вірусу простого герпесу 2-го типу [ВПГ-2]) на фоні застосування препарату Валавір®.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 20 жінок із запальними процесами придатків матки та непліддям. Вони становили основну групу дослідження. До контрольної групи ввійшли 25 пацієнток, яким призначали стандартну терапію. Всі досліджувані були віком від 18 до 35 років; середній вік становив 27,3 ± 2,8 року. Для об'єктивної оцінки стану хворих використовували такі критерії: анамнестичні (наявність завмерлих вагітностей в анамнезі, самовільних викиднів), результати об'єктивного обстеження та УЗД. Першовагітних було 13, повторновагітних – 7. Серед супутніх захворювань у жінок основної групи найбільш частими були: анемія I ступеня (30%), дифузний зоб I-II ступеня (15%), вегетативна судинна дистонія за кардіальним типом (6%). При лікуванні хворих основної групи застосовували противірусний лікарський засіб Валавір. Даний препарат є селективним інгібітором вірусної ДНК-полімерази, і в організмі людини перетворюється на ацикловір і валін. Взаємодіючи з вірусною ДНК-полімеразою, Валавір блокує розмноження і реплікацію вірусу. Препарат ефективно діє проти вірусів *Herpes simplex, Varicella zoster* та цитомегаловірусу. Внаслідок фосфорилювання ацикловір перетворюється в активний трифосфат ацикловіру, що конкурентно інгібує синтез вірусної ДНК.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі пацієнтки скаржилися на біль внизу живота, підвищення температури тіла до 37,5-38 °С, порушення менструального циклу. Із обстеженої групи 68% осіб вперше хворіли на запальні процеси, а 32% – відповідно на запалення придатків матки протягом останніх трьох років. При об'єктивному обстеженні у пацієнток в ділянці зовнішніх статевих органів, на промежині та перианальній зоні визначали однобічні або двобічні поліморфні болючі пустули та виразки. У 25% жінок спостерігався рецидивуючий процес ГГ. У 7% обслідуваних виявлена атипова локалізація уражень при рецидиві герпетичної інфекції (на сідницях, стегнах) (рис. 1, 2).

Дослідженнями доведено, що ГГ є одним із найбільш складних у діагностуванні ЗПСШ. Дані анамнезу показали, що у пацієнток із рецидивуючою герпетичною інфекцією ГГ був діагностований лише у 20% з них; у 20% осіб перебіг хвороби був безсимптомним; у 60% – мали місце клінічно нерозпізнані прояви ГГ (рис. 3).

При застосуванні УЗД у пацієнток було виявлено збільшення придатків з одного чи з обох боків, болючих при пальпації. При дослідженні жінок на TORCH-інфекції було зафіксовано титри IgG до ВПГ-2. Особам з виявленими титрами IgG до ВПГ-2 проводили виділення та ідентифікацію вірусу герпесу на культурі клітин (методом полімеразної ланцюгової реакції [ПЛР]). Терапію препаратом Валавір отримували пацієнтки з позитивною ПЛР на герпес. Усім жінкам основної групи призначали Валавір у вигляді таблеток 500 мг двічі на добу протягом 5 днів. Клінічну ефективність оцінювали на 12-13-й день після закінчення лікування. Як наслідок, позитивних результатів було досягнуто у

Рис. 1. Атипова локалізація уражень при рецидиві ВПГ-2

Рис. 2. Поодинокі вульварні ураження у пацієнтки з ВПГ-2 інфекцією

97,4% учасниць дослідження із запальними процесами придатків матки (рис. 4).

Це підтвердилося повним зникненням клінічної симптоматики, нормалізацією загальноклінічних показників та позитивною динамікою результатів УЗД. Слід зазначити, що у жінок було виявлено суттєве зменшення проявів запального процесу. При повторному огляді пацієнток цієї групи через місяць відмічалася повна ліквідація явищ запального процесу. Варто звернути увагу на те, що найбільша клінічна ефективність застосування препарату Валавір спостерігалася при гострій герпетичній інфекції (100%), гострому сальпінгіті (100%) та при рецидивуючому процесі (85%).

Побічних ефектів при застосуванні препарату Валавір у жінок не виявлено. Результати контрольного аналізу, проведеного після лікування, засвідчили, що у всіх пацієнток мало місце зниження титру IgG до ВПГ-2 в 2,4 разу.

В осіб, які отримували даний препарат, на 5-6-ту добу від початку лікування зникли пустульозні елементи та виразки у ділянці зовнішніх статевих органів. Окрім того, у них не було виявлено нових ділянок уражень на відміну від хворих контрольної групи. При спостереженні за хворими після проведеної терапії протягом одного місяця рецидивів захворювання не виявлено. У жінок групи контролю рецидиви хвороби виникали через 3-4 тиж після лікування.

Проведені дослідження психоемоційного стану у пацієнток із запальними захворюваннями статевих органів свідчать, що у 48,5% із них визначається високий рівень стресу, а у 51,5% – середній.

Отримані результати доводять, що у пацієнток основної групи, яким призначали Валавір, зниження рівня психоемоційного стресу в порівнянні з контрольною групою, проходило значно швидше. Так, уже до третьої доби після початку терапії у хворих, що приймали Валавір, не реєструвався високий рівень психоемоційного стресу. Натомість в контрольній групі, що одержувала антибіотики до цього періоду рівень стресу знизився лише вдвічі. На момент завершення терапії в групі хворих, що одержали Валавір, високий рівень стресу взагалі не реєструвався, а середній рівень спостерігався лише у 8,3% (проти 20% у хворих, що приймали антибіотики) (рис. 5).

Застосування препарату Валавір у жінок із запальними процесами придатків матки сприяло високій клінічній

Рис. 3. Клінічні прояви герпесу

Рис. 4. Ефективність застосування препарату Валавір

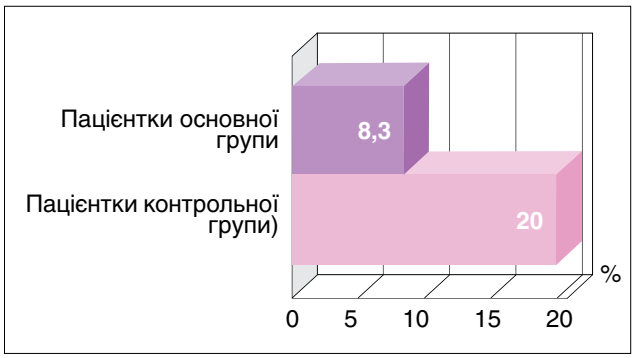


Рис. 5. Стан психоемоційного стресу (середній рівень) у жінок після лікування

ефективності. Це дало змогу скоротити термін проведення терапії на 5 діб та нормалізувати клінічні показники вже на 10-12-й день лікування. При спостереженні за хворими протягом 6 міс після проведеного лікування було виявлено такі позитивні зміни в репродуктивній сфері. Із 20 пацієнток завагітніли 15 (75%). Із них у двох – вагітність перервалася самовільно в ранньому ембріональному періоді, у решти 13 – вагітність прогресує з перебігом без патологічних змін.

Висновки

Отже, застосування препарату Валавір у пацієнток із запальними процесами придатків матки та неплідям показало високу клінічну ефективність. Це дало можливість скоротити термін проведення терапії на 5 днів, нормалізувати клінічні показники на 10-12-й день лікування, зменшити рецидиви процесу, а також відновити репродуктивну функцію. Саме тому Валавір може бути рекомендований для широкого використання в гінекологічній практиці у хворих на ГГ.

Література

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – СПб, 2001.
2. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина. – М.: Медпресс, 2001.
3. Храмова Л.С., Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии / Л.С. Храмова. – М.: Медицина, 2004. – С. 46-51.
4. Callen P.W. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. WB Saunders company, 2000; 1078.

***

ДАЙДЖЕСТ

Основной фактор риска передачи ВИЧ от матери к ребенку – вирусная нагрузка

Используемые в развитых странах меры профилактики вертикальной передачи ВИЧ привели к существенному снижению риска заражения этим заболеванием. В Европе, где ВИЧ-инфицированные женщины рано начинают получать антиретровирусную терапию (АРТ), а дети с первых часов жизни находятся исключительно на искусственном вскармливании, частота перинатального заражения составляет около 0,5%. Ученые во Франции провели исследование случаев передачи ВИЧ от матери ребенку с целью определения факторов риска.

Методы и ход исследования

Гнездовой анализ методом случай-контроль был выполнен с использованием результатов большого когортного исследования French Perinatal Cohort, проводимого с 1986 г. Национальным французским агентством по изучению СПИДа (ANRS). Анализировали случаи вертикальной передачи ВИЧ, соответствующие таким критериям: роды происходили в срок (не менее 37 нед беременности) в 1997-2006 гг.; женщины получали АРТ во время беременности; вирусная нагрузка (ВН), измеренная перед родами, составляла < 500 копий/мл; дети находились исключительно на искусственном вскармливании, у каждого из них была лабораторно подтверждена ВИЧ-инфекция. Передача ВИЧ считалась внутриутробной, когда у ребенка обнаруживали РНК ВИЧ на 1-й неделе жизни, и интранатальной – при отрицательном анализе. Для каждого случая подбирали три контроля, в качестве которых выступали ВИЧ-инфицированные женщины, родившие неинфицированных детей.

Результаты

В анализ были включены 19 женщин, передавших ВИЧ родившимся детям, и 60 – не передавших. У 16 из 19 новорожденных определяли РНК ВИЧ в крови на 1-й неделе жизни. У 6 из них (37,5%) анализ был положительным, что подтвердило внутриутробное инфицирование ВИЧ. У 10 младенцев передача ВИЧ произошла в родах.

Многофакторный анализ с поправками на ВН, уровень CD4 лимфицитов и сроки начала АРТ показали, что единственным независимым фактором риска передачи ВИЧ от матери ребенку была ВН (скорректированное отношение шансов 23,2; 95% доверительный интервал: 3,5-553; $p < 0,001$).

Выводы

Авторы считают, что ранний, строгий и постоянный контроль за ВН значительно снижает вероятность передачи ВИЧ от матери ребенку.

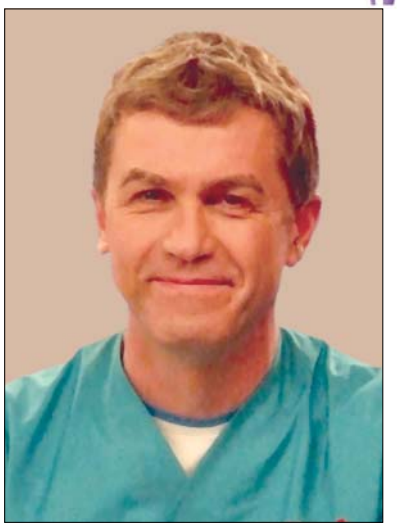
Roland Tubiana et al. Factors Associated with Mother-to-Child Transmission of HIV-1. Clinical Infectious Diseases 2010; 50: 585-96

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)

Орешек знаний тверд...

Глава из книги «Записки о докторе ХаОсе»

А.И. Бабик, к.м.н., клиника «Уромед»



Формальное образование поможет вам выжить.
Самообразование приведет вас к успеху.
Джим Рон

Открою вам страшную тайну: не только студенты, но и врачи тоже должны учиться. Вы думаете, я одинок в своем мнении? Отнюдь! Давайте вместе перелистаем страницы довольно любопытных документов. Уверен, что у многих читателей они вызовут как минимум изумление.

Декларация по медицинскому образованию (принята 39-й Всемирной медицинской ассамблеей, Мадрид, Испания, октябрь 1987 г.)

Медицинское образование есть процесс непрерывного обучения, начинающийся с момента поступления на медицинский факультет и заканчивающийся после прекращения врачебной практики. Его цель – обучение студентов и подготовка практикующих врачей, позволяющая им использовать новейшие достижения науки для профилактики и лечения заболеваний, в т.ч. и неизлечимых в настоящее время. Медицинское образование должно привить врачу такие этические нормы мышления и поведения, которые ставили бы заботу о здоровье людей выше личных интересов и выгод. Все врачи независимо от специальности являются представителями одной профессии. Каждый из них должен чувствовать ответственность не только за поддержание собственного образовательного уровня, но и за надлежащий уровень своих коллег.

Главные принципы медицинского образования

Последипломное медицинское образование

Желательно, чтобы специализация следовала непосредственно за получением первой профессиональной степени и чтобы у врача была возможность выбора между практической медициной, сферой здравоохранения, клиническими и теоретическими исследованиями или преподавательской карьерой. Самостоятельной практике должна предшествовать соответствующая программа клинической подготовки, включающая подготовку по общей медицине или специальности. За достаточность программы клинической подготовки врачей, получающих первую профессиональную степень, несет ответственность медицинское сообщество.

Непрерывное медицинское образование

Все врачи «приговорены» к пожизненному обучению. Для обеспечения качества медицинской помощи врач должен постоянно совершенствоваться, обязан быть в курсе всех достижений медицинской науки и поддерживать необходимый уровень собственных знаний и навыков. За предоставление всем специалистам равных возможностей непрерывного совершенствования ответственность несут медицинские школы, клиники и профессиональные ассоциации.

Потребностью людей в медицинской помощи, профилактических мерах и консультациях по всем вопросам охраны здоровья на уровне наивысших стандартов определяются соответствующие требования к пред-, последипломному и непрерывному медицинскому образованию.

Декларация V Всемирной конференции по проблемам медицинского образования (принята 43-й Всемирной медицинской ассамблеей, Мальта, ноябрь 1991 г.)

Медицинские ассоциации всех стран должны направить свою деятельность на упорядочивание ресурсов, необходимых для обеспечения медицинского образования и ориентировать его качество. Это предполагает организацию учебных групп необходимой величины, наличие соответствующего профессорско-преподавательского состава, оборудования и финансирования.

Чтобы добиться профессиональной и общественной поддержки медицинского образования, медицинским ассоциациям всех стран следует четко представлять нужды, мнения, ожидания и представления о личном достоинстве граждан их стран.

На основании обсуждений и дискуссий, проведенных в ходе работы V Всемирной конференции по проблемам медицинского образования (5 World Conference on Medical Education), Всемирная медицинская ассоциация заявляет:

- Целью медицинского образования является подготовка компетентных и высокоморальных врачей, полностью осознающих свою роль в отношениях врач-пациент.
- Понятие компетентности должно включать знания, практические навыки, систему ценностей, поведения и морали, которые способны стать залогом обеспечения качественной профилактической

и лечебной помощи как отдельным пациентам, так и обществу в целом.

- Исследовательская работа, обучение и моральная помощь пациенту неразрывно связаны, и все это необходимо для достижения должной врачебной компетентности.
- Необходимо разработать международную программу, которая бы оказывала поддержку тем врачам, чье профессиональное мастерство преступает государственные границы.
- Следует разработать международные стандартизованные методики оценки профессиональной компетентности и деятельности врача и использовать их на этапах предвузовского, вузовского и непрерывного последипломного медицинского образования.
- С целью направления в правильное русло общественной политики, образования врачей и общества необходимо наладить и поддерживать свободный международный обмен профессионально подготовленной медицинской информацией по эпидемиологическим вопросам и общим проблемам медицины.
- Необходимо разработать международные стандарты оценки образовательных программ всех уровней. В международный медицинский этический кодекс нужно включить положение о том, что обучение на протяжении всей жизни является моральным долгом врача.
- Медицинские ассоциации всех стран должны незамедлительно реагировать на любые действия, несущие в себе угрозу целостности процесса медицинского образования.
- Надо быстро оценивать эффективность, безопасность и применимость новых технологий и инкорпорировать их в континуум медицинского образования.

Нам необходимо определиться по принципиальнейшему вопросу: **должен ли врач продолжать свое образование и обучение после получения диплома и сертификата?** Если вы, мой уважаемый читатель, считаете, что нет, можете смело пропускать нижеизложенную главу. «Врача, который не заглядывает в книгу, следует опасаться больше самой болезни!» – именно эта цитата висела и висит в нашей университетской библиотеке. И я полностью согласен с автором афоризма, имени которого, к сожалению, не могу вспомнить. Не стоит, наверное, мусолить и доказывать очевидные истины, но давайте хотя бы пробежимся по ним...

Известно, что любые знания в зависимости от их, так сказать, принадлежности, ежегодно обновляются минимум на 10%. Что-то переосмысливается, что-то не подтверждается или признается не соответствующим истине. Такова жизнь. Другими словами, к моменту завершения учебы в медвузе (а этот срок составляет не менее 8 лет) знания юного эскулапа уже на 80% устарели морально, безнадежно, навсегда! Но и это еще не все. Считается, что период удвоения знаний в той или иной области деяний человеческих составляет 5-10 лет. Итак, что мы имеем в итоге? Все тот же юный эскулап рассчитывал за 8 лет усвоить 100% знаний, но через 8 лет обнаружил, что 80% из них уже не нужны, а сверху набежало еще 100% информации. Совсем, как кредиты в банке. Таким образом, из итоговых 200% знаний юный эскулап может воспользоваться лишь 20%! Весело, правда? Вывод: in angello cum libello – в уголке и с книжкой!

Я иногда перечитываю старые журналы по хирургии и онкологии десяти-, пятнадцати- и даже двадцатилетней давности. Эдакая нехитрая машина времени с исключительно обратным ходом. Перелистываю я эти журналы и удивляюсь – серьезные статьи, написанные маститыми авторами в званиях и чинах не ниже профессоров, доцентов, заведующих кафедрами, сейчас кажутся детским лепетом.

Поэтому мне, мягко говоря, непонятны и даже смешны врачи, полагающие, что, получив диплом, они уже поймали Бога за бороду. На что ты рассчитываешь, коллега, не желающий само- или кем-то обучаться? Ты что, так здорово учился в университете, что все запомнил с первого раза? Или ты убежден, что знания твои продержатся в нерушимости, твердости и нетленности все 40 лет, в течение которых ты будешь работать до пенсии? Новые лекарства не изобретут? Новые диагностические и лечебные технологии не возникнут? Да что там технологии?! Неужели ты всерьез полагаешь, что не появятся новые разделы медицины? Как ты собираешься ставить диагнозы и лечить людей? УЗИ, рентген, анальгин и бисептол? Ты не хочешь со временем стать хотя бы заведующим отделением, главным специалистом какого-нибудь здравотдела? Может, ты вообще не хочешь быть врачом?

В таком случае нам не по пути...

Давайте начнем разбираться в проблеме последипломного образования врачей с самого простого – чтения книг.

Советский Союз всегда считался самой читающей страной в мире. В газетах любили печатать умилительные фотографии в стиле «все пассажиры, едущие в метро, что-нибудь читают». Иногда вместо метро мелькал автобус, вместо взрослых пассажиров – дети, но сути это не меняло. Воображение наших людей поражалось умопомрачительными цифрами гигантских тиражей книг, издававшихся в СССР. Правда, львиную долю безбрежного книжного океана составляла марксистско-ленинско-компартийная нетленка, благополучно доживавшая свой короткий век в пунктах приема макулатуры, но кто тогда на это обращал внимание? Много читают – и все! Не обсуждается!

По инерции эту аксиому перенесли затем на постсоветские страны. Логику сего нехитрого переноса понять можно: люди-то остались те же, стало быть, читают столько же. Но здесь логика не сработала. Во-первых, ухудшилось качество читаемого. Во-вторых, книги как-то очень легко и быстро вытеснились журналами, газетами и телевидением. Почему – предмет отдельного разговора и не на страницах этого издания. Важен конечный результат – книги нынче

читаются в достаточно скромных количествах. А если мы уберем из статистики всю вышеперечисленную макулатуру, итоговый результат будет как минимум плачевным. Вот несколько сухих и бесстрастных цифр в подтверждение.

Знаете ли вы, любезные моему сердцу читатели, что, к примеру, в Польше на душу населения издается четыре книги, в России – почти четыре, в Западной Европе – от шести до восьми, в Японии и США – двенадцать?! В то же время в Украине на одного гражданина в год издается аж... 1,1 книги.

Есть такая штука как показатель читаемости. Он учитывает каждого человека, прочитавшего минимум одну книгу в год. Больше – пожалуйста, а меньше – ни-ни! Так вот, практически во всех европейских странах этот показатель составляет не меньше 60% (!), а в Украине и России он еле-еле превышает 35% (!).

Интересно, какую долю в этих пресловутых 1,1 книги на душу населения в Украине составляет книга медицинская? Незначительную, я полагаю. Давайте не будем принимать во внимание многочисленные доморощенные монографии, напечатанные в типографиях города Н-ска или Н-ского медицинского университета по решению Ученого совета этого самого НГМУ.

Насколько важны монографии для само- и просто образования? Ответ не так прост, как это кажется на первый взгляд. Предлагаю поискать его (ответ, а не взгляд) вместе. Вот несколько определений слова «монография».

Монография — научное исследование, книга, посвященная одному вопросу, теме (С.И. Ожегов, Н.Ю. Шведова «Толковый словарь русского языка»).

Монография (от моно... и...графия) — научный труд, посвященный исследованию одной темы (Современный толковый словарь).

Монография (от моно... и графия...) — научный труд, в котором с наибольшей полнотой исследуется определенная тема. В монографии обобщается и анализируется литература по данному вопросу, выдвигаются новые гипотезы и решения, способствующие развитию науки. Монография обычно сопровождается обширными библиографическими списками, примечаниями и т.д. (Большая советская энциклопедия).

Мне больше по душе последнее определение, более емкое и скрупулезное, поэтому будем отталкиваться от него. Итак, исследуется только одна тема. В быстро меняющемся мире, требующем получения и обработки больших массивов информации, не слишком ли большая роскошь – углубляться, несколько даже зацикливаясь, только в одну тему? Кому нужна эта пресловутая «наибольшая полнота»? Знаете, что скрывается за ней? Бесчисленное множество таблиц а-ля «мужчин 28%, женщин 72%», «в возрасте до 30 лет было ... пациентов, от 31 до 40 лет – ... пациентов...» и прочая мишура и шелуха. На мой взгляд, глубокое изучение какой-то одной темы в монографии может быть интересно только узкому кругу лиц, занимающихся этой проблемой.

Дальше. «Выдвигаются новые гипотезы и решения, способствующие развитию науки». Знаете ли вы, о высокоэрудированные читатели, сколько времени проходит от написания монографии до ее издания? Причем учитывать надо начало написания монографии (ведь именно тогда в голове ученого зародились гениальные мысли), а не ее успешное завершение. Пять-семь лет. Пока напишет гений свой шедевр, пока его другие гении прорецензируют, пока какой-нибудь гениальный Ученый совет утвердит, пока в гениальной типографии напечатают... Через пять-семь лет гипотеза останется новой? За пять-семь лет ничего революционного в диагностике и лечении какой-то патологии не произойдет? Мир замрет? Представляете, после свадьбы и первой брачной ночи прошло пять-семь лет семейной жизни, а невеста, она же жена, до сих пор в девушках ходит?

Есть и еще одно интересное дополнение к теме новизны. Попалась мне как-то на глаза монография одного уважаемого профессора, посвященная раку молочной железы (естественно, ни фамилии автора, ни названия книги не упоминаю). Прочитал я ее, но по-своему. Я всегда начинаю читать любую монографию со списка литературы в конце. Тем более что аннотация к книге твердо пообещала мне: в монографии изложены современные взгляды на диагностику и лечение рака молочной железы. Но монография была издана в 2007 г., а в списке литературы самые «свежие» источники оказались не позднее 1997-1998 гг. Как говорится, без комментариев. Дело даже не в самом профессоре. Он, по большому счету, не виноват. Представители старшего поколения далеко не на «ты» с интернетом и английским языком. Для этих целей на кафедре должны суетиться шустрые врачи-интерны, а также всякие там магистранты, аспиранты и клинические ординаторы. Но вот вам вопрос не в бровь, а под дых: как ученый, проработавший литературу десятилетней и более давности, может быть уверенным в том, что его идеи блистают свежестью и новизной? А вдруг на проклятом загнивающем Западе разъевшиеся по причине тотального материального изобилия ученые до чего-то подобного уже додумались своими заплывшими от жира мозгами? То-то же... Именно поэтому практически любая монография к моменту своего появления на свет представляет собой в лучшем случае полуисторическую ценность. По-моему, руководства и учебники гораздо полезнее. Но это, уточняю, лишь для целей обучения. Если говорить о науке в разнообразных ее ипостасях, то монография, безусловно, – вещь полезная и необходимая.

Что ж, продолжим наш разговор. **Одним из основных столпов самообучения и самообразования являются книги.** В развитие этой темы предлагаю небольшую цитату из книги известного бизнес-тренера Брайана Трейси «21 секрет успеха миллионеров»: «Чтобы всю жизнь учиться, нужно соблюдать следующие три ключевых правила. Первое правило – каждый день, по крайней мере, 30-60 мин читать материалы, относящиеся к вашей сфере деятельности. Для ума чтение – то же самое, что физические упражнения для тела. Чтение каждый день в течение часа будет означать прочтение приблизительно

одной книги в неделю. Это в свою очередь даст 50 книг в год. А 50 книг в год приведут к тому, что за следующие 10 лет вы прочитаете 500 книг. Поскольку средний взрослый житель Америки читает меньше одной книги в год, то, начав читать по часу в день и по одной книге в неделю, вы уже только этим достигнете невероятного преимущества в своей области. Вы превратитесь в одного из самых осведомленных, наиболее компетентных и самых высокооплачиваемых специалистов вашей профессии просто благодаря тому, что каждый день станете читать в течение одного часа».

О двух других правилах обучения от Брайана Трейси мы еще поговорим. Пока остановимся на первом. Сколько минут или часов в день вы, коллеги, читаете литературу по специальности? И, кстати, где вы ее читаете – на работе? дома? в общественном транспорте? на остановке? Лично я считаю, что каждый врач обязан читать медицинскую литературу именно на работе. И врачу должны предоставлять время для этого. Самообразование – тоже часть овладения профессией врача, что должно происходить именно в рабочее время на рабочем месте. А если не там и не тогда, то где и когда? В трясущемся автобусе с плохим освещением на фоне ругающихся пассажиров? Дома, когда нужно пообщаться с родными и близкими, проверить уроки у детей, почитать им сказку, поговорить с женой или мужем, в конце концов, просто отвлечься мыслями от прожитого рабочего дня? Или на отдыхе, уютно развернув перед лениво шелестящими волнами на жемчужном песке какой-нибудь атлас гинекологических операций с захватывающими дух картинками? Может быть, ночью под одеялом, подсвечивая фонариком и еле сопя, чтобы не разбудить свою дражайшую половину: вдруг ей (или ему) захочется чего-нибудь интимного? Если кто-то не согласен со мной, я с удовольствием выслушаю его возражения.

Итак, с местом и временем определились. Разберемся с количеством. Сколько книг вы, мои читатели, прочли за неделю? за месяц? за год? Что, захватило дух от вопросов, а? Как они вам? Мне – вполне приемлемо. Лично я читаю в год не менее 90-100 книг и примерно 100-200 статей. Не все из них о медицине, безусловно, но процентов 50 – точно. Тем не менее я считаю эти показатели недостаточными для себя и стараюсь их улучшить. Ни в коем случае не хочу показаться хвастуном. Я привожу здесь эти цифры скорее для некоего ориентира. Кто-то читает больше меня, кто-то меньше, и есть с кем сравнивать. Понятно, что у нас, как и в США, есть врачи, не прочитавшие ни одной книги за год. Но, скажу я вам, в условиях обострившейся конкуренции это, возможно, даже и лучше. Еще раз вернемся к цитате из Трейси. Даже просто читая книги по своей специальности, вы через 10 лет будете как минимум одним из лучших в своей отрасли медицины. Мы, естественно, не говорим сейчас о практических навыках и умениях, ибо не это есть тема и задача данной главы. Практика ведь не требует усилий. Хирург все равно будет делать операции, гинеколог – выскабливания, терапевт – аускультацию. Деваться-то некуда. А вот что касается чтения книг – уже сложнее. Никто не требует их штудировать. Пациенту от того, читает врач или нет, как будто бы ни холодно, ни жарко. Требуются определенная самодисциплина и хотя бы минимальные волевые усилия. И как это все объяснишь своей родной и привычной лени? Никак. И начинаются отмазки. Самая популярная: «Я, дескать, практик; руки важнее головы» – и прочая подобная чепуха. У нас же всегда «шибко грамотный» считалось серьезным ругательством. Но ничего, кроме зависти и лени, за этим не стоит, ибо «тем немногим, кто делает, завидует большинство, которое просто наблюдает» (Джим Рон). А к тому, что не все читают, следует относиться философски. Это легко объясняется знаменитым принципом Парето: примерно 20% усилий и времени достаточно, чтобы получить 80% результата.

Принцип Парето действительно работает и применяется в самых разных областях, кроме, пожалуй, медицины. Возможно, я даже буду первым, кто адаптировал сей паретизм к «самому благородному из всех искусств» после того, как в 1897 г. этот шедевр человеческой мысли был подарен миру итальянским экономистом Вильфредо Парето. С тех пор принцип Парето подтверждался количественными исследованиями в самых различных сферах жизни. Ведь именно согласно ему:

- 20% населения земного шара владеет 80% всех мировых богатств;
- 20% преступников совершают 80% преступлений;
- 20% исходных продуктов определяют 80% стоимости готового изделия;
- 20% клиентов определяют 80% доходов компании.

Применительно к обсуждаемой нами проблеме принцип Парето можно сформулировать следующим образом: 20% врачей читают 80% всей медицинской литературы. Из этого следует достаточно логичный и приятный (для некоторых) вывод: эти же 20% врачей будут или уже зарабатывают 80% всех денег. Кстати, многие психологи и бизнес-тренеры высказывают вполне обоснованные мнения о том, что соотношение 20/80 уже пора менять на 10/90. Лично я с этим полностью согласен. На все 10 + 90!

Поэтому давайте читать много и жадно. И не станем оглядываться на тех, кто открывает книги только для того, чтобы проверить, не завалялась ли там какая-нибудь заныканная купюра... И будем интересны друг другу, как приятные собеседники и профессионалы, превосходно разбирающиеся в тонкостях медицины. Поэтому, как сказал Джим Рон: «Существует только одна вещь, худшая, чем не прикасаться к чтению книг последние 90 дней, — это не прикасаться к чтению книг последние 90 дней и думать, что ничего не случилось». А отличить врача грамотного, вдумчивого, читающего от **не**грамотного, **не**вдумчивого и ничего **не** читающего – это уже проблема не наша, а наших пациентов. Им потом раскаиваться в своем неправильном выборе.

От вопроса о необходимости чтения книг перейдем к вопросу о возможности подобной процедуры. Ответьте сами себе честно, коллеги: сколько медицинских книг

вы приобретаете за год? пять? десять? сто? Может, всего одну, да и то, взятую у знакомого и втихомолку затыренную? Думаю, ответом будет застенчивое молчание.

Что ж, немного изменю вопрос: сколько медицинских книг вы можете позволить себе купить за год? Лично я думаю, не больше 6-8. И не потому, кстати, что денег не хватает, а потому, что больше чем 6-8 нужных мне книг не издают. Хотя не исключаю, что другим-то как раз денег и не хватает. Набивать и без того набитую оскомину темы финансовой состоятельности врачей не буду – надоело! Но вот о недостаточном количестве необходимой литературы поговорим.

Нет, безусловно, в некоторых разделах медицины книг более чем достаточно: акушерство, гинекология, репродуктология, УЗИ, стоматология, хирургия. Сейчас вот урология с онкологией стали подтягиваться. Здесь все понятно – специальности востребованные, заработки большие, на литературу скупиться не должны. А что делать врачам более «экзотических» специальностей типа фтизиатр, гематолог, патологоанатом, врач-лаборант? Книг по их специальностям – кот наплакал и платочком вытер. И что, куда бедному крестьянину податься? Вы же помните: 50 книг в год, чтобы стать лучшим! Но ведь эти 50 книг в год надо отыскать! Именно по своей специальности, а не какую-нибудь Донцову с Марининой.

На этом список дефицита не заканчивается. Я вот, например, сколько ни ищу, никак не могу найти более-менее подходящей литературы по маммологии, онкопсихологии, нутрициологии, физической реабилитации. Безусловно, отечественные светила не в состоянии (да и не в желании, будем откровенны!) заполнить все ниши и пробелы в медицинском книгоиздании. Так давайте начнем, наконец, иностранных авторов переводить. Те немногие избранные, которым удается наткнуться в интернете на медицинские серверы, всегда удивляются, как же много там раскручивается именно медицинских книг. Может, стоит начать их переводить? Вон, фантастику, например, переводят и довольно недавно изданную — в строгом соответствии с законодательством об авторских правах. Издают, значит, рассчитывают получить какую-то прибыль. А медицинская литература, я полагаю, книгоиздателям дешевле по себестоимости обойдется. Но вот продать подобные книги, в отличие от fantasy или science fiction, можно намно-о-о-ого дороже. Явная прибыль вырисовывается, а, господа книгоиздатели! А медицинские журналы? Хороший вопрос.

Медицинские журналы – более гибкая, удобная и оперативная форма подачи информации, согласен. Осталось уточнить лишь одну малюю-ю-ю-ю-ю-ю-сенькую деталюшечку – какие журналы? Они ведь бывают разные, эти самые медицинские журналы. Есть Lancet или Cancer. Но есть и «Хацапетовский медицинский курьер» а еще «Вестник медицины Пристепнянщины». А еще о наших так называемых ВАКовских медицинских журналах. Придуманы они в большинстве своем с единственной целью – публиковать статьи будущих диссертантов. Этим и кормятся. Я понимаю, что результаты научных изысканий (пусть даже и скромные) должны осчастливливать мир своим появлением. Однако для обучения практического врача подобные издания решительно не годятся. Есть, безусловно, и ведущие профильные журналы (по хирургии, терапии, кардиологии, антибиотикотерапии), но... Подавляющее большинство статей в них – из серии «Наш опыт лечения пациентов с тем-то и тем-то, тем-то и тем-то». Кроме голой статистики и общеизвестных выводов, начинающихся с вводного оборота «таким образом», пытливому взору не на чем остановиться. Не менее внушительно количество заказных статей о всяческих чудо-препаратах, оживляющих зомби и поворачивающих время вспять. В них, правда, кое-какая полезная информация уже имеется, но достаточно односторонняя.

И как же быть? Просто принять эту ситуацию. Очень многое в медицине сейчас (и не только в медицине, кстати) диктуют представители фармацевтического бизнеса. К тому же всегда есть не до конца заангажированные журналы. Особенно иностранные, хотя с ними существуют определенные проблемы. Подписка и получение подобной литературы в нашей стране, мягко говоря, затруднены. Впрочем, из этой ситуации есть выход, но о нем – чуть позже, потому что мы уже подошли к одному из глобальнейших вопросов данной главы: как врач реально может прочесть этот самый пресловутый журнал?

Удивились? Зря. Вопрос не так прост, как кажется. Чтобы прочесть журнал, его нужно купить. А журналы, как правило, в магазинах и на книжных рынках не продаются. Выписать, конечно же, технически проще. Но... Но подписка стоит денег. А журналов должно быть несколько. А если журнал иностранный? Их ведь тоже нужно почитывать, хотя бы заведующим отделениями и профессорско-преподавательскому составу. Как его выписать, за какую уже валюту купить?

Что же мы получаем в итоге? Да все то же, опять к теме платной медицины возвращаемся: где взять врачу деньги на самообразование? В складчину, скажут мне. И будут правы. В этом плане у сотрудников вузов несомненное преимущество – им большую часть необходимой литературы альма-матер все-таки выпишет. А врачи практического здравоохранения? Остается только одно – скидываться и в эту самую пресловутую складчину хоть что-то заполучать. И рвут потом несчастный журнальчик из рук друг у друга сразу несколько врачей. Как тут не вспомнить: кто раньше встал, того и тапки...

Есть еще медицинские библиотеки, возразят мне. Согласен. Есть. А когда они последний раз пополняли свои фонды? И чем? В чьем, кстати говоря, подчинении они находятся? Не знаете? Я вам подскажу – Министерства здравоохранения. Оно, бедное, никак не может вытянуть свой бюджет на уровень хотя бы стопроцентной и своевременной выдачи зарплаты. Да еще тендеры мутные надо провести, ломающуюся аппаратуру с просроченными препаратами закупить. Тут уж явно не до медицинской литературы, и это еще

мягко сказано. Поэтому, оставь надежду всяк, входящий в медицинскую библиотеку.

А теперь – время обещанной бесплатной подсказки. Коллеги из так называемого практического здравоохранения, вы спокойно можете записываться в библиотеки медицинских вузов. Да-да! А вы не знали? На абонемент или в читальный зал – это уже по ситуации. Но доступ к более продвинутой медицинской литературе получить можно.

В общем, вопрос с медицинской периодикой мы практически закрыли. Теперь нам предстоит перейти на самый, пожалуй, высокий уровень получения и обработки медицинской информации – интернет.

Tempus nemini – время никого (не ждет). О чем это я? О современном мире, о XXI веке, а чтобы долго не пудрить мозги – об интернете. Вот видите, как я плавно подвел вас, мои читатели, к логическому выводу о главном источнике поступления медицинской информации и, как следствие, самообразования врачей. А для начала попробуем получить хотя бы отдаленное представление о том, сколько врачей в нашей стране умеют пользоваться и пользуются интернетом. Несколько интересных выдержек.

- 17 ноября 2006 г. Украина занимает 12-е место в мире по количеству пользователей интернета, число которых составило 4,5 млн человек на начало 2006 г., сообщает ИТАР-ТАСС.
- 27 февраля 2008 г. GfK-Ukraine сообщает, что на конец минувшего года в сеть более-менее регулярно выходили 6,1 млн украинцев; Gemius на это же время насчитал 5,4, Sputnikmedia – 6,3, а InMind – целых 10 млн.
- 30 января 2009 г. Согласно исследованию компании Gemius, в ноябре 2008 г. число украинских пользователей интернета впервые превысило 7 млн человек. Существенно повысилась активность как прежних, так и новых пользователей. По данным Госкомстата, количество абонентов интернета в Украине по состоянию на 1 января 2008 г. составляло более 1,374 млн, из них домашних пользователей – 997,2 тыс. (по материалам УНИАН).

Как видите, победное шествие интернета по просторам нашей Родины не остановить – растет и количество абонентов, и время пребывания их в сети. Мне лично во всей этой статистике интересны ответы на два вопроса:

1. Сколько врачей является пользователями интернета?
2. Чем они (врачи) в интернете занимаются?

Давайте попробуем подсчитать. Пользователей 7 млн. В стране, по данным последней переписи, проживает 48 млн 457 тыс человек. Примем за основу, что интернетом пользуется в основном трудоспособное население. А вот как выглядит население Украины с точки зрения трудоспособного возраста (табл.).

Округлим количество работающих до 28 млн и получим, что интернетом пользуется примерно каждый четвертый «трудоспособник». Конечно, к пользователям можно отнести и членов их семей, тогда процент немного снизится. Однако нам важна тенденция, пусть даже и приблизительная. В официальной медицине сегодня трудятся 223 тыс. врачей, имеющих соответствующие дипломы. Эти данные несколько устаревшие, поэтому с учетом оттока врачебных кадров примем за основу число 220 тыс. Да и считать будет удобнее. Таким образом, экстраполируя нашу догадку о 25% пользователей интернета, можно предположить, что активно в сети зависает примерно 220 000 х 0,25 = 55 тыс. врачей. Весомо!

Теперь попробуем выяснить, чем они там занимаются. Мне представляется наиболее правильным ориентироваться на группы «Все медики Украины» и «Медики України». Даже суммарно получается 7775 человек, а если учесть все вышеперечисленные причины, то я думаю, выйдем максимум на 5 тыс. человек, т.е. грубо говоря, 1/10 всех потенциальных пользователей интернета или 10%. Друзья мои, а вам эти 10% ничего не напоминают, а? Например, принцип Парето в интерпретации «10/90»? То-то же. Работает принцип-то!

Интернет – это, конечно же, свобода! Свобода как в получении информации, так и в ее использовании. Можно искать медицинскую информацию, а можно лазить по порносайтам. Кому что. Для меня же интернет – наиболее качественный, современный и актуальный источник получения именно медицинской информации. Есть, правда, один нюансик, называется он английский язык.

Во время всенародного празднования Дня медицинского работника власть предержащие любят загнуть что-нибудь эдакое красивенькое. Ну, например, про то, как космические корабли бороздят сцену Большого театра; или про то, что наши врачи настолько профессиональны, что могли бы украсить собой любую крутую европейскую или даже американскую клинику. Украсить, конечно, могли бы – в виде мебели – потому что в европейской, а уж тем более в американской клинике не нужен врач, не знающий хотя бы английского. Переводчика специально для него держать никто не станет.

К сожалению, отношения с иностранными языками у наших врачей не складываются. Болезнь эта

Таблица. Распределение населения Украины по трудоспособности

Возраст	Количество постоянного населения, тыс. человек	В % к итогу	
		2001 г.	1989 г.
Младше трудоспособного	8743,7	18,1	23
Трудоспособный	27 984,7	58	55,8
Старше трудоспособного	11 492,8	23,9	21,25

давняя. Я уже писал о преподавании иностранного языка в медицинских вузах. На выходе – ноль. Помните, в советские времена, чтобы пощадить самолюбие интеллигенции, в анкетах существовала удобная такая графа о владении иностранным языком «читаю и пишу со словарем». Иными словами, вроде как языком я владею, но вот без словаря – никуда. Посмотрел слово – перевел, посмотрел – перевел. И далее в том же духе. Так что учите английский, господа! Ибо именно на этом языке в интернете скрываются залежи медицинских знаний.

«Повесить или расстрелять? – На курсы его!» Именно такой заголовок я хотел выбрать для отдельной главы о самообразовании врачей. Но потом почему-то решил укрупниться и охватить все аспекты последипломного образования разом. Однако фраза эта, мною же придуманная, почему-то занозой застряла в мозгу. Надо ее как-то оттуда выковырять. Да, не секрет, что курсы для многих врачей превратились в некую повинность, барщину (или панщину), если хотите. Особенно, предаттестационные. Есть и другая крайность – врачей не пускают на курсы.

– Бред! – воскликнете вы.

– Обычное дело! – возражу я.

Причин для этого бывает много. Самая неправдоподобная – начальство боится конкуренции и «дюже» умных врачей. Чепуха! Отнюдь не по уму встречают во властных кабинетах будущих главврачей. А уж провожают не по уму – тем более. И вовсе не из-за финансовых трудностей томятся без курсов невыездные врачи. Чаще всего специалистов не пускают на курсы, чтобы они не получали очередную категорию. Здесь и личная неприязнь руководства замешана, и нежелание платить более высокую зарплату за более высокую категорию. Да и врач в таком подвешенном состоянии будет куда сговорчивее и услужливее в выполнении разных мелких просьб начальства.

Я не хочу сейчас много говорить о врачебных категориях, иначе рискую увязнуть в глухом болоте этой темы. О том, кто, как и за что получает категорию (особенно высшую) говорено-переговорено без меня и до меня. Поэтому – только о курсах. Считается, что на них врачи должны получить самую современную и подробнейшую информацию о наиновейших методиках диагностики и лечения. Это здорово, особенно для врачей, приехавших из глубинки, не имеющих доступа к интернету и прочих прелестей. Вот только откуда взяться этой новейшей информации? И кто ее будет преподавать? Вослед за Чацким, вопрошавшим «А судьи кто?», воскликнем и мы: «А кто учителя?»

Все те проблемы, о которых я писал в предыдущей главе, посвященной обучению студентов, в полной (а может и в большей) мере присущи и системе, обучающей врачей.

Ненадежная лечебная база. В свете явной конфронтации практического здравоохранения и медицинских вузов, требующей отдельного обсуждения, эта проблема стоит особенно остро. Студентам еще можно навешать лапшу на уши, не показывая больных, диагностические процедуры, манипуляции, операции. С практическими врачами такая туфта не пройдет. Как только они сообразят, что обучающая их кафедра весьма слабенько и плоховастенько выглядит в плане лечебной работы, – все, пиши пропало. Авторитет рухнет раз и навсегда.

Слабое материальное оснащение. В первую очередь относящееся к учебному процессу. На всех ли кафедрах есть мультимедийные проекторы? Или врачам по-прежнему читают лекции с вывешиванием стареньких-престареньких, затертеньких-презатертеньких, штопаных-перештопанных, клееных-переклеенных учебных плакатов времен как минимум Хрущева (это можно определить по стилю медицинской одежды и причесок пациентов). Кстати, как тут снова не вспомнить интернет? В бытность мою ассистентом одной из кафедр одного из медицинских вузов на весь наш дружный коллектив руководством альма-матер благосклонно выделялось аж десять (!) часов работы в интернете, не в день — в месяц. И приходили мы в компьютерный зал библиотеки со спецталончиками, в которых время работы указывалось с точностью до секунды; и так много успевали сделать за эти «по полтора часа на брата», что аж дух захватывало. Какой уж тут поиск информации, какое скачивание!

К слабому материальному оснащению с полным правом можно отнести и недостаточное обеспечение кафедр так называемыми производственными площадями. Кафедральная библиотека?! Полноте, откуда? Лекционный зал? Перекреститесь! Поэтому раздевалка – в подвале, лекции – в актовом зале больницы, пока не прогонят, кабинет заведующего – в стиле каморки папы Карло.

Учебно-методическая литература. И здесь всякая туфта не пройдет. Это студентам можно раздать кое-как состряпанные методички, выдав их за последний шедевр медицинской мысли, исторгшийся из интеллектуальных джунглей коллективного разума сотрудников кафедры. А вот с врачами, многие из которых приезжают за высшей категорией, в подобные игры уже не сыграешь. Есть врачи, которые на конференциях, съездах да симпозиумах всяких бывают чаще иных заведующих кафедрами. Кафедра может повысить свой авторитет опять-таки за счет новейшей информации, добытой... угадайте откуда? Из интернета? А как вы догадались?

Кадры, или (как любил говаривать первый и последний Президент СССР) *человеческий фактор.* Лично в моем понимании обучать именно врачей должны лучшие из лучших, достойнейшие из достойнейших. Занятие у студентов может провести и какой-нибудь аспирант. Отряд не заметит подмены бойца. Но вот убеленным сединами врачам должен преподавать, наверное, как минимум такой же убеленный сединами коллега (это я, конечно, в переносном смысле). Иными словами, человек, регулярно поедающий собачатину в данной отрасли медицины. К сожалению, это не всегда бывает так.

Давайте поговорим и о том, **чему учат врачей на курсах.** С внешним, так сказать, антуражем уже разобрались,

пора переходить и к внутреннему содержанию. Сразу оговорюсь, что мой собственный опыт прохождения курсов достаточно скромен: дважды проходил курсы по первичной специализации и дважды – предаттестационные. Однако мой опыт общения по поводу курсов с другими врачами куда как обширнее. Все это позволяет мне с достаточной степенью уверенности заявить следующее. В полном соответствии с принципом Парето, 80% всех курсов можно считать пустой и бесполезной тратой времени, балластом, тянущим на дно, мягко говоря, неприязненного отношения к само- и просто образованию. Посещение подобных курсов сводится к обычному приходу на занятия, валянию дурака и некоей имитации обучения. Что я имею в виду под словом «имитация»? Иногда поведут в операционную, может, даже помыться дадут; иногда покажут какую-то интересную процедуру; иногда жутко спешащий профессор или доцент прочитает какую-нибудь лекцию (дата зачатия или рождения текста лекции теряется в смутных глубинах прошлого)... Но это иногда. Зачастую курсанты просто слоняются по кафедре, строя какие-то планы приятного времяпрепровождения в общежитии. Вы понимаете, о чем я.

Делать что-то руками, отрабатывать какие-то практические навыки курсантам практически не разрешают. Во-первых, люди они пришлые, наломают дров и отбудут к месту постоянной дислокации; кто потом будет с ними разбираться? Во-вторых (и это о-о-о-о-о-чень важно), давайте зададимся вопросом: выгодно ли преподавателям последипломной системы чему-то учить своих коллег? О, вопросец! Не в бровь, а в пах! Невыгодно. Очень невыгодно. Невыгодно растить себе конкурентов. Послушает какой-нибудь врачишка из города Захудылинска информацию о новой методике да и начнет это у себя в городишке делать. И не поедут больше пациенты из Захудылинска в Столицовск к светилу, которое владеет этой методикой, но неосторожно проболталось о ней. Ясна мысль? Невыгодно просто из-за банальных лени и нежелания. Зачем париться? Зачем сидеть в интернете, выискивая новую информацию, зачем составлять красивую, интересно подаваемую презентацию, зачем готовить и совершенствовать какие-то методические материалы, зачем? Зарплата-то все равно выплачивается. Как говорил чрезвычайно чтимый мною Михал Михалыч Жванецкий: «Хорошо работаешь – тебе 120, плохо работаешь – тебе 120, и вообще не работаешь – тебе тоже 120». И, пожалуй – это самая главная проблема нашего последипломного образования. Более того, у нее есть и обратная сторона – знания, полученные бесплатно, не ценятся. Тут уж воистину male parta cito dilabuntur memoria – плохо приобретенное быстро забывается. Потому что «бесплатно» – это и есть «плохо».

Мне возразят: сейчас для негосударственных медицинских учреждений подобные курсы стали платными, что является определенным материальным стимулом для «фэпэдэошных» преподавателей. Вы думаете? А в чем стимул? Раз «частники» заплатили деньги, их нужно как-то особенно холить, лелеять и пестовать? Не смешите. Во-первых, группа общая, и как-то особо приласкать частников не получится. Во-вторых, опять-таки – зачем напрягаться? Частники будут чего-то требовать? Им же корочка нужна, куда они денутся! Будут сидеть и посапывать в две-три дырочки так же, как и любой врач из какой-нибудь Богом забытой районной больницы.

Уже не проблема, а беда нашего последипломного образования в том, что оно полностью монополизировано государством. Куда ни кинь... и далее по тексту. Нужна категория, нужна специализация врачу-«частнику» – бухайся в ножки государыне-академии последипломного образования. Авось, удостоит своим вниманием. А монополист никогда не напрягается. Зачем? Он и так все контролирует. Можно только постепенно повышать плату за курсы, ничего не гарантируя взамен: ни качества, ни знаний, ни практики – ни-че-го!

Мне бы хотелось разбавить свой сарказм незначительной примесью высокопарности и пафоса. Для этого нужно всего лишь перелистать Конституцию Украины и проштудировать некоторые ее статьи.

Статья 13. Государство обеспечивает защиту прав всех субъектов права собственности и хозяйствования, социальную направленность экономики. Все субъекты права собственности равны перед законом.

Статья 42. Государство обеспечивает защиту конкуренции в предпринимательской деятельности. Не допускаются злоупотребление монопольным положением на рынке, неправомерное ограничение конкуренции и недобросовестная конкуренция. Виды и пределы монополии определяются законом.

Статья 49. Государство способствует развитию лечебных учреждений всех форм собственности.

Внимательно перечитайте эти статьи несколько раз. Можете даже выучить наизусть – пригодится. А теперь, как говорили в телевизионном клубе «Что? Где? Когда?», «Внимание – вопрос!» Вернее, их будет несколько.

- Разве последипломное медицинское образование не является услугой? Если нет, почему за него взимается плата?
- На каком основании государство монополизировало преподавательскую деятельность в области последипломного медицинского образования?
- Почему государство не выполняет свою же конституцию?
- Почему частные структуры образовательного плана существуют где угодно, но только не в медицине?
- До каких пор будет продолжаться это вопиющее неравенство в возможностях, наносящее непоправимый ущерб нашему здравоохранению?

Вы, наверное, подумали, что я несколько утрирую, передергиваю и драматизирую ситуацию? Ничего подобного! Неповоротливый дряхлый монстр государственного медицинского образования (для пущего устрашения назову его госмедобром) подмял под себя все: дипломы, сертификаты, категории, квалификации. Медицинская судьба небесталанного врача из частной медицинской структуры может целиком и полностью оказаться в руках какого-нибудь доцента-

неудачника, хронически обиженного на свою судьбу и «хапуг-частников». А ведь есть еще так называемые главные специалисты облздравотделов, щедро, с молодецким посвистом выкашивающие долларовую зелень на лугах врачей, вожделеющих заветной категории. Или вы не слышали про эти таксы? Неужели частное медицинское учреждение не располагает кадровым, лечебным, диагностическим (да каким угодно!) потенциалом, для того чтобы быть, к примеру, базой для прохождения интернатуры? для курсов специализации? для предаттестационных курсов? Где сосредоточены лучшие кадры, лучшая аппаратура? Где есть насыщенный поток пациентов, получающих действительно качественные диагностику и лечение? Где есть постоянный доступ к интернету и другим источникам качественной медицинской информации? В престижной столичной клинике или в Захудылинской районной больнице?

Не пора ли предоставить всем равные шансы?

Не пора ли создать условия для честной конкуренции?

Не пора ли убить дракона госмедобра?

Наше последипломное образование давно пора переводить на коммерческую, бизнесовую основу. Пока же оно в лучшем случае представляет собой пародию как на коммерцию, так и на бизнес. Нет, я ничего не имею против наших уважаемых профессоров и доцентов, под завязку укомплектовавших все кафедры всех академий последипломного образования. Ничего не имею против них, как против врачей. Они, безусловно, что-то знают и что-то умеют. Но достаточно ли этих знаний и умений для преподавания? Истинное преподавание – это не монотонное бубнение себе под нос давно опостылевшей лекции; не снисходительное похлопывание курсантов по плечу; не взимание с тех же курсантов поборов «на развитие кафедры»... Это сотрудничество. Партнерство. Взаимовыгодное. Взаимостимулирующее. Взаимопоощряющее. Обучаемый будет знать, что заплатив, он получит качественные услуги в виде медицинской информации. А обучающий будет знать, что его труд по поиску и донесению этой же информации будет достойно награжден. Все довольны, все смеются.

Еще несколько штрихов в подтверждение моих мыслей и предложений. Как я и обещал, давайте вернемся к двум оставшимся ключевым правилам «пожизненного обучения», о которых пишет в своей книге «21 секрет успеха миллионеров» Брайан Трейси.

Вторым ключом к пожизненному обучению должно стать прослушивание специальных учебных аудиокассет на магнитофоне... Многие люди стали миллионерами благодаря чуду обучения через наушники.

...Третий ключ к продолжению учебы на протяжении всей жизни – посещение каждого потенциально доступного вам учебного курса и семинара, который может помочь вам стать лучше в профессиональном плане.

Кассеты и магнитофоны – это уже, конечно, экзотика, но мысль-то правильная. К чему я об этом заговорил? Спросите себя: кто может организовать выпуск учебных аудиоматериалов? Кто в состоянии организовывать полноценные медицинские семинары и тренинги? Неповоротливый дракон госмедобр? Или юркие, подвижные, лабильные, инициативные, энергичные частные медицинские учреждения, располагающие для этого и возможностями, и условиями, и временем, и самое главное – желанием? То-то же.

Проанализировав все источники получения современными врачами информации, позволю себе сделать всего один, но прекрасный основополагающий вывод.

Главный источник самообразования врача – он сам. И к счастью, и к сожалению.

К сожалению – больше. Нас не учили самообразованию. В нашей стране запрещалось второе высшее образование. Дескать, нельзя. Выбрал себе профессию в 17-20 лет – терпи. Расстаться с ней, сменить ее – не смей! А ведь нормальный человек постоянно находится в поиске. И не все, ушедшие из медицины, погнались за длинным рублем, как об этом часто любят пописывать на медицинских форумах в «Одноклассниках» бедные, но гордые врачи. Многие ушли из гиппократовой вотчины просто в поисках себя. И разве я, пишущий эту книгу, не изменяю сейчас медицине с литературой? Вот, кстати, тема для совершенно отдельной книги, которую я тоже когда-нибудь напишу.

Традиции воинствующего невежества и нежелания хоть чему-нибудь учиться зародились в нашей медицине еще в советское время. Вспомним роман Ю. Крелина «Хирург». Даже в нем проскакивает зарождающаяся малограмотность нынешнего поколения уже постсоветских врачей. Главный герой романа, хирург от Бога, как сказано в предисловии, книг не читает. Некогда ему. То нужно бегать, на двадцати работах подзарабатывать, то с друзьями «пообщаться» глубокомысленно. Стабильное постоянное самообразование в эпоху серпа и молота подменили курсами, о которых я уже писал.

Сейчас основным источником знаний для большинства современных врачей стали визиты медицинских представителей, проводимые ими презентации и приносимые ими же рекламные буклеты, аннотации, копирайты статей и т.д. и т.п. Естественно, такие знания не могут претендовать на универсальность, системность, последовательность и самое главное – объективность. Зато они очень удобны для оправдания того, что древние римляне называли pigritia mater vitiorum — лень – мать недостатков. Я же, вроде как, учусь чему-то.

По счастью, ситуация и в стране, и в медицине изменилась таким образом, что врач думающий, читающий, обучающийся и обучаемый, получает неоспоримые преимущества и в карьере, и в доходах, и в уважении и авторитете среди пациентов. Хочешь вкушать божественный нектар знаний – пожалуйста. Не хочешь, как писал Джек Лондон: «Все это попадет в другие рты».

Выбор – за тобой...

Європейська асоціація репродукції людини та ембріології (ESHRE) спільно з Українською асоціацією репродуктивної медицини (UARM) за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Українського державного інституту репродуктології НМАПО ім. П.Л.Шупика та ТОВ «Сона фарм»

Запрошують лікарів, науковців і всіх зацікавлених осіб взяти участь у роботі щорічного **Міжнародного симпозіуму та з'їзду репродуктологів України «Актуальні питання допоміжних технологій»,** що відбудуться 26-28 травня 2010 р. у Києві.
Основними доповідачами на Міжнародному симпозіумі будуть провідні українські та зарубіжні фахівці з питань репродуктивної медицини.

КАЛЕНДАР ЗАХОДІВ

26 травня ESHRE CAMPUS SYMPOSIUM
- Секція 1. Безпліддя – причини та діагностика.
- Секція 2. IVF.
- Секція 3. Ендокринологія/Парамедики. Ембріологи/Лабораторне забезпечення.
- Секція 4. Ускладнення.

27 травня ESHRE CAMPUS SYMPOSIUM
- Чоловіче безпліддя та методики інвазивного отримання сперматозоїдів.
- Контроль якості в роботі IVF-клінік.
- Секція клінічних випадків.

27 травня – 28 травня
- З'їзд репродуктологів України

27 травня
- Секція 1. Актуальні питання допоміжних репродуктивних технологій (англомовна секція).

28 травня
- Секція 2. Клінічні лекції з актуальних питань репродуктивної медицини.
- Секція 3. Сателітний симпозіум генерального спонсора.
- Секція 4. Результати моніторингу ДРТ в Україні та світі.
- Секція 5. Спільне засідання УАРМ та РАРЧ «Стан дітей, народжених після ДРТ»
- Секція 6. Актуальні питання ДРТ.

Для участі в заходах необхідна обов'язкова попередня реєстрація, яка здійснюється на сайті УАРМ http://www.uarm.org.ua до 28.04.2010 р.

Адреса проведення заходу: Київ, Бізнес-центр «ПАРУС», вул. Мєчникова, 2а

За додатковою інформацією щодо проведення, організаційного внеску за участь у симпозіумі, поселення та з інших питань звертатися до Arena Conference & Seminars
за тел.: (044) 331 74 58 – Тетяна, Ірина; моб.: (066) 707 10 47 – Ірина; (066) 204-09-81 – Тетяна.
e-mail: marketing@arena-cs.com.ua; www.arena-cs.com.ua

Інформаційний спонсор – журнал
Медицинские аспекты здоровья женщины

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України

Шановні колеги!
Офіційно повідомляємо, що 16 квітня 2010 р. в м. Львові проходитиме науково-практична конференція **«Сучасні технології в охороні репродуктивного здоров'я населення України».**

Відкриття конференції відбудеться об 11:00 в Палаці мистецтв за адресою: вул. Коперника, 17.
Реєстрація учасників – 16 квітня з 10:00.

Контактні тел/факс: (0322) 33 32 11; 57 60 37

Оргкомітет

Інформаційний спонсор – журнал
Медицинские аспекты здоровья женщины

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

Чи повинен лікар-педіатр дільничного поліклінічного відділення лікарні чергувати в стаціонарі лікарні для дорослих (педіатричні ліжка відсутні) за наявності достатньої кількості лікарів, які закінчили лікувальний факультет? Які види відповідальності існують для керівництва лікарні (головного лікаря), у разі надання некваліфікованої меддопомоги дільничним лікарем-педіатром під час його чергування?

Г. Матвійчик, м. Христинівка

Заклади охорони здоров'я, які мають стаціонари, належать до безперервно діючих закладів, медична допомога в яких надається цілодобово. Чергування у стаціонарах здійснюються за рахунок місячної та понадмісячної норми робочого часу працівника. Робочий час медичних працівників вираховується помісячно. Місячна норма робочого часу визначається, виходячи з установленої для даного працівника щоденної тривалості робочого часу, передбаченої для шестиденного робочого тижня, та кількості робочих днів у місяці. У місячну норму робочого часу включаються всі види робіт, які виконуються працівниками (тобто основна робота, чергування, виклик для надання допомоги хворим вдома тощо).

Залучення до чергувань лікарів амбулаторно-поліклінічних підрозділів лікувальних закладів, диспансерів, пологових будинків тощо проводиться за їх згодою та відповідно до діючого законодавства про працю.

Чергування в межах місячної норми робочого часу здійснюються штатними медичними працівниками за рахунок зменшення тривалості змін протягом місяця.

Дані положення відображені і в спільному Наказі Міністерства праці та соціальної політики України та МОЗ України від 5.10.2005 р. № 308/519 «Про впорядкування умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та установ соціального захисту населення».

Що стосується чергування лікаря-педіатра дільничного поліклінічного відділення в стаціонарному відділені лікарні для дорослих, то відповідно до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників Випуску 78 «Охорона здоров'я», затвердженого наказом МОЗ України від 29.03.2002 р. № 117, до дільничного лікаря-педіатра та лікаря-терапевта стаціонару висуваються різні кваліфікаційні вимоги.

Так, дільничний лікар-педіатр повинен мати повну вищу освіту (спеціаліст, магістр) за таким напрямом підготовки, як «Медицина», спеціальністю «Педіатрія» та спеціалізацією за фахом «Педіатрія» (інтернатура, курси спеціалізації), а лікар-терапевт повинен мати повну вищу освіту (спеціаліст, магістр) за напрямом підготовки «Медицина», спеціальністю «Лікувальна справа» та спеціалізацією за фахом «Терапія» (інтернатура, курси спеціалізації).

З огляду на вищезазначене, дільничний лікар-педіатр не має права виконувати обов'язки лікаря-терапевта у стаціонарному відділенні лікарні без проходження додаткової спеціалізації. Відповідно адміністрація закладу не лише має право, але й не повинна включати в графік чергувань по стаціонарному відділенню для дорослих лікаря-педіатра дільничного поліклінічного відділення.

В іншому випадку керівництво лікувального закладу може бути притягнуто до дисциплінарної, адміністративної та інших видів відповідальності залежно від тяжкості наслідків при виникненні різноманітних негативних ситуацій з хворими стаціонару. Крім того, така ситуація може поставити під сумнів кваліфікацію керівника лікувальної установи, оскільки, згідно з кваліфікаційною характеристикою, головний лікар повинен знати чинне законодавство про охорону здоров'я та нормативні документи, що регламентують діяльність органів управління і закладів охорони здоров'я, основи права в медицині, трудове законодавство, директивні документи, що визначають завдання та функції медичних закладів.

Практично в усіх ЗМІ оприлюднена інформація про встановлення медикам доплати за стаж роботи, Яким нормативним документом це передбачено?

В. Приходько, м. Вінниця

Дійсно, постановою КМ України від 29.12.2009 р. № 1418 затверджено Порядок виплати надбавки за вислугу років лікарям і фахівцям з базовою та неповною вищою медичною освітою державних та комунальних закладів охорони здоров'я.

Дія зазначеного Порядку поширюється на лікарів і фахівців з базовою та неповною вищою медичною освітою, умови оплати праці яких визначаються відповідно до умов оплати праці медичних працівників державних та комунальних закладів охорони здоров'я, крім посадових осіб державної санітарно-епідеміологічної служби України. Зазначена надбавка за вислугу років установлюється лікарям і фахівцям з базовою та неповною вищою медичною освітою державних та комунальних закладів охорони здоров'я залежно від стажу роботи у відсотковому відношенні до посадового окладу при тривалості робочого стажу: понад 3 роки – 10%, понад 10 років – 20%, понад 20 років – 30%.

Зазначена надбавка виплачується керівникам закладів охорони здоров'я та їх заступникам з числа лікарів, заступникам головного лікаря з медсестринства, керівникам структурних підрозділів з числа лікарів, лікарям усіх лікарських спеціальностей, професіоналам з вищою немедичною освітою, що допущені до медичної діяльності в закладах охорони здоров'я, згідно з Наказом МОЗ України від 12.08.2009 р. № 588 «Про атестацію професіоналів з вищою немедичною освітою, які працюють в системі охорони здоров'я», головним медичним сестрам, фахівцям з базовою та неповною вищою медичною освітою усіх спеціальностей.

До стажу роботи, що дає право на встановлення надбавки за вислугу років, включається:

- час роботи у державних та комунальних закладах охорони здоров'я України, СРСР і союзних республік СРСР на посадах лікарів і фахівців з базовою та неповною вищою медичною освітою;
- час роботи у будь-яких державних та комунальних установах, закладах та організаціях незалежно від підпорядкування, за умови, що оплата праці таких працівників здійснюється відповідно до умов оплати праці медичних працівників державних та комунальних закладів охорони здоров'я;
- час відпустки для догляду за дитиною до досягнення нею трирічного віку, а у разі, коли дитина потребує домашнього догляду,— період відпустки без збереження заробітної плати тривалістю, визначеною у медичному висновку, але не більш як до досягнення нею шестирічного віку, або коли дитина хвора на цукровий діабет I типу (інсулінозалежна) – не більш як до досягнення нею 16-річного віку;
- час, відведений на підвищення кваліфікації з відривом від роботи, якщо працівник до і після направлення на підвищення кваліфікації працював на посадах лікарів і фахівців з базовою та неповною вищою медичною освітою в державних та комунальних закладах охорони здоров'я;
- час навчання у клінічній ординатурі;
- час строкової військової служби, якщо працівник до призову на військову службу працював на посадах лікарів і фахівців з базовою та неповною вищою медичною освітою в державних та комунальних закладах охорони здоров'я, і протягом трьох місяців після звільнення з військової служби (без урахування часу проїзду на постійне місце проживання) був прийнятий на роботу на одну із зазначених посад в державному або комунальному закладі охорони здоров'я;
- час, коли працівник фактично не працював, але за ним згідно із законодавством зберігалися місце роботи (посада) та заробітна плата повністю або частково (в тому числі час оплачуваного вимушеного прогулу, спричиненого незаконним звільненням або переведенням на іншу роботу).

Надбавка за вислугу років повинна виплачуватись працівникам щомісяця за фактично відпрацьований час за основним місцем роботи та за сумісництвом, незалежно від того чи це внутрішнє, чи зовнішнє сумісництво.

Детальне роз'яснення найактуальніших питань з нарахування та виплати зазначеної надбавки надано спільно МОЗ України (лист від 22.01.2010 р. № 10.03.67/136) та Профспілкою працівників охорони здоров'я України (лист від 22.01.2010 р. № 01-9).

Необхідно також зауважити, що дія зазначеної постанови не розповсюджується на приватні заклади охорони здоров'я.

Анонс заходів на 2010 р.

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
Науково-практична конференція «Сучасні проблеми перинатології»	22 квітня, Київ	ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України 04050, Київ, вул. Мануїльського, 8 тел.: (044) 483-80-67, 484-40-64, факс: (044) 483-80-26
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Остеопороз і вік»	22-23 квітня, м. Ужгород	ДУ Інститут геронтології АМН України 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67 тел.: (044) 431-05-50, тел/факс: (044) 430-41-74 Ужгородський національний університет МОН України 88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46 тел.: (03122) 3-42-02, 3-25-62, тел/факс: (03122) 3-33-41
І конгрес Асоціації ендокринологів України з міжнародною участю	22-23 квітня, Київ	ДУ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України 04114, Київ, вул. Вишгородська, 69 тел.: (044) 430-36-94, 431-02-6
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблеми регіонарної анестезії, анестезіології та інтенсивної терапії в педіатрії та акушерстві»	5-6 травня, Київ	Асоціація анестезіологів України 01133, Київ, пров. Лабораторний, 14-20 тел.: (044) 529-24-72, 361-13-12
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Онкологія: минуле, сьогодення, майбутнє», присвячена 90-річчю заснування Національного інституту раку МОЗ України	11-12 травня, Київ	ДУ Національний інститут раку МОЗ України 03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43 тел.: (044) 259-01-87, 259-02-64
Науковий симпозіум «Перинатальна медицина та безпечне материнство»	12-13 травня, Київ	Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9 тел.: (044) 294-64-79
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології»	19-20 травня, АР Крим, м. Судак	Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського МОЗ України 95006, м. Сімферополь, бульв. Леніна, 5/7 тел.: (0652) 69-04-74
Науково-практична конференція «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: підсумки реалізації Програми 1999-2010 рр.»	19-20 травня, Київ	Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5 тел.: (044) 249-70-03
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Фармакотерапія в андрології та сексопатології»	24-25 травня, Київ	Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9 тел.: (044) 486-99-61
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми реабілітації у медичній галузі»	25-26 травня, Київ	Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України 65014, м. Одеса, пров. Лермонтовський, 6 тел.: (048) 722-29-23 Закрите акціонерне товариство Укрпрофоздоровниця 01033, Київ, вул. Шота Руставелі, 39-41 Національний комплекс «Експоцентр України» 03680, Київ МПС, просп. Глушкова, 1 тел.:(044) 596-91-01
З'їзд фахівців України з репродуктивної медицини	26-28 травня, Київ	Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9 тел.: (044) 489-49-35, факс: (044) 465-10-46
І з'їзд Українського товариства естетичної медицини	27-28 травня, м. Одеса	Одеський державний медичний університет МОЗ України. 65026, м. Одеса, Валіховський пров., 2 тел.: (048) 723-33-24 Всеукраїнська громадська організація «Українське товариство естетичної медицини» 65026, м. Одеса, вул. Буніна, 10 тел.: (0482) 35-61-68, 35-61-69