



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- НПВЛС в фокусе эффективности и безопасности при медицинском применении**
А.П. Викторов 5
- Гельминтозы в практике акушера-гинеколога**
Г.А. Федорченко 30
- Остеопороз и менопауза**
Клиническое руководство 35
- Низкий рівень холестеролу та вагітність**
Ю.М. Панчишин 43
- Беременность и артериальная гипотензия**
И.Ю. Кузьмина 56

АКУШЕРСТВО

- Эндокринология беременности**
С.И. Жук, Адольф Е. Шиндлер,
Т.Ф. Татарчук, Т.Н. Демина 17
- Алгоритм вибору методу операції кесарева розтину**
Г.О. Казміренко, А.С. Шатковська, І.М. Рудик та ін. 61

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Еволюція уявлень про клімактерій та менеджмент менопаузи**
З.М. Дубоссарська, Ю.А. Дубоссарська 26
- Мониторинг овуляции после лапароскопического лечения трубно-перитонеального бесплодия**
С.С. Фролов, А.В. Чайка 46

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

- Нагносна парауретральна кіста**
О.Б. Прийма 49

МАММОЛОГИЯ

- Общая патология молочных желез**
Рабочая группа Мичиганского университета
здравоохранения, США 51

ДАЙДЖЕСТ

- Физическая активность и беременность** 34

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

- Анонс заходів (2010)** 50

Медицинские журналы для врача-практика

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



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



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



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

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



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

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



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



Редакционная коллегия

Учредитель

Игорь Иванченко

Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

Издатель

«Медицинские аспекты
здоровья женщины»

Генеральный директор

Анастасия Чапльженко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Отдел рекламы

Анастасия Чапльженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор

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

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинские редакторы

Ольга Жигунова
Марина Малей

Литературные редакторы

Елена Заболотная
Алла Яворская

Дизайн/верстка

Андрей Драган

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 08.07.2010
Заказ № 08/07
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

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 Лудия Денисовна

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

Кузнецов Валерий Николаевич

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

Лившиц Людмила Аврамовна

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

Маньковский Борис Никитич

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

Медведь Владимир Исаакович

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

Поворозник Владислав Владимирович

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

Смолянко Иван Иванович

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

Татарчук Татьяна Феофановна

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

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

Шулько Елизавета Евгеньевна

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

Бигер 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

Фернангес Эрвэ

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



НПВЛС в фокусе эффективности и безопасности при медицинском применении



А.П. Викторов, д.м.н., профессор ННЦ «Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС) давно уже стали неотъемлемой частью нашей повседневной жизни, вот почему вопрос их рационального применения сегодня так актуален. Известно, что указанная группа лекарственных средств (ЛС) по своей эффективности достигает 70-80% и относится к одному из наиболее высоких по рейтингам эффективности фармакологических классов препаратов (Дзяк Г.В. и др., 1999), что подтверждается высоким уровнем доказательности (табл. 1).

Основными фармакологическими свойствами НПВЛС являются противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действия, связанные с влиянием (в зависимости от химической структуры препарата) на систему циклооксигеназ (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты (Vane J.R., Botting R.M., 1992).

В тканях организма содержится ЦОГ-1 – фермент, который регулирует синтез простагландинов (ПГ), защищающих от повреждения слизистую оболочку пищеварительного тракта и почек. Именно ингибацией этой

изоформы объясняют характерные побочные реакции (ПР) со стороны ЖКТ, наблюдающиеся при терапии НПВЛС. В норме концентрация ЦОГ-2 в тканях очень низкая; резкое повышение активности этой изоформы фермента отмечают в очаге воспаления. При этом ЦОГ-2 играет важную роль в синтезе ПГ с провоспалительной активностью. Сегодня также известно, что ЦОГ-2 является «структурным» ферментом в тканях мозга, почек, костей и др. (Насонов Е.Л., 2001; Дроздов В.Н., 2005). Как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 катализируют синтез ПГ из арахидоновой кислоты, участвующих в работе центральной нервной (ЦНС), иммунной, сердечно-сосудистой (ССС), пищеварительной, репродуктивной и других систем организма (Bennett J.S. et al., 2005).

Поэтому в зависимости от селективности относительно различных форм ЦОГ была принята следующая классификация НПВЛС (Frolich J., 1997):

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [АСК]);
- неселективные ингибиторы ЦОГ (индометацин, диклофенак, парацетамол, ибупрофен и др.);

Таблица 1. Оценка уровня доказательности различных фармакотерапевтических средств, применяемых при остеоартрите (EULAR, 2003)

Метод лечения	Уровень доказательности метода лечения	Выраженность терапевтического эффекта, разброс	Степень обоснованности рекомендации к применению
Ацетаминофен	1B		A
Опиоидные анальгетики	1B		B
Традиционные НПВЛС	1A	0,47-0,96	A
Коксибы	1B	0,5	A
Местные НПВЛС	1A	1,08	A
Глюкозамин	1A	0,43-1,02	A
Хондроитина сульфат	1A	1,23-1,50	A
Гиалуроновая кислота внутрисуставно	1B	0,0-0,9	B
Кортикостероиды внутрисуставно	1B	1,27	A



- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, этодолак и др.);
- высокоселективные (специфические) ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб и др.).

В иерархии классических НПВЛС по противовоспалительному и обезболивающему эффекту лидером, безусловно, является диклофенак натрия – «золотой стандарт» при лечении ревматических и других заболеваний опорно-двигательного аппарата (табл. 2).

В общей структуре ПР, зарегистрированных в Украине в 2008-2009 гг., ПР от применения НПВЛС занимают 7,6% из всех идентифицированных случаев. Они весьма разнообразны и включают осложнения со стороны пищеварительного тракта и ЦНС, нефротоксичность, гепатотоксичность, реакции гиперчувствительности, кожные аллергические реакции и др. (табл. 3).

Случаи ПР при применении данных НПВЛС регистрировали в разных регионах Украины (табл. 4).

Прежде всего следует обратить внимание на количество случаев ПР, выявленных при приеме диклофенака. Во всех регионах по количеству зарегистрированных случаев ПР диклофенак занимает первое место, особенно в Харьковской области.

При применении нимесулида максимальное количество случаев ПР выявлено в Киеве, а мелоксикама – в Харьковской и Донецкой областях. ПР, вызванные мелоксикамом, не зарегистрированы в Киевской, Черкасской, Волынской и Закарпатской областях (табл. 4).

Максимальное количество случаев ПР, вызванных целекоксибом, зафиксировано в Харьковской области.

Вместе с тем в Киеве, Черновицкой, Сумской, Кировоградской, Донецкой, Херсонской и Николаевской областях таких случаев не выявлено.

Нами также были проанализированы данные о системных проявлениях ПР, вызванных вышеуказанными НПВЛС (рис. 1, табл. 5).

Из таблицы 5 следует, что к зарегистрированным в Украине системным проявлениям ПР, которые вызваны всеми упомянутыми препаратами НПВЛС, относятся нарушения со стороны ЖКТ, ССС, ЦНС и периферической нервной системы, изменения со стороны кожи и ее придатков, аллергические реакции.

■ диклофенак 12 (32,0%) ■ нимесулид 8 (22,0%)
 ■ мелоксикам 8 (22,0%) ■ рофекоксиб 5 (13,0%)
 ■ целекоксиб 4 (11,0%)

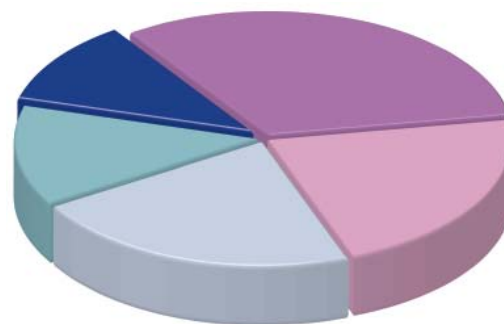


Рис. 1. Количество видов системных проявлений ПР, вызванных приемом НПВЛС

Таблица 2. Рейтинг некоторых НПВЛС по противовоспалительному и обезболивающему действию (средние дозы) (Поворознюк В.В., 2010 с дополнениями)

Противовоспалительное действие	Обезболивающее действие
Индометацин	Диклофенак натрия
Флурбипрофен	Нимесулид
Диклофенак натрия	Индометацин
Нимесулид	Флурбипрофен
Пироксикам	Пироксикам
Кетопрофен	Пипрофен
Напроксен	Напроксен
Ибупрофен	Ибупрофен
АСК	АСК
Пипрофен	Кетопрофен

Таблица 3. Основные системные проявления ПР при применении НПВЛС, информация о которых поступила в ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины (по состоянию на 1.01.2010)

Системные проявления	К-во случаев, %
Аллергические реакции	60,58
Нарушения со стороны пищеварительного тракта	10,97
Нарушения нервной системы	10,47
Расстройства со стороны ССС	7,81
Другие нарушения	10,17



Таблица 4. Количество случаев ПР при применении НПВЛС в разных регионах Украины

Регион Украины	К-во случаев ПР, %			
	диклофенак	нимесулид	мелоксикам	целекоксиб
Киев	4,26	2,36	0,3	-
Киевская область	1,26	0,48	-	0,06
Черниговская область	1,98	0,24	0,06	-
Черкасская область	1,98	0,24	-	-
Полтавская область	3,18	1,14	0,12	-
Днепропетровская область	3,06	0,48	0,54	0,12
Запорожская область	2,76	1,08	0,42	0,12
Житомирская область	1,98	0,6	0,06	0,06
Ровенская область	0,54	0,24	0,06	-
Волинская область	0,18	0,18	-	-
Хмельницкая область	1,08	0,36	0,18	-
Винницкая область	4,08	2,01	0,3	0,12
Львовская область	4,08	0,76	0,54	0,12
Ивано-Франковская область	1,68	0,7	0,06	0,12
Закарпатская область	0,42	0,06	-	-
Черновецкая область	1,74	1,54	0,18	-
Сумская область	0,36	0,18	0,06	-
Харьковская область	18,72	2,26	0,86	0,48
Кировоградская область	1,98	0,24	0,06	-
Луганская область	3,18	0,9	0,42	0,06
Донецкая область	2,08	0,48	0,86	-
Одесская область	0,64	0,12	0,24	0,06
Херсонская область	0,48	0,24	0,06	-
Николаевская область	1,08	0,24	0,06	-
Автономная Республика Крым	4,56	2,22	0,8	0,06
г. Севастополь	1,08	0,36	0,06	0,06
Итого	68,42	19,04	6,3	1,44

Анализируя ситуацию, связанную с нарушениями со стороны ЖКТ при приеме диклофенака натрия, нимесулида, мелоксикама, рофекоксиба и целекоксиба, необходимо подчеркнуть, что у 1480 (100,0%) пациентов эти системные ПР встречаются в 34,72% случаев, выявленных в Украине. Следует отметить, что по количеству зарегистрированных случаев их негативного влияния на ЖКТ упомянутые выше НПВЛС заметно отличаются между собой (рис. 2).

Необходимо обратить внимание на степень риска развития неблагоприятного действия НПВЛС на эмбрион и плод, особенно при назначении их в I триместре беременности. Ряд НПВЛС (табл. 6), например метамизол натрия, фенилбутазон, могут быть причиной полидактилии, агранулоцитоза, атрезии ануса у плода, метгемоглобинемии, появления пурпуры; индометацин, ибупрофен и напроксен могут способствовать преждевременному закрытию артериального протока, что ведет к стойкой легочной гипертензии, перенашиванию беременности и замедлению роста плода.

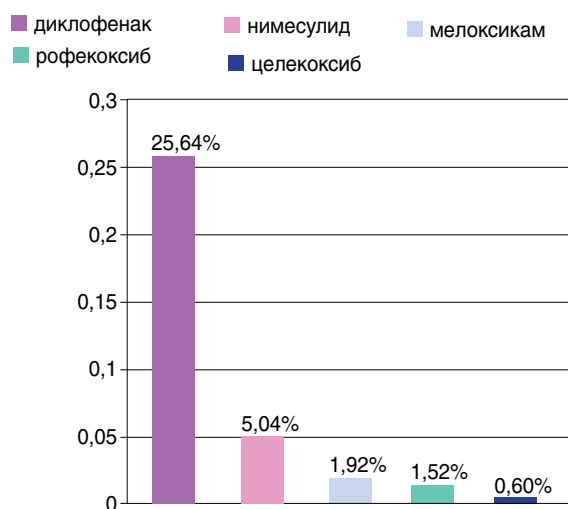


Рис. 2. ПР со стороны ЖКТ, зарегистрированные в Украине при применении диклофенака, нимесулида, мелоксикама, рофекоксиба и целекоксиба



Таблица 5. Системные проявления ПР при применении НПВЛС

Системные проявления ПР	К-во случаев системных проявлений ПР, %				
	диклофенак	нимесулид	мелоксикам	рофекоксиб	целекоксиб
Нарушения со стороны ЖКТ	25,64	5,04	1,92	1,52	0,6
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	0,06	0,06	0,06	-	-
Изменения со стороны кожи и ее придатков	18,86	8,66	1,74	0,82	0,12
Аллергические реакции	19,42	4,02	1,56	0,9	0,6
Расстройства со стороны ССС	1,62	0,42	0,36	0,99	0,06
Сосудистые экстракардиальные нарушения	0,06	-	-	-	-
Нарушения со стороны ЦНС и периферической нервной системы	1,26	0,66	0,48	0,57	0,06
Нарушения зрения	-	-	0,06	-	-
Нарушения со стороны костно-мышечной системы	0,06	-	-	-	-
Дыхательные расстройства	0,6	-	0,12	-	-
Почечные расстройства	0,48	0,06	-	-	-
Гематологические осложнения	0,12	-	-	-	-
Общие нарушения со стороны организма	0,24	0,12	-	-	-
Итого	68,42	19,04	6,3	4,8	1,44

Таблица 6. НПВЛС, которых следует избегать или принимать с осторожностью во время беременности

НПВЛС	Комментарий
Диклофенак	Большинство производителей рекомендует избегать применения (или применять, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск) Кеторолак противопоказан при беременности и родах
Дифлунизал	
Ибупрофен	
Индометацин	
Кетопрофен	
Кеторолак	
Мелоксикам	
Мефенамовая кислота	В III триместре беременности при регулярном приеме возможно преждевременное закрытие артериального протока у плода и стойкая легочная гипертензия у новорожденного. Перенашивание беременности и затяжные роды
Напроксен	
Пироксикам	
Сулиндак	
Теноксикам	
Толфенамовая кислота	
Фенопрофен	
Этодолак	Клинические данные отсутствуют, однако следует проявлять осторожность при решении вопросов о назначении указанных препаратов
Целекоксиб	
Рофекоксиб	



Таблица 7. Прием НПВЛС при кормлении грудью. Проникновение в грудное молоко

НПВЛС	Комментарий
Ацеклофенак	Информация отсутствует, но производитель рекомендует избегать назначения во время лактации
Ибупрофен	Концентрация слишком низкая, однако некоторые производители рекомендуют избегать назначения
Кетопрофен	Количество в грудном молоке предположительно небольшое, но от назначения следует воздерживаться
Кеторолак	Избегать назначения
Мелоксикам	Информация отсутствует, но производитель рекомендует воздерживаться от назначения
Мефенамовая кислота	Концентрация в грудном молоке слишком низкая, чтобы оказать вредное воздействие, но изготовитель рекомендует воздерживаться от назначения
Сулиндак	Информация отсутствует
Фенилбутазон	Избегать назначения
Флурбипрофен	Концентрация в грудном молоке слишком низкая, чтобы оказать вредное воздействие
Целекоксиб	Избегать назначения
Рофекоксиб	Избегать назначения

Таблица 8. Гендерные и возрастные особенности ПР препаратов, зарегистрированные в Украине в 2009 г.

Возраст, годы	Взрослые, %		Возраст	Дети, %	
	женщины	мужчины		девочки	мальчики
19-30	9,6	5,3	0-27 дней	0,0	0,1
31-45	12,0	7,9	28 дней-23 мес	2,1	2,2
46-60	18,3	10,3	2-11 лет	1,9	2,7
61-72	10,2	5,6	12-17 лет	1,5	1,5
73-80	4,1	2,0			
старше 80	1,8	1,1			
Всего	56,0	32,1		5,5	6,3

С осторожностью следует назначать НПВЛС кормящим матерям (табл. 7) в связи с возможностью развития ПР у младенцев: судороги при применении индометацина в дозах, близких к 200 мг/сут, образование геморрагий; нарушения дыхания, ацидоз, риск развития синдрома Рея при применении салицилатов (Зборовский А.Б. и др., 2008).

Известно, что новорожденные и младенцы, а также лица пожилого и старческого возраста относятся к группе риска по возникновению ПР (ВОЗ, 2004) (табл. 8).

Анализ данных за 2009 г. свидетельствует, что в Украине среди пациентов этих возрастных групп выявлено более 50% случаев возникновения ПР при применении данных ЛС.

Основные факторы риска развития ПР и осложнений при фармакотерапии в позднем возрасте (Заборовский А.Б. и др., 2008) таковы:

- вынужденная полипрагмазия из-за полиморбидности;

- необходимость длительного применения ЛС ввиду хронического течения многих заболеваний;
- изменение фармакокинетики и фармакодинамики препаратов;
- несоблюдение режима лекарственной терапии.

В Украине по состоянию на 1.10.09 г (1996-2009 гг.) было зарегистрировано около 1500 случаев развития ПР при применении НПВЛС. Среди представителей этой группы препаратов доминировали: диклофенак (68,42% случаев), нимесулид (19,04%), мелоксикам (6,3%), рофекоксиб (4,8%), целекоксиб (1,44%).

Одними из наиболее часто встречающихся до настоящего времени осложнений фармакотерапии НПВЛС являются нарушения со стороны ЖКТ (Дзяк Г.В. и др., 1999; Викторов А.П., 2002; 2007; 2009). «НПВЛС-гастропатия» (NSAID – gastropathy) – термин, которым принято обозначать эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, часто возникающие при приеме НПВС. Основным



патогенетическим механизмом действия НПВЛС в отношении слизистой желудка является блокада ими ЦОГ-1, которая способствует выработке ПГЕ2 и ПГ12, обеспечивающих ее защиту. Под влиянием данной группы препаратов нарушается баланс между факторами защиты и агрессии в пользу последних. Снижение синтеза ПГ приводит к изменениям внутриклеточного цАМФ и энергообразования, вследствие чего нарушается микроциркуляция в слизистой желудка. Вместе с этим замедляется стимулированный ПГ биосинтез фосфолипидов и глицолипидов. Это снижает стойкость слизистой желудка к действию кислотной агрессии. Механизм образования НПВЛС-индуцированных язв связан с «шунтированием» метаболизма арахидоновой кислоты на 5-липооксигеназный путь и с повышением синтеза лейкотриена В4, а также пептидолейкотриенов LTC4, LTD4, LTE4. Последнее и провоцирует инфильтрацию стенки желудка воспалительными клетками. НПВЛС (прежде всего это относится к неселективным ингибиторам ЦОГ) стимулируют парасимпатическую нервную систему, активизируют мускариновые рецепторы, что приводит к усилению моторики и секреции ЖКТ. Повышенная двигательная активность тонкого кишечника способствует передвижению в его просвет грамотригативных энтеробактерий, которые в условиях недостатка ПГЕ2

повышают ульцерогенность НПВЛС. Колонизация грамотригативными энтеробактериями слизистой ЖКТ значительно затрудняет процессы заживления язвенных дефектов. Считается, что на бактериальную транслокацию влияет именно недостаток ПГЕ2, который связан с угнетением ЦОГ-1 НПВЛС.

В связи с указанными выше системными ПР, характерными для всей группы НПВЛС, при наличии у пациентов нарушений со стороны функции печени или почек необходимо руководствоваться следующими рекомендациями (табл. 9).

Результаты проспективного исследования, проведенного Американской ассоциацией сердца в 2001-2004 гг., показали, что совместное применение диклофенака натрия и АСК в кардиопротекторных дозах не может быть причиной наибольшего риска возникновения кровотечения из верхних отделов ЖКТ в сравнении с другими традиционными НПВЛС. Это может быть аргументом в пользу применения диклофенака у данной категории пациентов.

В исследовании Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS, 2006), проведенном в 386 клинических центрах США и Канады с участием более 8000 пациентов с ревматоидным артритом или остеоартритом, было доказано, что риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений или перфорации при применении целекоксиба, диклофенака и ибупрофена

Таблица 9. НПВЛС, которые следует исключить или применять с осторожностью при заболеваниях печени и почек

НПВЛС	Рекомендации при патологии	
	печени	почек
Ацеклофенак Ацеметацин Диклофенак Дифлунизал Индометацин Кетопрофен Кеторолак Мелоксикам Мефенамовая кислота Набуметон Напроксен Пироксикам Теноксикам Тиапрофеновая кислота Сулиндак Толфенамовая кислота Фенилбутазон Фенопрофен Флурбипрофен Этодолак	Повышают риск желудочно-кишечных кровотечений и вызывают задержку жидкости; исключить при тяжелых заболеваниях	Легкая степень почечной недостаточности (ПН): • использовать наименьшие эффективные дозы и контролировать функцию почек; • отмечается задержка натрия и воды; • нарушения функции почек могут привести к ПН; • нарушения отмечаются также при местном применении препаратов. Умеренная или тяжелая степень ПН: по возможности исключить прием данных НПВЛС
Парацетамол	Исключить при любых нарушениях функции печени	
Целекоксиб Рофекоксиб	При умеренных нарушениях функции печени дозу уменьшают на 50%	



существенно не отличается. В этом же исследовании установили, что по итогам 13-месячного испытания отсутствуют отличия в гастротоксичности между неселективными НПВЛС и целекоксибом.

Сходные по содержанию данные были получены при выполнении программы Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL, 2002-2006 гг.) в 1380 клинических центрах 46 стран, в которую был включен 34 701 пациент (71,8% с остеоартритом и 28,2% с ревматоидным артритом). Во время реализации программы всем больным проводили оценку кардиоваскулярных и желудочно-кишечных осложнений при приеме селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и неселективного ингибитора НПВЛС диклофенака натрия. Было доказано, что использование эторикоксиба не привело к понижению риска развития осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ по сравнению с диклофенаком, даже применяемым в максимальной суточной дозе (150 мг/сут). Риск возникновения этих осложнений со временем не повышался. Главными факторами риска являлись: возраст старше 65 лет, перенесенные ранее осложнения со стороны нижних отделов ЖКТ и возможно сопутствующая антитромбоцитарная терапия.

В последнее время обсуждается вероятное влияние *Helicobacter pylori* на развитие НПВЛС-индуцированных ПР со стороны ЖКТ. Известно, что 60-80% пациентов при приеме НПВЛС страдают гастродуоденальными проявлениями ПР, индуцированными *H. pylori*.

Среди реакций со стороны ЖКТ следует выделить также боль в эпигастральной области, тошноту и диспепсические явления – распространенные причины, снижающие приверженность пациентов к лечению (Donovan J.L. et al., 1992; Wallker A.M. et al., 1992; Scholes D. et al., 1995). Как показывают результаты объединенного анализа 21 рандомизированного контролируемого исследования с участием более 26 500 пациентов, применение целекоксиба было сопряжено с меньшим количеством ПР, связанных с желудочно-кишечной переносимостью, чем напроксена, ибупрофена и диклофенака (Niculescu L. et al., 2009). Таким образом, назначение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 остается оправданным для снижения гастротоксичности НПВЛС у пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны пищеварительного тракта.

По нашим данным (рис. 2), в Украине по итогам 2009 г. количество случаев возникновения ПР со стороны ЖКТ, вызванных приемом диклофенака, доминирует в сравнении с применением других НПВЛС. Однако необходимо подчеркнуть, что частота назначений, объемы продаж препаратов диклофенака превышают аналогичные показатели других представителей НПВЛС. Кроме того, эти ЛС более доступны по цене, а их эффективность и безопасность достаточно хорошо изучены и известны как врачам, так и пациентам.

Еще одним видом осложнений фармакотерапии при применении НПВЛС является гепатотоксич-

ность, которая может проявляться повышением уровня печеночных ферментов – аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ). При этом нарушения со стороны печени в разной степени характерны для всех НПВЛС. Согласно результатам объединенного анализа 41 рандомизированного исследования, частота развития ПР со стороны печени была сходной у пациентов, принимавших плацебо, целекоксиб, ибупрофен и напроксен, однако ниже, чем у больных, получавших диклофенак (Soni P. et al., 2009).

Гепатотоксическое действие НПВЛС (табл. 10) развивается вследствие активации иммуноаллергических, токсических или смешанных механизмов. Для иммуноаллергических гепатитов характерны развитие ПР в начале применения НПВЛС и отсутствие связи между дозой и клинической симптоматикой. Токсический гепатит развивается на фоне длительного приема НПВЛС (в течение нескольких месяцев) и, как правило, проявляется желтухой. Токсический механизм возникновения гепатита связан с образованием цитотоксических метаболитов, которые не могут быть нейтрализованы в условиях истощения глутатионовых резервов печени (при хронической интоксикации, алкоголизме и др.). Возможность возникновения повреждения печени подтверждается тем, что большинство НПВЛС проходит этап биотрансформации с образованием опасных метаболитов именно в печени. Дальнейшее истощение запасов глутатиона приводит к накоплению свободного радикального метаболита и инициации перекисного окисления липидов, что играет решающую роль в некротизации гепатоцитов при хроническом отравлении. Гепатотоксический эффект НПВЛС может проявляться и гепатогенной энцефалопатией – синдромом Рея, в основе которого лежит генерализованное повреждение митохондрий у детей с врожденными дефектами митохондриальных ферментов. Необходимо подчеркнуть, что гепатотоксичность присуща практически всем НПВЛС. Именно поэтому при их выборе следует руководствоваться главным критерием рациональной фармакотерапии – соотношением риск/польза.

Известно, что ПГЕ2, ПГD2, ПГI2, ПГF2 свойственны такие функции в тканях системы кровообращения, как вазодилатация, увеличение диуреза, снижение АД, усиление коронарного кровотока, сердечного выброса, сокращения миокарда, нарушение агрегации тромбоцитов. НПВЛС могут вызывать задержку натрия в тканях, усиливая застойную сердечную недостаточность, снижая эффективность антигипертензивной терапии диуретиками, β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами ангиотензиновых рецепторов, что приводит к гипертензии и повреждению миокарда.

Кардиоваскулярные проявления ПР характерны преимущественно для специфических ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб и др.) и связаны с угнетением синтеза вазодилатирующего эндотелиального ПГI2 (за его синтез отвечает ЦОГ-2). Так, по



Таблица 10. Сравнительная характеристика гепатотоксичности некоторых НПВЛС (ВОЗ, 2008)

НПВЛС – индуцированные повреждения печени	АСК	Ибупрофен	Диклофенак	Нимесулид	Напроксен	Парацетамол/ацетаминофен
Общее количество случаев в структуре ПР %	26 723/58 549 0,94 (2,2)	29 439/56 569 1,1 (1,9)	29 017/53 375 3,4 (1,8)	1500/2507 12,0 (1,66)	23 284/47 059 12,2 (1,7)	19 950/46 347 2,34 (2,32)
Цирроз печени, %	1,4	1,69	1,06	1,2	2,2	1,23
Повышение активности трансаминаз, %	9,7	6,31	10,5	26,5	10,2	10,01
Нарушения функции печени, %	22,5	28,7	35,9	10,2	29,8	17,1
Почечная ПН, %	6,3	6,03	3,2	3,6	4,59	21,1
Геморрагии печени, %	0,18	-	-	-	0,17	0,03
Инфаркт печени, %	0,18	0,14	-	-	-	0,09
Некроз печени, %	1,62	2,9	2,06	1,8	2,89	0,09
Гепатиты, %	30,6	32,4	31,1	42,7	26,8	21,07
Боль в области печени, %	0,36	0,42	-	-	0,17	0,03
Холестатический гепатит, %	13,4	13,4	9,7	7,9	10,2	5,1
Хронический активный гепатит, %	0,36	0,28	0,055	0,3	0,17	0,03
Гепатоцеллюлярные осложнения, %	8,3	5,4	5,11	4,6	6,97	9,09
Новообразования печени, %	0,18	0,42	-	3,6	0,34	0,18
Злокачественные опухоли печени, %	0,36	0,28	0,16	-	0,34	0,06
Доброкачественные опухоли печени, %	0,18	-	-	-	0,34	-
Кисты печени, %	-	0,49	-	-	-	-
Гепаторенальный синдром, %	0,18	0,7	0,55	-	1,53	1,32
Гепатомегалия, %	1,26	0,98	0,77	0,3	2,04	1,68

данным многоцентрового параллельного рандомизированного контролируемого исследования Successive Celecoxib Efficacy and Safety Study (SUCCESS VI) у больных, которые получали целекоксиб, отмечались такие сердечно-сосудистые проявления ПР, как периферические отеки (2,1% случаев) и артериальная гипертензия (0,8%).

В отличие от селективных и высокоспецифических ингибиторов ЦОГ-2 неселективные НПВЛС незначительно влияют на уровень АД. При проведении метаанализа данных PubMed и системных анализов Кокрановской базы данных, опубликованных до марта 2007 г., было установлено следующее. При проведении контроля за изменениями систолического и диастолического АД на фоне пероральной терапии ибупрофеном, диклофенаком, напроксеном, сулиндаком и набуметоном на протяжении 4 нед было выявлено, что длительная фармакотерапия диклофенаком не влияла на показатели АД, в частности не вызывала повышение АД.

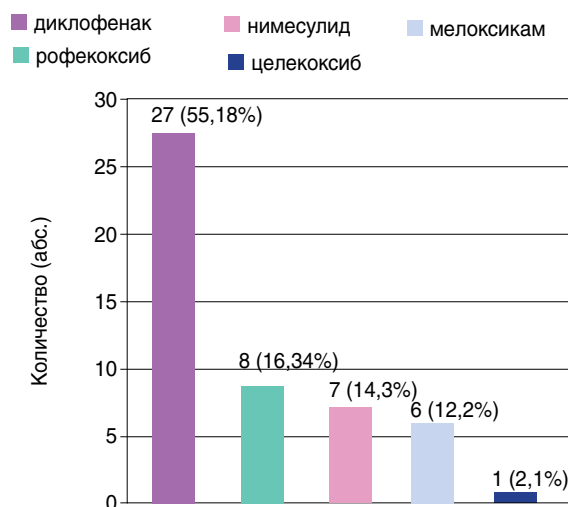


Рис. 3. Общее количество зарегистрированных случаев нарушений со стороны ССС при применении диклофенака, нимесулида, мелоксикама, рофекоксиба и целекоксиба в Украине в 2009 г.



Анализ общего количества сердечно-сосудистых ПР при назначении ряда широко применяемых НПВЛС в Украине в 2009 г. представлен на рисунке 3.

Наибольшее количество ПР со стороны ССС при приеме диклофенака по сравнению с другими НПВЛС можно объяснить теми же причинами, которыми объяснялась аналогичная частота возникновения ПР со стороны ЖКТ. Однако препараты из группы коксибов, для которых более присущи сердечно-сосудистые осложнения, пока назначают значительно реже, чем препараты диклофенака. Вследствие этого, на наш взгляд, реальная картина ПР со стороны ССС, регистрируемых в Украине, несколько искажена.

Относительно редкими проявлениями ПР при применении НПВЛС являются осложнения со стороны почек: транзиторная и в целом умеренно выраженная задержка жидкости и электролитов, а также острая ишемическая ПН. Ингибирование синтеза ПГЕ2 может привести к увеличению реабсорбции натрия, провоцируя периферические отеки, что является наиболее частым проявлением ПР.

Гиперкалиемия – другое нарушение водно-электролитного баланса, развивающееся в результате ингибирования синтеза ПГ в почках. Высокий риск развития гиперкалиемии возникает у пациентов, которые получают вместе с НПВЛС препараты калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ. Именно ингибированием ПГ на фоне приема НПВЛС объясняется нарушение функции почек, которое проявляется в виде отеков.

Острая ПН является редким, но потенциально серьезным проявлением ПР при применении НПВЛС, которое возникает в результате снижения почечной перфузии на фоне ингибирования синтеза ПГЕ2. Факторы риска, подобные вышеуказанным, характерны для развития дисбаланса электролитов. Кроме того, к ним относятся сепсис, шок, гиперренинемия, гиперальдостеронемия. При приеме НПВЛС на протяжении длительного времени (3–6 мес) могут развиваться и органические повреждения почечной паренхимы, которые часто проявляются в виде интерстициального нефрита («анальгетическая нефропатия»).

К весьма редким проявлениям ПР относятся нефротический синдром и сосочковый некроз. НПВЛС могут вызвать и острый внутритканевой нефрит, механизм возникновения которого основывается на большей доступности арахидоновой кислоты для выработки лейкотриенов (простогландинов-лейкотриеновый шунт). Проведенная сравнительная характеристика неселективных ингибиторов ЦОГ и специфических ингибиторов ЦОГ-2 свидетельствует, что оба ряда НПВЛС одинаково вызывают транзиторную задержку натрия, несмотря на то что специфические ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб) не влияют на клубочковую фильтрацию.

Серьезными проявлениями ПР, возникающими при применении НПВЛС, являются нарушения гемопоэза

■ диклофенак ■ нимесулид ■ мелоксикам
■ рофекоксиб ■ целекоксиб

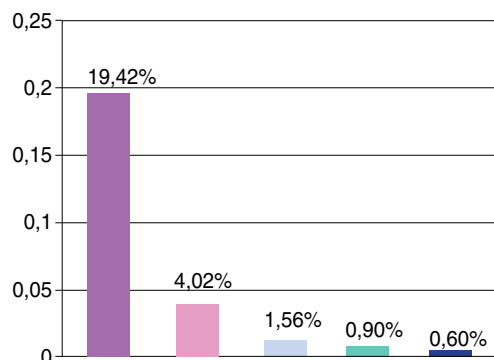


Рис. 4. Общее количество случаев аллергических реакций при применении диклофенака, нимесулида, мелоксикама, рофекоксиба и целекоксиба, зарегистрированных в Украине в 2009 г.

в виде лейкопений (в т.ч., агранулоцитоза), тромбоцитопении, анемии. Последнее объясняется угнетением кроветворной функции костного мозга, обусловленной приемом НПВЛС.

К аллергическим проявлениям ПР относят кожные реакции (рис. 4) в виде зуда, крапивницы, фотосенсибилизации, отека Квинке, конъюнктивита, эозинофилии, вазомоторного ринита. Реже ПР проявляется в виде бронхоспазма, а также в виде анафилактического шока (при парентеральных путях введения НПВЛС). Эти нарушения связывают с ингибированием синтеза ПГЕ2 (преимущественно неселективными ингибиторами ЦОГ).

Как видно из рисунков 4 и 5 диклофенак занимает первое место по количеству случаев аллергических реакций в сравнении с нимесулидом, мелоксикамом, рофекоксибом и целекоксибом. На втором месте – нимесулид; третья позиция принадлежит мелоксикаму, четвертая – рофекоксибу, а пятая – целекоксибу.

Известно, что ряд традиционных НПВЛС (индометацин, напроксен, ибупрофен) ингибируют трансформацию лимфоцитов, которую вызывают разные антигены, в связи с чем проявляется определенное вторичное иммунодепрессивное действие этих НПВЛС. Вместе с тем они угнетают процессы хемотаксиса и фагоцитоза, а также миграцию стволовых клеток, Т- и В-лимфоцитов. Некоторые НПВЛС ингибируют продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками и способны индуцировать экспрессию генов апоптоза или белков теплового шока, которые защищают клетки от цитотоксического действия. Вторичное иммунодепрессивное действие НПВЛС определяется уменьшением проницаемости капилляров, что затрудняет контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном, антител с субстратом и стабилизацию лизосомальных мембран в макрофагах. Последнее ограничивает расщепление плохо растворимых антигенов, необходимое для развития иммунной реакции. Таким образом,

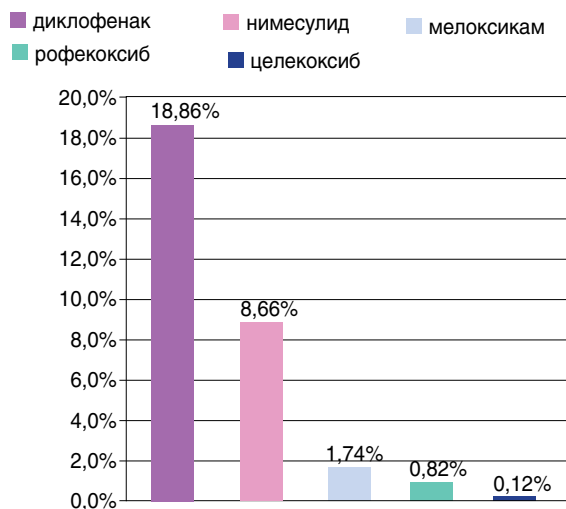


Рис. 5. Аллергические реакции со стороны кожи и ее придатков при применении диклофенака, нимесулида, мелоксикама, рофекоксиба и целекоксиба.

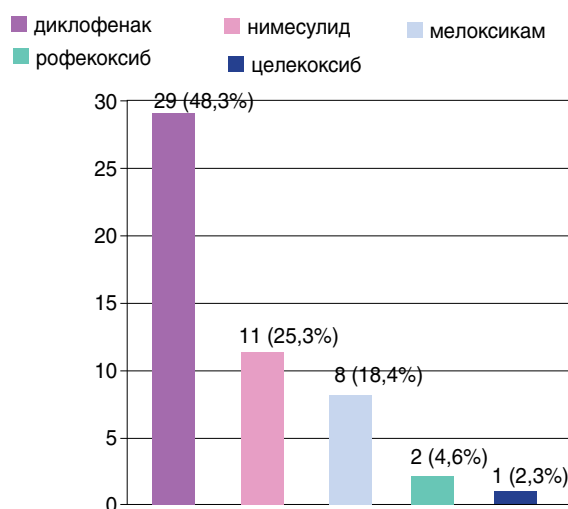


Рис. 6. Общее количество зарегистрированных случаев нарушений со стороны ЦНС и периферической нервной системы при применении некоторых НПВЛС в Украине в 2009 г.

нерациональное применение НПВЛС в лечении аутоиммунных системных воспалительных заболеваний может вызвать вторичный медикаментозный иммунодефицит.

Нейротоксические проявления ПР при приеме НПВЛС выражаются в виде обмороков, головной боли, чувства усталости и расстройства сна. Психические нарушения проявляются помутнением сознания и галлюцинациями. Проникновение НПВЛС в ЦНС вызывает обострение психических заболеваний (шизофрению, аффективные расстройства), что связано с угнетением образования ПГ в головном мозге. Ряд традиционных НПВЛС может повышать уровень кинуреновой кислоты в тканях мозга. Кинуреновая кислота является антагонистом NMDA-рецепторов, которые участвуют в развитии анальгетического эффекта и занимают определенное место в патогенезе шизофрении. Интересным является то, что нейротоксичность характерна как для неселективных ингибиторов ЦОГ, так и для специфических ингибиторов ЦОГ-2.

Из общего количества системных проявлений ПР в Украине зарегистрировано 30,2% случаев нарушений со стороны кожи и ее производных, вызванных упомянутыми НПВЛС (рис. 5). ПР со стороны ЖКТ занимают примерно такую же долю в структуре системных проявлений при использовании данной группы препаратов.

Третье место среди системных проявлений, вызванных приемом НПВЛС, занимают аллергические реакции, которые встречаются в 26,5% случаев у 1480 (100%) пациентов. Соотношение в количестве аллергических реакций среди отмеченных выше НПВЛС аналогично представленным на рисунках 2 и 5.

По количеству нарушений со стороны кожи, вызванных приемом диклофенака (рис. 5), этот препарат

находится на первой позиции в сравнении с нимесулидом, мелоксикамом, рофекоксибом, целекоксибом. Нимесулид занимает вторую позицию, мелоксикам – третью, рофекоксиб и целекоксиб – четвертую и пятую соответственно.

Прием НПВЛС может обусловить развитие ретинопатий и кератопатий. Путем угнетения аэробного метаболизма глюкозы НПВЛС повышается глюкозо-6-фосфатазная активность, уровень катехоламинов и глюкокортикоидов. Это приводит к возникновению гипергликемии, глюкозурии, истощению печеночного и мышечного запасов глюкозы.

Некоторые НПВЛС могут оказывать тератогенное действие на развивающийся плод в связи с нарушением синтеза ПГЕ₂, участвующего в поддержании мышечного тонуса матки.

Нельзя обойти вниманием вопрос, касающийся летальных случаев при назначении НПВЛС. По данным ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины, только в 2009 г. зарегистрировано 7 (0,7%) случаев с летальным исходом при назначении препаратов этой фармакологической группы (рис. 7).

Динамика продаж НПВЛС в 2009 г. свидетельствует об увеличении группы неселективных ингибиторов ЦОГ, в первую очередь с диклофенаком в качестве действующего вещества. Аналитики подчеркивают, что средняя цена этих ЛС значительно ниже, чем представителей селективных ингибиторов ЦОГ-2. Как указано в другом аналитическом обзоре (еженедельное издание «Аптека»), среди причин отказа пациентов от приобретения лекарств почти в 60% случаев указывается неприемлемая цена. Подобная ситуация в первую очередь отражается на деятельности врачей, которым в своей практике чаще всего приходится назначать больным НПВЛС предыдущих поколений – неселективные ингибиторы ЦОГ.



■ диклофенак 3 (43,0%) ■ нимесулид 2 (29,0%)
■ мелоксикам 1 (14,0%) ■ рофекоксиб 1 (14,0%)

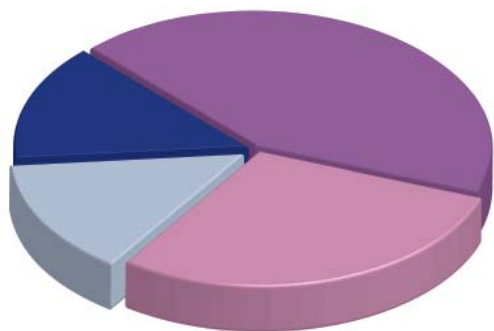


Рис. 7. Летальные случаи в Украине при применении диклофенака, нимесулида, мелоксикама и рофекоксиба в 2009 г.

Результаты аналитических исследований, проведенных нами впервые в Украине в 2003-2009 г., касались 1480 случаев ПР, вызванных диклофенаком, нимесулидом, мелоксикамом, рофекоксибом и целекоксибом, зарегистрированными в 1996-2009 гг. Они свидетельствуют о том, что ПР при применении этих препаратов отмечались во всех регионах Украины и на протяжении всего периода наблюдения увеличивались. Наибольшее количество системных нарушений выявлено при приеме диклофенака, наименьшее – при назначении целекоксиба. Среди проявлений ПР при применении перечисленных выше ЛС преобладают негативное действие на ЖКТ, аллергические реакции (в т.ч. со стороны кожи и ее придатков), расстройства со стороны ССС, ЦНС и периферической нервной системы.

На основании полученных нами результатов исследований 2007-2008 гг. сформированы и вступили в действие предложения рабочей группе ГФЦ МЗ Украины, касающиеся целесообразности включения указанных НПВЛС в перечень препаратов и в проект 2-го издания Государственного формуляра ЛС (раздел «Ревматология. Лекарственные средства»). Эти же данные также учтены при создании и утверждении Приказа № 531 от 24.07.09 г. МЗ Украины «Про затвердження Порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарних закладах охорони здоров'я», зареєстрованого Міністерством юстиції України от 17.08.2009 г. № 774/16790.

Итак, приведенные данные свидетельствуют о том, что применение разных представителей НПВЛС могут иметь серьезные негативные последствия для здоровья и качества жизни пациента. В первую очередь это относится к препаратам, которые чаще все-

го назначают больным. Согласно мировым данным ВОЗ, ПР от применения НПВЛС по распространенности занимают второе место после антибактериальных ЛС, а в Украине за 2006-2008 гг. – третью позицию после антибактериальных средств, кровозаменителей и перфузионных растворов. По нашим данным и данным ГФЦ МОЗ Украины, появление ПР при назначении НПВЛС у больных ревматологического профиля и с заболеваниями суставов требовало отмены препаратов при применении диклофенаканатрия – у 65,2% пациентов, нимесулида – у 51,2%, мелоксикама – у 74,3%, индометацина – у 79,1% лиц. В Украине средний период лечения осложнений со стороны ЖКТ (как наиболее частых проявлений ПР на фоне приема НПВЛС) составляет 6 нед, а средние затраты на их диагностику и лечение – 334,4 грн (на основании цен 2002-2003 гг.). В настоящее время и в условиях отсутствия системы медицинского страхования затраты на эти необходимые расходы значительно повысились и требуют дополнительных государственных дотаций или непосредственно собственных финансовых затрат больного.

Исходя из необходимости максимально обеспечить эффективную и безопасную фармакотерапию, в 2008 г. FDA (США) опубликовало Approved Drugs List (Перечень ЛС, разрешенных для медицинского применения в США). Согласно рекомендациям FDA, контроль за использованием препаратов, указанных в этом Перечне, должен быть обязательно усилен, особенно в плане предупреждения развития ПР. Среди указанных в Перечне препаратов имеется ряд лекарств, относящихся к группе НПВЛС: ибупрофен, аспирин, вальдекоксиб, мелоксикам, кетопрофен. Все перечисленные препараты представлены на отечественном фармацевтическом рынке и активно используются в клинической практике. Поэтому необходимость тщательного контроля за их безопасным применением не должна вызывать недоумения. О каких бы фармакологических группах ЛС не шла речь, абсолютно безопасных лекарств не было, нет и не предвидится в обозримом будущем. В завершение этой статьи хотелось бы еще раз обратить внимание коллег, что в основе проводимой рациональной фармакотерапии всегда должна лежать адекватная оценка соотношения риск/польза от использования любых ЛС. Такой подход должен стать нашим профессиональным вкладом в нормализацию качества жизни пациента. Поэтому введение МЗ Украины мониторинга применения препаратов в лечебно-профилактических учреждениях как начала внедрения II уровня фармацевтического надзора является своевременным шагом. Подобный подход уже давно применяется в большинстве стран мира.





Эндокринология беременности

В Киеве 16 апреля 2010 г. в стенах Центрального дома офицеров состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Эндокринология беременности», организованная фармацевтической компанией «Солвей Фармацевтикалз» (в 2009 г вошедшая в состав Эбботт), приуроченная к 10-летию юбилею препарата Дуфастон® в Украине.

Во вступительном слове президент Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, член-корреспондент АМН Украины, д.м.н., профессор Б.М. Венцовский подчеркнул, что рассматриваемая сегодня тема чрезвычайно важна, поскольку касается сохранения репродуктивного здоровья нашей нации. Он отметил, что появление новых научных данных доказательной медицины, результатов клинической практики обуславливает необходимость регулярного пересмотра существующих протоколов ведения пациенток с различной патологией. Последнее изменение, которое было внесено, – это критерии установления диагноза «привычное невынашивание беременности» (ПНБ) не после трех, а после двух случаев самопроизвольного прерывания беременности. Необходимо помнить, что на 80% демографические проблемы являются социальными, которые врачи акушеры-гинекологи решить не могут, а на 20% – это проблемы, находящиеся в их компетенции: бесплодие, невынашивание беременности и перинатальные потери.

Затем к присутствующим с приветственным словом обратился Глава представительства «Солвей Фармацевтикалз» в Украине и Белоруссии Г.А. Викторов. Он поблагодарил собравшихся за участие в конференции, посвященной знаковому событию, сделав акцент на том, что в этом году отмечается 10 лет успешного применения Дуфастона® в Украине. Г.А. Викторов подчеркнул, что благодаря совместной работе, которую проводят ведущие специалисты и практикующие акушеры-гинекологи, тысячи женщин в нашей стране смогли обрести радость материнства, поверив в эффективность и надежность Дуфастона.

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика, д.м.н., профессор С.И. Жук вниманию слушателей представила доклад «Прегравидарная подготовка женщин – современное требование акушерской практики».



Современные показатели работы акушерско-гинекологической службы (репродуктивное здоровье женщин, бесплодие, перинатальная заболеваемость и смертность, материнская заболеваемость и смертность) требуют изменений существующих положений работы акушеров-гинекологов.

Согласно действующим протоколам, предусмотрена профилактика различных видов патологии у женщин с целью улучшения вышеперечисленных показателей. В рамках этих протоколов выделена третичная профилактика, которая включает хирургическую коррекцию врожденных пороков развития, в т.ч. выявленных пренатально, или патогенетическое лечение с целью предупреждения клинического развития патологического процесса и его осложнений на фоне беременности.

В связи с этим при пересмотре существующих протоколов предлагается введение раздела прегравидарной подготовки. Он включает перечень обследований и схемы прегравидарной подготовки у лиц с патологией репродуктивной и экстрагенитальной сфер.

Такая новация объясняется тем, что несвоевременная диагностика и неадекватная коррекция дисгормональных расстройств приводят к тому, что последствиями первичных нарушений репродуктивной системы становятся стойкие органические изменения – формирование хронического болевого синдрома, новообразований в яичниках, бесплодия различного генеза, эндометриоза, внематочной беременности и невынашивания (Сметник В.П., Тумилович Л.П., 2001).

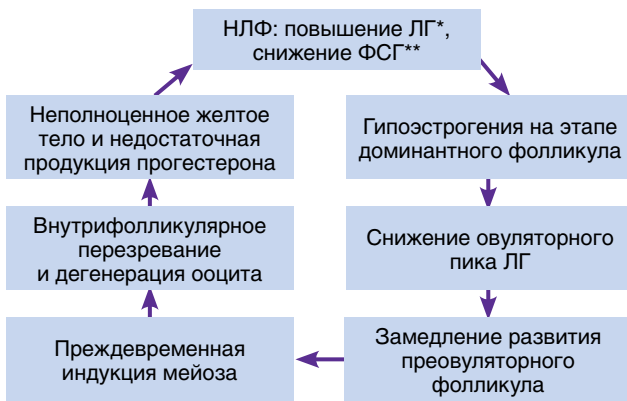
Дисгормональные нарушения – одна из наиболее распространенных патологий у женщин. В структуре заболеваний женской половой сферы у подростков на первом месте находятся нарушения менструального цикла (МЦ) (34–61%), в большинстве случаев функционального генеза. Именно нарушения менструальной функции наиболее часто становятся манифестным признаком гормонального дисбаланса всей репродуктивной системы. При этом в структуре всей гинекологической патологии нарушения МЦ наблюдаются в 60–70% случаев. Первичная дисменорея как функциональное расстройство составляет от 43 до 90% всех нарушений МЦ (Уварова Е.В., Гайнова И.Г., 2004).

Весьма часто дисгормональные нарушения проявляются недостаточностью эстрогенов в организме. Среди причин развития гипоестрогении выделяют следующие:

- воспалительные заболевания генитальной и экстрагенитальной локализации;
- удаление или резекция яичника по причине кист яичника, гнойно-воспалительных образований, внематочной беременности;
- медикаментозная стимуляция овуляции и длительное применение кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов;
- врожденная резистентность ткани яичников (проявляется в период становления репродуктивной функции).

На рисунке 1 схематически представлен патогенез развития недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) на фоне гипоестрогении.

Снижение содержания эстрадиола и прогестерона, а также нарушение их соотношения приводит к дисбалансу простагландинов (ПГ) ПГФ2α, ПГЕ2, которые являются местными



* ЛГ – лютеинизирующий гормон.
** ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Рис. 1. Патогенез развития НЛФ на фоне гипоэстрогении

регулирующими субстанциями, обеспечивающими сократительную функцию маточных труб и пассаж яйцеклетки.

В случае дисбаланса местных регулирующих субстанций развиваются следующие состояния:

- функциональная дисменорея;
- предменструальный синдром (ПМС);
- нарушение сократительной активности матки и маточных труб (внематочная беременность);
- синдром хронической тазовой боли, НЛФ;
- недостаточная подготовка эндометрия к беременности, бесплодие (схема 1).

Далее автор представила схему ведения женщин, у которых существует проблема недостаточной выработки организмом собственных половых гормонов. Она отметила, что уже в течение 10 лет с момента появления в Украине препарата дидрогестерон (Дуфастон) использует его в своей клинической практике. А полученные результаты, свидетельствующие о его эффективности и безопасности, позволяют рекомендовать Дуфастон для ведения пациенток с гипофункцией яичников, а также в комплексном лечении дисменореи.

Гипофункция яичников

Подготовка к беременности

1. Проведение циклической гормональной терапии: Фемостон 2/10 в течение 28 сут с добавлением Дуфастона по 10 мг с 16-го дня цикла (2-3 цикла).

2. При отсутствии беременности – стимуляция овуляции (2-3 цикла).

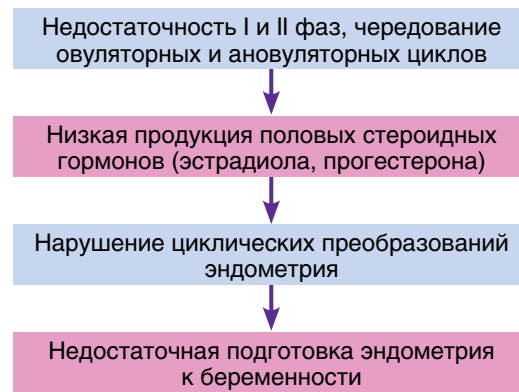
3. При отсутствии беременности и при нормальных графиках базальной температуры проводят дополнительное обследование для выявления причин вторичного бесплодия.

При наступлении беременности

Продолжение приема Дуфастона по 10 мг 2 раза в сутки до 16-20 нед беременности при постоянном мониторинговании на предмет угрозы прерывания беременности.

Затем С.И. Жук сообщила о результатах научной работы, проведенной на кафедре акушерства и гинекологии медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика касательно внематочной беременности. Так, по данным этого исследования, частота первой внематочной беременности у женщин без дисменореи составила 21,4%. В то же время у пациенток с дисменореей ана-

Схема 1. Патогенез гипофункции яичников



логичный показатель находился в пределах от 42,9% (I степень дисменореи) до 57-59% (соответственно III и II степень дисменореи). Подобные различия отмечены и в показателях гормонального профиля у пациенток с дисменореей, женщин с перенесенной внематочной беременностью и у лиц контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1. Уровень яичниковых гормонов у женщин исследуемых групп

Группы пациенток	Гормоны сыворотки крови	
	Эстрадиол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Женщины с дисменореей	171,68 ± 13,5	3,7 ± 0,23
Лица, перенесшие внематочную беременность	154,44 ± 10,8	5,8 ± 0,26
Контрольная группа	957,54 ± 18,7	10,47 ± 0,42

Соотношение стероидных гормонов – эстрадиол/прогестерон – в исследуемых группах было следующим: в группе с первичной дисменореей – 0,49; у женщин, перенесших внематочную беременность, – 0,48; в контрольной группе – 0,97.

Автор представила вниманию слушателей схему коррекции дисменореи по принципу корректирующей гормональной терапии (табл. 2), которую применяли во время проводившегося исследования.

Варианты прегравидарной подготовки у различных категорий женщин

Первичная профилактика

Рекомендации семьям, которые планируют беременность:

1. Планирование беременности в наиболее благоприятное время для супругов.
2. Проведение прегравидарной профилактики перед каждой беременностью.
3. Прививка против краснухи.
4. Прием комплекса витаминов, содержащих фолиевую кислоту, за 1 мес до планируемой беременности и в течение I триместра беременности.
5. Оценка физического развития супругов и рекомендации диетологов по вопросам питания.
6. Информирование врача о наличии у супругов хронических заболеваний (сахарного диабета и других



Таблица 2. Лечение дисменореи по принципу корректирующей гормональной терапии

Клинические критерии	Схема лечения	Длительность
Дисменорея тяжелой и среднетяжелой степени Базальная температура IV, V типов Снижение содержания прогестерона и эстрадиола в овуляторный период	Фемостон 2/10 по 1 таблетке 1 раз в день с 1-го по 28-й день МЦ и Дуфастон по 1 таблетке 1 раз в день с 15-го по 26 день МЦ	12 мес
Дисменорея средней степени тяжести Базальная температура III типа Нарушение овуляции Снижение содержания прогестерона при снижении или нормальном содержании эстрадиола	Фемостон 2/10 по 1 таблетке 1 раз в день с 1-го по 28-й день МЦ	12 мес
Дисменорея легкой и средней степени тяжести Овуляция не нарушена Базальная температура I, II типов Нормальное содержание прогестерона и эстрадиола в овуляторный период	Фемостон 2/10 по 1 таблетке 1 раз в день с 1-го по 28-й день МЦ	6 мес

метаболических нарушений, эпилепсии, гипертонической болезни и т.д.) с целью необходимого обследования и лечения.

7. Обследование на ВИЧ-инфекцию, токсоплазмоз, цитомегаловирус, герпес, краснуху и другие инфекции.

8. Информирование врача о курении супружеской пары, употреблении алкоголя, наркотиков, длительном применении лекарственных препаратов, наличии тяжелой работы или контакта с вредными физическими, химическими или биологическими факторами.

9. Консультация генетика с целью исключения наследственных заболеваний в семье.

10. Информирование врача о проблемах здоровья у ближайших родственников супружеской пары.

Первичная индивидуальная профилактика у женщин с отягощенным гинекологическим и акушерским анамнезом

При невынашивании беременности в группе высокого и умеренного риска необходимо проводить прегравидарную подготовку следующим образом.

- При дисгормональных нарушениях проводят гормональную коррекцию в зависимости от причины бесплодия или невынашивания и результатов гормональных обследований (применение гестагенов).
- При повышении агрегации тромбоцитов и/или повышении содержания в крови фактора Виллебранда необходимо назначать курантил в дозе 25 мг 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день МЦ.
- При нарушении агрегационной функции тромбоцитов показано проведение антиагрегантной терапии курантилом в дозе 25-75 мг 3 раза в сутки курсами по 21 дню; продолжается и в I триместре беременности.
- При гиперкоагуляции и/или активации внутрисосудистого свертывания крови (повышении концентрации Д-Димер, растворимых фибриномономерных единиц комплексов) назначают антикоагулянтную терапию (фраксипарин или фракмин курсами по 5-10 дней в дозе от 0,3 до 0,6 мл).
- При антифосфолипидном синдроме необходимо проводить курсы плазмафереза и введения иммуноглобулинов (итраглобина).

- При гипергомоцистеинемии, кроме антикоагулянтной терапии, применяют фолиевую кислоту (фолацин) и витамины группы В (В₁, В₂, В₆).
- Наряду с коррекцией системы гемостаза необходимо применять антиоксиданты – хофитол и цинарин.
- Для нормализации процессов обмена показан прием аскорбиновой кислоты, каротина и витаминов В₁ и В₆.
- Контроль параметров свертываемости крови у пациенток с тромбофилическими расстройствами следует проводить каждые 2-3 нед в зависимости от тяжести нарушения свертывания крови.

При наступлении беременности необходимо как можно раньше определить параметры гемостаза, а при показаниях – проводить коррекцию в течение I триместра беременности.

Следует отметить, что на современном этапе развития медицины увеличивается количество пациенток, у которых беременность наступила после применения вспомогательных репродуктивных технологий, что естественным образом отражается на течении периода гестации.

Особенности течения беременности у пациенток после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

- Высокая частота невынашивания – до 30-44% (в популяции 10-20%).
- Раннее развитие лютеиновой недостаточности (одна из главных причин невынашивания в I триместре).
- Высокая частота преждевременных родов – от 19 до 37,6%.
- Иммунологические механизмы прерывания беременности.
- Длительный стресс.
- Изменения коагуляции с развитием тромбофилических состояний.

Среди причин развития лютеиновой недостаточности выделяют следующие:

- стимуляцию овуляции в рамках программы ЭКО на фоне длительной десенсилизации гипофиза агонистами или антагонистами ГнРГ;



- после стимуляции беременность наступает на фоне суперфизиологической выработки эстрадиола и относительно низкой — прогестерона;
- дефицит прогестерона после аспирации зернистых клеток во время пункции яичников;
- асинхронное созревание эндометриальных желез и стромы по отношению к овуляции.

Первичная индивидуальная профилактика у женщин при проведении вспомогательных репродуктивных технологий

1. Дополнительные репродуктивные технологии применяют на фоне гормональной коррекции в зависимости от причины бесплодия и результатов гормональных обследований.

2. Учитывая возможную связь между параметрами гемостаза и стимуляцией овуляции, необходимо начинать профилактику низкомолекулярными гепаринами (НМГ) утром в тот день, когда начинается стимуляция овуляции гонадотропинами.

3. Для минимизации риска кровотечения в момент забора ооцита НМГ не вводят в тот же день, а их введение возобновляют на следующий день.

4. В день перенесения эмбриона введение НМГ откладывается до момента подсадки, продолжается дальше до получения результатов.

5. У женщин, у которых беременность наступает, лечение НМГ продолжается согласно предложенной схеме.

6. Все пациентки после ЭКО должны получать терапию фолиевой кислотой, т.к. необходимо учитывать риск тромбоза, связанный с гипергомоцистеинемией.

7. При необходимости длительного передвижения на транспорте рекомендуются компрессионный трикотаж, гимнастика для ног и адекватный питьевой режим.

8. У женщин с синдромом гиперстимуляции яичников необходима профилактика тромбоэмболических осложнений назначением НМГ.

Профессор Адольф Е. Шиндлер, директор Института медицинских исследований и образования (Эссен, Германия) выступил с докладом «Роль дидрогестерона (Дуфастона) в терапии нарушений I триместра беременности».



Несмотря на то что прогестагены принадлежат к одной группе, все они различаются по структуре, активности и оказываемым эффектам.

Дидрогестерон (6-дегидро-ретро-прогестерон) был создан Реринком (Reerink) и др. в 50-х годах прошлого столетия. Препарат является единственным коммерчески доступным ретропрогестероном. Его молекулярная структура сходна по строению с природным прогестероном, но обладает лучшей пероральной доступностью.

Источник получения дидрогестерона — диосгенин из дикого ямса (*dioscorea*) или сои. Полученный из диосгенина прогестерон под воздействием ультрафиолетового излучения превращается в дидрогестерон.

Дуфастон применяется при нарушении менструальной функции, в составе заместительной гормональной терапии при бесплодии, угрожающем аборте, привычном невынашивании беременности и т.д. в 75 странах мира.

Исходя из положения современной науки о том, что плод — «результат слияния» двух гистонесовместимых особей, важнейшим свойством эндогенного прогестерона является его способность к сохранению беременности посредством активации эндокринных иммуноопосредованных механизмов. Эндогенный прогестерон действует через ядерные и мембранные рецепторы, и его эффект обусловлен прогестерон-индуцированным блокирующим фактором (PIBF), который оказывает защитное действие на беременность путем стимулирования Th2 цитокинового профиля (Arck et al., 2007). Преобладание Th1 над Th2 ассоциировано с угрожающим/привычным невынашиванием, преждевременными родами, преэклампсией и эндометриозом.

Учитывая все вышеизложенное, профессор А.Е. Шиндлер обозначил возможные прогестерон-зависимые клинические проблемы, возникающие во время беременности:

1. Самопроизвольный/привычный аборт.
2. Преждевременные роды/преждевременное рождение.
3. Гипертензия беременных (преэклампсия).

Вероятность аборта существует вследствие отклонений уровня эндогенного прогестерона и эстрадиола в следующих случаях:

- недостаточность желтого тела при первичном снижении прогестерона или соотношения прогестерон/эстрадиол (4-5 нед гестации), или при вторичном снижении вплоть до 11-й недели гестации;
- регресс гиперстимулированных яичников со снижением концентрации прогестерона и эстрадиола вплоть до 11-й недели гестации;
- недостаточность плацентарной и трофобластной функций при отстающем повышении уровня прогестерона в период с 11-й по 20-ю неделю беременности.

Риск невынашивания значительно повышается с возрастом (после 33 лет); у пациенток с низким индексом массы тела (меньше 20); у женщин с низким уровнем прогестерона (менее 12 нг/мл), преимущественно в начале аборта. В случаях последующей потери беременности, по данным исследований, отмечались высокая степень стресс-индукции (поддерживаемая высоким уровнем кортикотропин-релизинг гормона) и снижение концентрации PIBF. Данные факторы риска были наиболее четко выражены в период с 4-й по 7-ю неделю гестации (Arck et al., 2008).

Проведенные в этом же году исследования Plante et al. показали, что прогестерон имеет огромное диагностическое значение как предиктор жизнеспособности беременности. Так, его концентрация в крови менее



5 нг/мл и более 25 нг/мл позволяла с большой точностью предполагать возможные неблагоприятные исходы беременности у пациентки.

В своих исследованиях E.L. Salazar, L. Calzada (2007) установили следующие особенности:

1. Концентрация прогестерона в плазме крови у женщин, способных к деторождению, в два раза выше, чем у пациенток с ПНБ. Интересно, что различий в уровне эстрадиола при этом не отмечено.

2. Содержание прогестерона в эндометриальной ткани у женщин с ненарушенной репродуктивной функцией было в 200 раз выше, чем у лиц с ПНБ.

3. У пациенток с ПНБ отмечен наиболее низкий уровень эстрогенных рецепторов и рецепторов прогестерона в цитозольных и ядерных фракциях.

Кроме того, невынашивание при первой беременности приводит к неблагоприятному акушерскому и перинатальному исходу в следующей, продолжающейся беременности. Повышается риск преэклампсии, угрозы невынашивания, преждевременных родов, рождения маловесных детей.

Наряду с тем, что исследованиями Wijesiriwardana et al. (2006) был доказан высокий риск преждевременных родов у женщин с угрожающим абортom в I триместре (ОШ 1,5; 95% ДИ: 1,4-1,7), постоянно проводимые исследования по изучению оптимальных форм и методов введения прогестагенов для лечения таких состояний показали следующее. При интравагинальном применении прогестерона всасывание препарата происходит не так постепенно, как при приеме Дуфастона (Vincze et al., 2006). Кроме того, при таком состоянии, как угрожающий аборт вследствие кровотечения, интравагинальная форма введения прогестерона не может быть оптимальной.

Применение дидрогестерона у женщин с преждевременными родами приводит к смещению баланса от Th1 в сторону Th2, что препятствует продукции провоспалительных цитокинов и повышает синтез противовоспалительных цитокинов, что было доказано исследованиями Raghupathy et al. (2007).

В исследованиях также установлено, что дидрогестерон более эффективен при ПНБ, чем хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) или плацебо ($p < 0,05$) (El-Zibdeh M.Y., 1998; Daya S., 2009). Различия в эффекте ХГЧ и плацебо не выявлены. По результатам испытаний авторы сделали вывод, что для каждой пятой женщины с ПНБ в анамнезе лечение дидрогестероном способствует успешной беременности.

В заключительной части своего доклада профессор Адольф Шиндлер кратко остановился на основных преимуществах Дуфастона:

- отсутствие маскулинизации плода женского пола;
- отсутствие антиандрогенного эффекта на плод мужского пола;
- более быстрая и эффективная абсорбция препарата, в отличие от перорального микронизированного прогестерона;
- ограничена вариабельность концентрации действующего вещества в плазме в отличие от вагинальных форм препаратов;

- удобен при применении;

Надежность Дуфастона доказана применением его у 38 млн пациенток (по всем зарегистрированным показаниям). Согласно статистическим данным, с 1977 по 2005 г. более 10 млн беременностей на фоне приема Дуфастона закончились рождением здоровых детей (Queisser-Luft, 2009).

После этого профессор поблагодарил присутствующих за внимание и гостепреимство и предоставил слово следующему докладчику.

Тема «Стресс как причина нарушения репродуктивного здоровья женщины» явилась основой доклада заведующей отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ АМН Украины», главного специалиста МЗ Украины по специальности «Детская гинекология», д.м.н., профессора Т.Ф. Татарчук.



На сегодняшний день доказана роль стресса как основной причины повышения распространенности таких состояний: метаболического синдрома, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда; депрессий; алкогольной, наркотической зависимости. Все это в свою очередь обуславливает повышение показателей смертности и потери трудоспособности. Кроме того, огромное медико-социальное значение стресса определяется связанными с ним нарушениями мужской и женской репродуктивной функции, что соответственно отражается на демографической ситуации и генофонде.

Физиологами доказано, что влияние стресса на репродуктивную систему женщины вследствие нарушения гормонального баланса проявляется развитием НЛФ, ановуляцией и «старением» ооцита. Именно гормональным дисбалансом вследствие стрессорного воздействия объясняются преждевременные роды, рождение маловесных детей, задержка роста и развития плода, а также формирование наследственной предрасположенности к аналогичным заболеваниям у потомства.

Под воздействием стрессорных факторов у женщины формируется бесплодие, невынашивание беременности, отмечаются ПМС, предменструальные дисфорические расстройства, патология эндометрия, молочной железы, поликистозные яичники, тяжелый климакс и ранняя менопауза. Такое многоплановое воздействие стресса на современном этапе жизнедеятельности женщины объясняется двумя главными факторами. Во-первых, на смену сильным физическим стрессорам пришло обилие психических и эмоциональных стрессоров низкой и средней интенсивности, которые действуют практически непрерывно и потенцируют друг друга. Во-вторых, изменилась социальная роль женщины в обществе. Сложившуюся сегодня ситуацию образно можно описать следующим образом: стресс в современной жизни играет роль капли, разрушающей монолит здоровья не силой, а частотой падения.



В подтверждение того, что стресс способствует многоуровневому подавлению репродуктивной оси, в 2010 г. ученые доказали присутствие в гипоталамусе человека такого нейропептида, как гонадотропин-ингибирующий гормон (ГНИГ) (Takayoshi Ubuka, Bentley G.E., 2010). ГНИГ является антагонистом ГнРГ и непосредственно оказывает подавляющее действие на гонады. Также в исследованиях установлено, что уровень этого гормона повышается при стрессе.

Согласно утверждению S.L. Verga (2008), большинство стресс-индуцированных расстройств долгое время носят субклинический характер. Поэтому нарушения репродуктивной функции женщины можно представить в виде своеобразного айсберга, подводная часть которого зачастую представлена нарушением ритма секреции ГнРГ, вовремя не диагностированных. В дальнейшем при продолжающихся стрессовых воздействиях развивается НЛФ, субфертильность, ановуляция. Так называемой видимой частью айсберга становится бесплодие, а верхушкой его – невынашивание беременности и аменорея.

Именно НЛФ является первым субклиническим постстрессовым расстройством. Патогенез развития НЛФ на фоне стресса показан на рисунке 2.

В то же время исследованиями В. Couzinet et al. (1992) установлено, что прогестерон способен стимулировать секрецию гонадотропных гормонов на уровне гипофиза. Это является очень важным фактором, поскольку свидетельствует о том, что прием прогестерона восстанавливает не только недостаток этого гормона в организме женщины, но еще и функцию гонадотропных гормонов на уровне гипофиза, выделение которых уменьшено вследствие стресса. По данным ученых, терапия прогестероном способствовала сохранению нормальных уровней ФСГ и ЛГ на фоне стресса по сравнению с контрольной группой.

По результатам проведенного К. Nakamura, S. Sheps, Petra C. Arck (2008) систематического обзора «Стресс и репродуктивные потери: мнения прошлого, современные взгляды и будущие направления», авторы пришли к выводу, что основная масса современных эпидемиоло-

гических данных подтверждает присутствие независимой связи между воспринимаемым стрессом и прерыванием беременности на уровне доказательности II В.

В завершении доклада профессор Т.Ф. Татарчук представила результаты оригинального ретроспективного случай-контроль исследования с участием 216 женщин с идиопатической невынашиваемостью беременности (две и более замерших беременности в I триместре). При этом были исключены все доказанные причины невынашивания беременности. Группу контроля составили 250 пациенток с нормальной репродуктивной функцией.

Использовали следующие методы исследования стресса:

- психометрические шкалы;
- оценку вегетативного тонуса и вегетативного обеспечения;
- определение концентрации кортизола в суточной моче, уровней дегидроэпиандростерон-сульфата, пролактина, тестостерона;
- изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (АКТГ, кортизола) в экспериментальном стрессе.

Изменения репродуктивной системы оценивали по показателям ультразвуковой фолликулометрии, тестам функциональной диагностики, изменениям уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона в динамике цикла. После этого исследовали наличие и силу корреляционных связей.

Следует отметить, что среди женщин с невынашиванием беременности статистически значимо преобладали лица, находившиеся на двух-трех ответственных должностях, занятые высококвалифицированным трудом, испытывающие гиподинамию. В то же время среди женщин контрольной группы большинство были заняты функциональным трудом (четко очерченные обязанности без дополнительной ответственности и переработок).

Исследователи также обратили внимание на то, что при ультразвуковом мониторинге у участниц испытания было выявлено намного больше нарушений функции яичников, чем по данным детального анамнеза. Кроме того, средний уровень прогестерона во II фазе

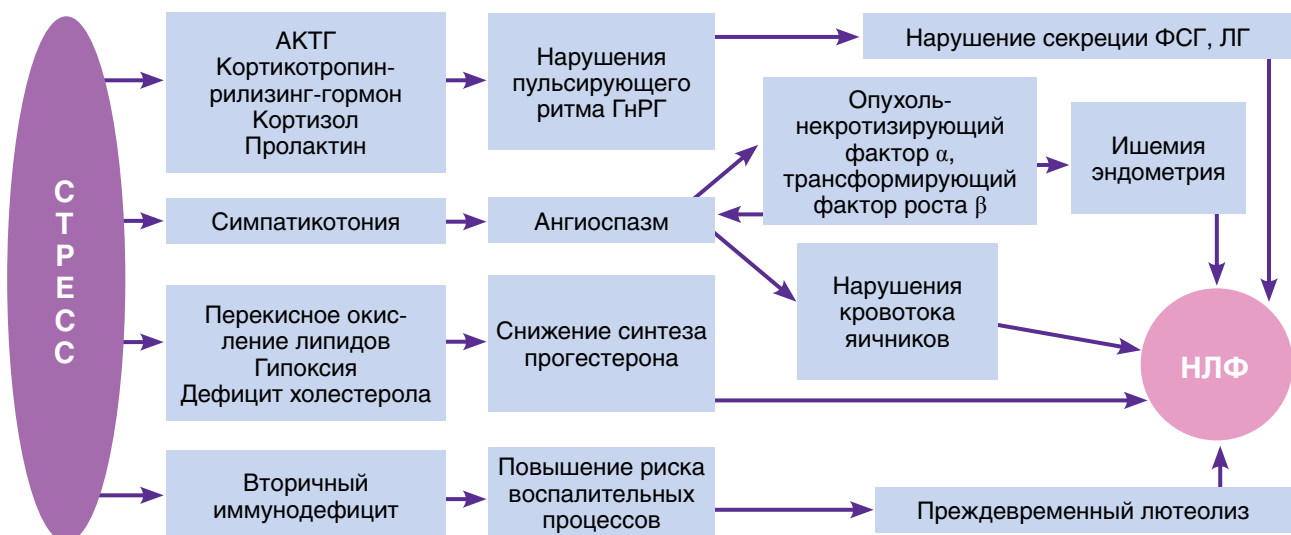


Рис. 2. Роль стресса в развитии НЛФ (Татарчук Т.Ф., Булаченко О.В., Бодрягова О.И., 2008).



МЦ в группе невынашивания беременности был почти в три раза ниже, чем в контроле (13,8 и 32,9 нг/мл соответственно). Частота лабораторно подтвержденной НЛФ (уровень прогестерона меньше 10 нг/мл) в исследуемой группе составила 18%, а в группе контроля – 3,6% ($p < 0,05$).

После проведения диагностических мероприятий 76 пациенток с НЛФ на фоне стресса были распределены на две группы в соответствии с назначенным лечением. Пациенткам первой группы (35 человек) рекомендовалось модифицировать образ жизни и была назначена антистрессовая терапия (седативные препараты, вазодилататоры, растительные лекарственные средства мягкого дофаминергического действия). Женщинам второй группы (41 человек) наряду с модификацией образа жизни, антистрессовой терапией применяли Дуфастон в дозе 10 мг 2 раза в день с 16-го по 26-й день МЦ. Длительность терапии в обеих группах составила 3 мес. Эффективность проводимого лечения оценивали по уровням ФСГ и ЛГ в середине I фазы и в перiovуляторный период МЦ. Уровень стрессового напряжения – один раз в месяц.

Профессор Т.Ф. Татарчук отметила, что включение в комплексную терапию женщин с недостаточностью эндогенного прогестерона именно Дуфастона объясняется успешным десятилетним опытом его применения в Украине. Как раз высокая эффективность и безопасность препарата, неоднократно доказанные многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями, сделали его одним из самых назначаемых препаратов акушерами-гинекологами.

По результатам проведенного исследования авторы сделали следующие выводы:

- уровень восприятия хронического стресса в группе пациенток с рекуррентными потерями беременности невыясненной этиологии существенно превышал соответствующий показатель у женщин с нормальной репродукцией;
- хроническая гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы приводила к существенным патологическим сдвигам функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы;
- на фоне комбинации антистрессовой терапии с циклической гестагенной терапией наблюдалось более выраженное снижение стрессового напряжения и нормализация уровней гонадотропных гормонов по сравнению с применением лишь антистрессовой терапии.

Доклад на тему «Роль иммунологических нарушений в патогенезе прерывания беременности ранних сроков» представила профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького, д.м.н. Т.Н. Демина.



Невынашивание беременности составляет 15-20% от всех желанных беременностей. После трех самопроиз-

вольных абортов вероятность прерывания последующей беременности составляет 50,2-56,7%. Кроме того, данная патология связана с большими эмоциональными и финансовыми затратами.

Среди причин невынашивания беременности выделяют следующие (Coldsten P., 1989; Сидельникова В.М., 2002).

1. Объяснимые причины (50-60%):

- генетические (хромосомные и генные аномалии);
- инфекции (общие и урогенитальные);
- эндокринные;
- аутоиммунные синдромы и заболевания (системная красная волчанка, антикардиолипиновые антитела).

2. Необъяснимые (40-50%):

- недостаточная иммуносупрессия;
- неадекватная реакция со стороны иммунной системы матери (повышение продукции цитокинов Th1 и снижение – Th2).

Для подтверждения гипотезы о влиянии эндогенного прогестерона и прогестагенов на иммунную модуляцию была проведена серия экспериментальных и клинических исследований: J. Szekeres-Bartho (1995), R. Raghupathy (2001), El-Zibdeh (2001), K. Kalch и др. При этом в качестве испытываемого прогестагена как иммуномодулятора применяли дидрогестерон.

Почему в качестве исследуемого прогестагена как иммуномодулятора в клинических испытаниях применялся дидрогестерон? В ответ на этот вопрос профессор Т.Н. Демина привела слова директора департамента репродуктивной медицины и перинатологии факультета акушерства и гинекологии университета г. Пиза (Италия), президента Международной ассоциации гинекологов-эндокринологов А. Genazzani. На Международном симпозиуме в г. Лодзь (Польша), подводя итоги всех исследований, которые прозвучали на этом форуме, он сказал, что дидрогестерон является высокоселективным прогестагеном, и два метаболита, которые образуются в организме после его приема, имеют точно такое же строение, как и основное вещество, что очень немаловажно. Поскольку препараты прогестагенов назначают длительно, то влияние дидрогестерона на печень по сравнению с тем же прогестероном, имеющим пять метаболитов, наиболее щадящее. Дидрогестерон не имеет каких-либо антиандрогенных, андрогенных, эстрогенных и антиэстрогенных свойств. Для него характерны прогнозируемая фармакокинетика и фармакодинамика, т.е. он быстро всасывается и поддерживает нормальный уровень в течение суток без резких колебаний. Наряду с его свойствами повышать концентрацию PIVF и Th2, снижать – Th1, дидрогестерон не оказывает тератогенного и эмбриотоксического эффектов.

Слушателям были представлены результаты рандомизированного проспективного контролируемого исследования, проведенного совместно с член-кор. АМН Украины, профессором В.К. Чайкой и профессором J. Szekeres-Bartho в Донецком региональном центре охраны материнства и детства. Тема исследования – влияние дидрогестерона на уровень PIVF, цитокиновый, иммунный статус женщин с угрожающим абортom на ранних сроках гестации. В качестве рабочей гипотезы проводимого испытания была принята следующая:



применение препарата дидрогестерона в лечении прерывания беременности обеспечит повышение уровня PIBF и восстановление иммунологического сдвига в сторону преобладания противовоспалительных цитокинов над провоспалительными, что соответствует норме при физиологически протекающей беременности.

Цель исследования состояла в оценке иммуномодулирующего эффекта и клинической эффективности применения препарата дидрогестерона в лечении угрозы прерывания беременности на ранних сроках. Критериями включения в исследования были следующие:

- клинические признаки угрозы прерывания беременности;
- срок гестации 7-8 нед;
- исключение предшествующей гормональной коррекции пациентки.

В исследование не включали пациенток с тяжелой соматической патологией, аномалиями развития матки, при наличии антифосфолипидного синдрома, инфекции, диагностированных хромосомных материнских/отцовских транслокаций.

Исследователи провели рандомизацию участниц испытания на две группы:

- основная – 30 женщин с угрозой прерывания беременности, которым проводили лечение препаратом дидрогестерон (10 мг 2 раза в сутки) в течение 2 нед;
- группа сравнения – 30 женщин с угрозой прерывания беременности, которым проводили терапию без гормональных препаратов.

Группу контроля составили 20 женщин с физиологически протекающей беременностью.

Исследовали гормональный профиль, определяли показатели Т-клеточного иммунитета, цитокинов в центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета, а уровень PIBF в моче – в иммунологической лаборатории Высшей медицинской школы университета г. Пеш (Венгрия).

На первом этапе исследования проводили сравнительный анализ исходных данных у женщин с угрозой абортa и физиологически протекающей беременностью; во втором – оценку эффективности применения различных методов лечения в исследуемых группах; на третьем – сравнительную оценку эффективности лечения между

исследуемыми группами; на четвертом – сравнительный анализ показателей PIBF и цитокинов у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности.

В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

1. При физиологически протекающей беременности наблюдается повышение уровня PIBF и толерантности иммунной системы женщины, которая выражается в преобладании цитокинов Th2 над цитокинами Th1 (соотношение уровня γ -интерферона к интерлейкину (IL) 10 равно 0,53); в снижении уровня опухоль-некротизирующего фактора и IL 2, CD-16.

2. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между показателями PIBF и IL 10, а также отрицательная – между PIBF и γ -интерфероном, что доказывает непосредственное влияние PIBF на цитокиновый статус беременной.

3. Обнаружено статистически значимое снижение уровня PIBF у пациенток с угрозой прерывания беременности, приводящее к изменениям в иммунной системе в сторону провоспалительных цитокинов: соотношение γ -интерферона к IL 10 равно 2,2; повышение уровня опухоль-некротизирующего фактора в 2,1, а IL 2 – в 1,9 раза.

4. Доказано, что применение препарата дидрогестерон приводит к повышению уровня PIBF и восстановлению нарушенной иммунной модуляции. При этом показатели уровня клеточного иммунитета и цитокинового статуса практически соответствуют таковым при физиологически протекающей беременности.

5. Применение дидрогестерона у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре позволяет снизить частоту самопроизвольных абортов с 33,33 до 13,33%. Препарат при этом не обладает побочным действием и хорошо переносится.

В конце своего выступления автор поблагодарила всех присутствующих за внимание и ответила на вопросы слушателей относительно особенностей применения Дуфастона в конкретных клинических случаях, доказавшего на практике свою высокую эффективность.

Подготовила Маргарита Чайкина

Дуфастон[®]

дидрогестерон

10 років успіху в Україні



Р.П. №UA/3074/01/01



Еволюція уявлень про клімактерій та менеджмент менопаузи

З.М. Дубоссарська, д.м.н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпропетровської державної медичної академії

Ю.О. Дубоссарська, д.м.н., завідувачка кафедри акушерства, гінекології та педіатрії Дніпропетровського медичного інституту традиційної та нетрадиційної медицини

*Що таке жінка після п'ятдесяти?
Це страх в її очах! І все інше...
М. Жванецький*

Праці видатного геронтолога України В.В. Фролькіса давно стали надбанням світової науки. Саме йому з групою співробітників Інституту геронтології АМН України вдалося довести, що поряд із процесом старіння існує процес антистаріння (вітаукт, від латинського «віта» – життя і «ауктум» – збільшувати).

Процес старіння зумовлений впливом екзогенних та ендогенних чинників, генетичними проблемами, хворобами, стресами, порушеннями передачі у двох контурах саморегуляції – геннорегуляторному і нейрогуморальному, а також ксенобіотиками, вільними радикалами, кисневим голодуванням, автоімунними процесами, апоптозом, ослабленням нервового контролю.

Процес антистаріння полягає в репарації ДНК, процесі детоксикації, залежить від впливу антиоксидантів, активації ряду обмінних циклів пластичності мозку, ферментів, білків антистаріння, діяльності антигіпоксичної та антистресової систем, мобілізації додаткових функціональних одиниць, появи гігантських мітохондрій, активації ряду зворотних зв'язків, ослаблення зворотного захоплення медіаторів. Звідси висновок, що хоча старіють усі жінки, у кожній з них цей процес відбувається по-своєму, тому що нейрогуморальні механізми старіння є індивідуальними. Вони визначають напрямок та ступінь корекції проявів клімактеричного синдрому.

У своїй книзі «Чотири моделі медицини» професор В.М. Дильман висунув і обґрунтував припущення, згідно з яким існують «нормальні хвороби старості». До них він зарахував і клімакс як етап вікового розвитку. Гасло, сформульоване мудрим академіком В.В. Фролькісом, в якому зазначається, що «старіння тільки підводить людину до прірви, куди скидають її хвороби», змушує нас усвідомити наявність цілого світу вікових змін у гіпоталамусі, де багато дослідників розташовують «годинник старіння».

Існує ще одна наукова гіпотеза: чим старіша матір, тим вищий ризик генетичних аномалій у нащадків – від 0,1% у вагітних віком до 35 років до 3,5% у вагітних віком 45 років, тобто у 35 разів вищий. З цієї точки зору жіночий клімакс, імовірно, захищає нащадків і всю людську популяцію від виродження. У статевих клітинах жінки, можливо, при порушенні регуляції ге-

ному синтезуються чинники, що впливають на синтез статевих гормонів і стан гіпоталамуса. Статеві клітини чоловіка значно менше впливають на генетичний ризик у нащадків, тому і клімакс у чоловіків розвивається поступово, у більш повільному темпі.

Клімактерій (клімакс, клімактеричний період) – це фізіологічний перехідний період у житті жінки від репродуктивної фази з регулярними овуляторними циклами і відповідними циклічними змінами в репродуктивній системі до стану постменопаузи. Цьому періоду властиві вікові зміни в репродуктивній системі, що характеризуються поступовим зниженням і «вимиканням» функцій яєчників. Сучасна концепція репродуктивного старіння жінки полягає у визнанні провідної ролі виснаження фолікулярного апарату яєчників. Загальноприйнятим є те, що старіння репродуктивної системи жінки починається ще до народження дівчинки, триває до менопаузи і відбувається внаслідок зниження запасу ооцитів та фолікулів. Прискорення інволюції репродуктивної системи починається з різкого зниження фертильності після 38 років, ще задовго до менопаузи, яка настає у віці 46–55 років. Фізіологічна менопауза настає, коли кількість фолікулів в яєчнику досягає певної критичної величини (від 100 до 1000) і припиняється процес їх дозрівання.

Пострепродуктивний період життя жінки має відповідні стадії: менопаузальний перехід, перименопауза та постменопауза.

Менопаузальний перехід – період часу від 40–45 років до менопаузи, що проявляється зниженням і припиненням фертильності та змінами менструального циклу (МЦ) – укороченням МЦ, олігоменореєю, затримками менструації. Раніше використовували термін «пременопауза».

- Перименопауза – період, який включає менопаузальний перехід та один рік після останньої самостійної менструації і характеризується симптомами дефіциту естрогенів.
- Менопауза – остання самостійна менструація в житті жінки. Точний її термін можна встановити тільки ретроспективно, тобто при відсутності менструації протягом одного року. Середній вік настання менопаузи у жінок в Європі становить 52 роки, а в Україні – 48 років. Менопауза може бути передчасною, ранньою, пізньою та індукованою або штучною.



- Передчасна менопауза – припинення менструацій у жінок віком 37-39 років.
- Рання менопауза – менопауза у жінок віком 40-45 років.
- Пізня менопауза – менопауза у жінок після 55 років.
- Індукована або штучна менопауза включає хірургічну менопаузу і виключення яєчників в результаті променевої або хіміотерапії. Хірургічна менопауза – це менопауза після овариоектомії, гістеректомії чи гістероовариоектомії. Головна відмінність хірургічної менопаузи від природної полягає в тому, що перша пов'язана з видаленням яєчників, що обумовлює різке завершення їх функціонування. При цьому припиняється продукція усіх яєчникових гормонів – естрогенів, прогестерону та андрогенів, що призводить до швидкого прогресування обмінних порушень – атеросклерозу та остеопорозу.
- Постменопауза – період життя жінки, що настає через рік після останніх місячних і триває до кінця життя жінки.

За даними ВООЗ, в більшості країн світу тривалість життя жінок після 50 років коливається від 27 до 32 років, тобто приблизно третину свого життя кожна жінка перебуває в гіпоестрогенному стані. За прогнозами ВООЗ, в світі до 2030 р. в періоді постменопаузи перебуватиме 1,2 млрд жінок, що становитиме приблизно шосту частину населення планети.

Для клінічної практики важливо знати, що ці стадії характеризуються зниженням і подальшою втратою здатності жінки до овуляції та зачаття, тобто зміною характеру МЦ з подальшим припиненням менструацій, а також можливою появою ранніх симптомів інволюційних дисгормональних порушень, так званого клімактеричного синдрому (КС).

Згідно із сучасними уявленнями, універсальними гормональними характеристиками перименопаузального періоду є підвищення у сироватці крові рівня фолікуло-стимулюючого гормону (ФСГ) при практично незмінному рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і зниження рівня прогестерону і естрогенів при відносній гіперандрогенії. У перименопаузі одноразове визначення гормонів в сироватці крові є інформативним тільки для даного МЦ, оскільки в однієї і тієї ж жінки протягом одного року перименопаузи можуть спостерігатися різні за ендокринними характеристиками МЦ («танок» гормонів). Відповідні зміни відбуваються і в ендометрії. Загально визнаним є той факт, що дефіцит естрогенів у крові – це тільки пусковий механізм розвитку ранніх клімактеричних розладів; він також лежить в основі подальших трофічних і метаболічних порушень в організмі жінки.

Крім того, не слід недооцінювати роль пептидів суперсімейства трансформуючого фактора росту β , до яких належать локальні інгібітори (інгібін А і В) і стимулятори (активін А, АВ, В) у яєчниках, антимюллерівський гормон (АМГ). Установлено, що інгібін здійснює негативний зворотний вплив на секрецію ФСГ гіпофізом. Зниження рівня інгібіну В у фолікуліновій фазі МЦ у жінок старше 36 років варто розглядати як ранній біохімічний маркер прискореного виснаження фолікулів і репродук-

тивного старіння. Відповідно зниження рівня інгібіну В відіграє важливу роль у підвищенні вмісту ФСГ задовго до настання менопаузи при незмінних рівнях естрадіолу і ЛГ. Згідно з науковими даними, і в перименопаузі, і в перші 2-3 роки постменопаузи більш важливу роль відіграє зниження синтезу інгібіну в яєчниках, ніж зниження продукції естрадіолу. Це співвідношення гормонів до настання менопаузи співпадає з прискоренням втрати яєчникового резерву. Крім того, підвищена секреція активіну під впливом ФСГ збільшує експресію ФСГ-рецепторів у гранульозних клітинах. Це може призвести до прискореного розвитку доміантних фолікулів, що характерно для пов'язаного з віком укорочення фолікулінової фази МЦ. Такі зміни позначаються на ооцитах і можуть підвищити ризик виникнення анеуплоїдій.

Рівень АМГ більшою мірою корелює з числом антральних фолікулів, ніж інші гормональні маркери оваріального резерву, і знижується з віком жінки. Експресія АМГ в ранню фолікулінову фазу не залежить від рівня ФСГ, на відміну від інгібіну В і естрадіолу, та не міняється протягом МЦ. Зміна рівня АМГ в процесі старіння яєчника відбувається набагато раніше, ніж зміни інших параметрів. Тому рівень АМГ є маркером оваріального віку жінки, який не завжди співпадає з хронологічним.

Таким чином, у зв'язку з прискоренням атрезії фолікулів в яєчниках для клімактерію у жінок характерні такі гормональні критерії:

- прогресуюче підвищення вмісту ФСГ, індекс ЛГ/ФСГ – менше одиниці;
- низький рівень естрадіолу (< 80 пмоль/л) і прогестерону;
- величина співвідношення естрадіол/естрон менша одиниці, можлива відносна гіперандрогенія;
- низький рівень глобуліну, що зв'язує статеві стероїди;
- прогресуюче зниження рівня інгібіну, особливо типу В, і АМГ.

На фоні дефіциту статевих стероїдних гормонів у перименопаузі виникають різноманітні порушення. За часом виникнення і характером проявів їх прийнято розподіляти на 4 групи (табл.).

Клімактеричний синдром є найбільш раннім і найбільш поширеним ускладненням клімактеричного періоду. Його клінічні прояви зумовлені наявністю в корі головного мозку (насамперед в гіпоталамусі та лімбічній системі) великої кількості цитоплазматичних рецепторів до статевих стероїдних гормонів. Збалансоване функціонування структур гіпоталамуса та лімбічної системи значною мірою забезпечує стан здоров'я на рівні як психічних (сфера емоцій і процеси мислення), так і вегетативних (терморегуляція, апетит, артеріальний тиск та ін.) процесів. Злагоджена взаємодія вищезгаданих структур досягається за допомогою нейротрансмітерів і нейропептидів. Дисфункція на рівні ядер гіпоталамуса та лімбічної системи зумовлює нейроендокринні порушення, що є основними клінічними симптомами КС.

КС виникає на фоні збереженого ритму менструацій у 8,5% жінок, затримок менструацій до 3-9 міс – у 29% і в перший рік постменопаузи у – 62,5%. Тяжкий перебіг КС, який визначають за індексом Купермана,



Таблиця. Прояви КС

Ранні симптоми (60-80%)	Нейровегетативні (вазомоторні) порушення	Припливи жару, тахікардія, кардіалгія, лабільність артеріального тиску, головний біль, пітливість, озноб
	Психоемоційні порушення	Дратівливість, сонливість, слабкість, депресія, порушення сну й уваги, забудькуватість, зниження лібідо
Середньочасові (30-50%)	Урогенітальні порушення	Сухість слизової піхви, біль при статевому акті, печіння і свербіж, цисталгія, ніктурія, полакіурія, нетримання сечі
	Патологія шкіри та її придатків	Сухість і втрата тургору шкіри, зморшки, ламкість нігтів і волосся, алопеція, рожеві акне.
Пізнні обмінні порушення (25-40%)	Остеопороз	Переломи хребців, шийки стегна та променевої кістки
	Серцево-судинні захворювання	Ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, інфаркти, інсульти.
Дуже пізнні порушення (5-12%)	Хвороба Альцгеймера	Емоційні порушення і порушення функції мислення (постменопаузальна депресія, деменція, меланхолія)

спостерігається у третини жінок, середня тяжкість – в кожній другій і легка форма – у 15% осіб.

Обмінно-ендокринні розлади в жінок у перименопаузі характеризуються порушенням жирового обміну за «гіноїдним» та «андроїдним» типами у 33,5% випадків, гіперандрогенією у 19,7% і зниженням функції щитоподібної залози у 27,8% пацієнток. Зміни системних метаболічних процесів характеризуються наявністю гіперхолестеринемії, зниженням рівня холестерин-ліпопротеїдів високої щільності, підвищенням холестерин-ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, а також зниженням мінеральної щільності кісткової тканини у 21-25% випадків, що є передумовою ризику розвитку серцево-судинних захворювань та остеопорозу.

Важливо з'ясувати, що є спільного між клімаксом і такими захворюваннями, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, остеопороз, цукровий діабет, хвороба Альцгеймера та ін. Чи тільки дефіцит естрогенів? На думку ряду іноземних дослідників, менопауза – це набагато складніший процес, ніж просто втрата здатності до репродукції. Вона пов'язана з багатьма гострими та хронічними процесами. Деякі автори вважають, що синдром менопаузи відрізняється від соматичних та психологічних симптомів і захворювань. Це викликає наукові суперечки. Виникнення деяких захворювань у клімактеричному періоді пов'язане зі зміною гормонального статусу, поява інших патологій обумовлена збільшенням біологічного віку або залежить від соціального і культурного рівня розвитку жінки.

З одного боку, як вважають, велика частина патологічних проявів, що виникають у періоди пери- і постменопаузи, пов'язана з естрогендефіцитним станом і піддається корекції замісною гормональною терапією (ЗГТ). Це такі симптоми як вегето-судинні («припливи», пітливість у нічний час), депресія, хронічні стани – серцево-судинні порушення, остеопороз, що часто виникають у перименопаузі. З іншого боку, у постменопаузі підвищується частота багатьох захворювань, що відображають біологічне старіння організму. Виникають

урогенітальні порушення, депресія, що більш пов'язані із соціальним і культурним становищем жінки, а також паркінсонізм, хвороба Альцгеймера, онкологічні захворювання, цукровий діабет. Тому для розробки оптимальних режимів ЗГТ і розуміння ролі раціонального способу життя (активний руховий, інтелектуальний режим, достатня кількість вітамінів, вживання антиоксидантів, сорбентів) у корегуванні цих проявів необхідно розглянути еволюцію поглядів на клімактеричний період взагалі і ЗГТ зокрема. Дуже важливим є поняття «вікна терапевтичного впливу» для раннього призначення ЗГТ в період менопаузального переходу та перименопаузи, особливо при передчасній або ранній менопаузі з метою попередження обмінних захворювань. При менопаузі понад 10 років це вікно «зачинається». Дози, режими та шляхи введення гормонів в організм жінки повинні призначатись індивідуально з урахуванням віку, наявності супутніх захворювань та з огляду на інші чинники.

КС триває 10-15 років, причому особливості його клінічного перебігу і розвитку визначаються резервними можливостями центральної нервової системи, мають чіткий зв'язок з функціональним станом статевої та інших систем організму жінки, зміною продукції статевих гормонів до часу настання цього фізіологічного періоду. КС розвивається на фоні генетично детермінованих інволютивних змін у яєчниках. Різні за ступенем вираженості прояви КС зустрічаються в 40-60% жінок при переході від періоду постменопаузи. У постменопаузі в умовах естрогенного дефіциту домінують системні метаболічні порушення, а ЗГТ часто є методом профілактики та корекції клімактеричних розладів. При цьому вона не призначається з метою відновлення фізіологічної функції яєчників і повинна застосовуватись мінімально-оптимальними дозами. Сьогодні ЗГТ у тій чи іншій формі в пери- і постменопаузі одержують понад 20 млн жінок нашої планети.

В Україні вчені, які займаються цією проблемою, намагаються зруйнувати домінуючу точку зору щодо невтручання в природний біологічний процес старіння організму і пасивне спостереження за інволютивними процесами.



Клініцисти не завжди приділяють належну увагу наслідкам дефіциту естрогенів у віддалений термін постменопаузи, що проявляється розвитком метаболічного синдрому, підвищенням ризику серцево-судинних захворювань, остеопорозу. Згідно з даними В.П. Сметник (2006), кількість жінок, які приймають гормональні засоби в пременопаузі, у Росії становить менше одного відсотка. В Україні такої статистики взагалі немає, тому епідеміологія клімактеричних розладів і їх корекція є далекими від бажаних.

Дотепер не існувало єдиної думки щодо тактики диференційованого підходу при призначенні ЗГТ з урахуванням наявних системних порушень у жінок, в анамнезі яких є тривалі хвороби (ендокринна неплідність, генітальний ендометріоз, тромбофілічні стани, зумовлені як генетичними чинниками тромбофілії, так і наявністю антифосфоліпідного синдрому). Це і стало предметом наших наукових досліджень (2006). Хворі, які в анамнезі страждали на ендокринну безплідність та невиношування вагітності, мали певні особливості клінічного перебігу і системних порушень у перименопаузі. Так, нами виявлено переважання нейровегетативних розладів (84% випадків), обмінно-трофічних порушень (32%), змін шкіри та її придатків (40,8%), а лабільність артеріального тиску і серцебиття відзначали у кожній третій жінки. Гіпотиреоз виявлено в 27,6% випадків, доброякісну дисплазію молочних залоз – в 51%, у кожній п'ятій пацієнтки (21,6%) відмічено зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що перевищує середньорічні темпи її втрати.

Індивідуалізація ЗГТ у пацієнток із порушеною репродуктивною функцією в анамнезі повинна визначатися не тільки клінічною варіабельністю проявів КС, але і з урахуванням наявності екстрагенітальної патології, що вимагає впровадження запропонованого нами діагностичного алгоритму і є підставою для розробки такої стратегії проведення ЗГТ:

- при гіпотиреозі – до призначення ЗГТ необхідно провести його медикаментозну корекцію;
- при патології гепатобіліарної системи – застосування гепатопротекторів;
- у пацієнток із лейоміомою матки після хірургічного втручання або при цереброваскулярних розладах – застосування бетасерку;
- при ендометріозі та соматоформних порушеннях – транквілізатори, натуропатичні препарати, антидепресанти;

- для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнток із високим ризиком їх розвитку – трансдермальне призначення 17- β -естрадіолу з натуральним прогестероном (при інтактній матці);
- при порушенні біотопу піхви та/або при початкових проявах урогенітальних розладів – естроген з місцевою дією проместрин як монотерапія або в поєднанні із ЗГТ, що підвищує комплаєнтність ЗГТ.

Проте залишається багато невирішених питань, що потребують подальшого вивчення. Насамперед, це оцінка співвідношення користь/ризик при призначенні тривалої ЗГТ у зв'язку з онкологічною настороженістю лікаря через потенційну реакцію на проведені лікування гормонозалежних органів-мішеней (ендометрія, молочних залоз) та інші.

Протягом останніх років з'явилася можливість прогнозувати розвиток остеопенії та остеопорозу завдяки впровадженню денситометрії і визначення біохімічних маркерів. Це стало підставою для застосування препаратів, що нормалізують обмін кальцію в організмі з метою профілактики та лікування остеопорозу. З'явилися можливості альтернативного лікування патологічного перебігу клімактерію у пацієнток, яким протипоказана ЗГТ: застосування фітоестрогенів, фітогормонів, селективних модуляторів естрогенових рецепторів на фоні раціональної дієти, бальнеотерапії, гіпносугестивних методів впливу, індивідуального підходу до лікування метаболічного синдрому, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу у цього значного вікового контингенту жінок в Україні.

У клінічну практику необхідно впровадити новий підхід до комплексного обстеження і ведення пацієнток у періоді менопаузи, а саме менеджмент менопаузи, тобто цілісний підхід до підтримки здоров'я та збереження якості життя жінок у клімактеричному періоді (при цьому мається на увазі здоровий спосіб життя). Крім того, важливим моментом є призначення адекватної терапії, яка повинна сприяти поліпшенню якості життя та ефективно усувати симптоми менопаузи (припливи жару, порушення сну, перепади настрою), чинити протективну дію на кісткову тканину, позитивно впливати на сексуальну функцію і лібідо, зменшувати число побічних ефектів за рахунок низьких доз і мати сприятливий серцево-судинний профіль. Саме зміна стилю життя та ЗГТ є основними методами запобігання гормонозалежних захворювань та підтримки високої якості життя у жінок в клімактерії.



Перелік питань

для самопідготовки та самооцінювання знань лікарів-курсантів до клінічної лекції «Еволюція уявлень про клімактерій та менеджмент менопаузи»

1. Які періоди життя жінки виділяють після репродуктивного періоду?
2. У чому полягає клінічна симптоматика клімактеричного синдрому?
3. Яка екстрагенітальна патологія пов'язана з погіршенням перебігу клімактерію?
4. Які існують показання та протипоказання стосовно призначення менопаузальної гормональної терапії?
5. Назвіть немедикаментозні методи лікування клімактеричних розладів, які ви використовуєте у своїй практиці?



Гельминтозы в практике акушера-гинеколога

Г.А. Федорченко, областной центр экстрагенитальной патологии беременных, г. Сумы

Проблема гельминтозов нередко обсуждается как в специальной литературе, так и в научно-популярных изданиях, и до настоящего времени не перестает быть актуальной. Нам же хочется взглянуть на эту проблему несколько с другой стороны.

В акушерстве и гинекологии, как, впрочем, и в других отраслях медицины, специалисты руководствуются утвержденными законодательством протоколами и приказами МЗ Украины. К сожалению, в эпоху передовых технологий и доказательной медицины некоторые из них уже изрядно устарели и не имеют практического значения. Так, согласно Приказу № 288 от 23.03.1976 г. «Про затвердження Інструкцій про санітарно-протиєпідемічний режим лікарень і про порядок здійснення органами санітарно-епідеміологічної служби державного санітарного нагляду за санітарним станом лікувально-профілактичних закладів», а также Приказу № 579 от 15.10.1986 г. «Про посилення боротьби з гельмінтозами», все женщины без исключения должны проходить обследование на гельминтозы. Казалось бы, это дело хорошее. Однако органы сан-эпидконтроля требуют проведения обследования на яйца глистов. При этом почему-то упускается из виду, что рекомендуемый анализ кала на яйца глистов абсолютно не информативен при энтеробиозе, при личиночной стадии некоторых гельминтов и т.д.

Сравнительно недавно (от 10.05.2007 г.) вышел Приказ № 234 «Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах», в котором освещены все современные подходы к профилактике внутрибольничных инфекций, однако гельминтозы в нем не упоминаются. Вместе с тем специалисты санэпидемстанций продолжают требовать наличия в историях болезни результатов анализов кала на яйца глистов. При этом совершенно не учитывается то, что любые обследования должны проводиться лишь с согласия женщин. К тому же им приходится переживать немало неприятных моментов, когда их буквально заставляют сдать анализ. И врачи стационаров порой вынуждены идти на различные компромиссы, лишь бы «главный» анализ имелся в истории болезни.

Не секрет, что сегодня медицина финансируется по остаточному принципу. На каждое обследование тратятся определенные средства. Так, стоимость проведения обычного анализа кала на яйца глистов методом флотации составляет 5-7 грн. В среднем в небольшом отделении на протяжении года находится на лечении около 2 тыс. пациентов, и только лишь

на обследование на гельминты расходуется примерно 12 тыс. грн. Нетрудно подсчитать, что если в больнице имеется 10 таких отделений, то эта сумма составит около 120 тыс. грн в год. Логично ли тратить такие средства, если почти в 100% случаев запись результата лабораторного исследования гласит: «Яйца гельминтов не обнаружены»? Возникает вопрос: всем ли пациентам показано именно это обследование? Или как объяснить, что яйца гельминтов не обнаруживаются, если по статистике ВОЗ 95% населения земного шара инфицировано гельминтами?

Безусловно, само по себе обследование на наличие гельминтов является очень важным и незаменимым, когда оно проводится по показаниям. В случае необходимости следует проводить дегельминтизацию беременных. Это позволяет предупредить развитие анемии, вегето-сосудистой дистонии во время беременности. Среди разрешенных к применению в Украине антигельминтных препаратов, которые могут быть рекомендованы для лечения, только пиперазина адипинат не противопоказан к использованию во время беременности.

В данном обзоре хотелось еще раз напомнить читателям о симптомах наиболее распространенных гельминтозов, о современных методах их диагностики, а также обратить внимание на то, что клинические проявления этих паразитарных заболеваний могут быть расценены как неприятные симптомы, сопровождающие беременность. При этом необходимо отметить, что терапия гельминтозов во время беременности возможна.

Практически каждый человек в течение своей жизни хотя бы раз инфицируется гельминтами. Рост заболеваемости гельминтозами является следствием высокого загрязнения окружающей среды яйцами гельминтов в результате сброса сточных вод, возросшей миграции населения, увеличения численности домашних животных в городских квартирах, низкого социально-экономического уровня жизни, недооценки негативного влияния данной патологии на здоровье человека.

Гельминты являются одной из самых древних и многочисленных форм жизни на нашей планете. В организме человека могут паразитировать более 340 их видов, принадлежащих к трем основным классам: круглые черви (нематоды), сосальщики (трематоды) и ленточные черви (цестоды). Только популяция нематод составляет не менее 500 тыс. видов и по своей численности занимает второе место среди всех представителей животного мира.

Еще в начале XX века появились сообщения, в которых указывалось на значение шистосом в



возникновении раковых опухолей печени и мочевого пузыря у людей. Согласно оценке ВОЗ, примерно 1,5 млн новых случаев рака можно избежать, если проводить профилактику паразитарных заболеваний. По данным многих авторов, более 40 видов паразитов являются канцерогенными для человека и животных. Имеются публикации о развитии рака печени на фоне эхинококкоза и опухолей ЦНС при токсоплазмозе. Все это объясняется тем, что для некоторых гельминтов разрастание тканей хозяина является обязательным условием их паразитирования. Установлено, что для опухолевых процессов характерно участие полипептидных факторов. Так, ростомодулирующий фактор был выделен из сыворотки крови больных, инфицированных гельминтами.

Некоторые паразиты способны повреждать стенку кишечника, питаться кровью и при длительном пребывании в организме хозяина вызывать хроническую микрокровопотерю. В частности, речь идет о повреждениях стенки кишечника при анкилостомидозах и стенок желчных протоков при трематодозах печени, при которых также происходит и потеря аминокислот с желчью. Гельминты в процессе своей жизнедеятельности поглощают значительное количество витаминов (В₁₂, который необходим для нормального кроветворения, а также А и С) и микроэлементов (Cu). Кроме того, паразиты способны усваивать значительное количество глюкозы. Этим объясняется такое клиническое проявление гельминтозов, как обостренное чувство голода.

При некоторых гельминтозах отмечают снижение в сыворотке крови инсулиноподобного фактора роста и повышенное содержание фактора некроза опухоли, а также снижение синтеза коллагена. Все это приводит к уменьшению процессов всасывания в кишечнике и, как следствие – к задержке роста, отставанию в умственном и физическом развитии у детей.

Для гельминтов человеческий организм – исключительно благоприятная среда обитания и размножения. При этом они не только используют организм хозяина как источник питания, «пожирая» его изнутри, но и отравляют его продуктами своей жизнедеятельности, вызывая развитие паразитарных заболеваний (гельминтозов). Уже с первых минут после внедрения гельминты начинают незаметно влиять на организм хозяина. И сам момент инфицирования, и дальнейшее пребывание в организме человека остается незамеченным системами, призванными защищать нас от внешнего вторжения. Гельминты сбрасывают поверхностные антигены при контакте со специфическими антителами, выделяют мощные иммуносупрессивные соединения, подавляющие специфический Т-клеточный ответ. Таким образом, они разрушают белки системы комплемента, обеспечивающие цитолиз паразитарных организмов, после чего адсорбируют на своей поверхности белки организма, создающие «экранный щит» от иммунной системы хозяина. Только когда «позиции укреплены» и система пищеварения подключена к «бесперебойному источнику жизнеобеспечения», глисты начинают проявлять себя и воспро-

изводить свое многочисленное потомство. Система размножения у части этих паразитов самодостаточна, поскольку гельминты являются гермафродитами. И потому даже одной особи достаточно для колонизации человеческого организма. В то же время гельминты, как правило, не спешат наносить непоправимый вред своему «кормильцу», ведь тогда возникнет потребность в новом хозяине. Некоторые гельминты в процессе своей жизнедеятельности выделяют особые вещества, так называемые токсины, которые являются сильными ядами и аллергенами. При всасывании в кровь токсины распространяются и поражают нервные и мышечные ткани. Значительная часть паразитов является источником токсинов уже после своей гибели, когда «отравляющие вещества» выделяются в результате разрушения возбудителя.

По данным ВОЗ, более 16 млн смертей в год, а это около трети всех случаев, обусловлено инфекционными и паразитарными (глистными) заболеваниями, которые в соответствии с выделенными классами паразитов называются нематодозами, трематодозами, цестодозами. Только два вида нематод – аскариды и трихинеллы – обуславливают возникновение 1,2 млрд и 800 млн случаев паразитарных заболеваний соответственно на разных континентах нашей планеты.

Несмотря на приверженность к теплоте и влажному климату, гельминты распространяются повсеместно; существуют даже виды, устойчивые к низким температурам. Гельминтозы однозначно чаще встречаются у жителей слаборазвитых стран, с недостаточным финансированием медико-социальных программ. К таким странам можно отнести и Украину.

Гельминты и беременность

Широкое распространение дегельминтизации населения, особенно в детском возрасте, снизило актуальность глистной инвазии, однако проблема не перестала существовать. Глистная инвазия является причиной патологических симптомов у беременных (тошнота, рвота, изменение аппетита и др.), зачастую расцениваемых как проявление осложнений беременности или каких-либо экстрагенитальных заболеваний. Это объясняется недостаточной диагностической настороженностью в отношении гельминтов у беременных, а также негативным отношением специалистов к дегельминтизации как таковой (она может стать причиной выкидышей) и к использованию средств для дегельминтизации, которые потенциально могут оказывать токсическое влияние на плод. Исключение гельминтоза в результате обследования беременных или его своевременная терапия позволяет избежать диагностических и лечебных ошибок при анемии, раннем токсикозе и других заболеваниях.

В результате изучения клинического течения гельминтозов у беременных выявлено ряд общих признаков, характерных для инвазии гельминтами, независимо от их вида. Часто возникает симптомокомплекс, сходный с таковым при раннем токсикозе беременных. У трети больных наблюдается тошнота; у четверти – рвота и боль в эпигастральной области,



не зависящие от приема пищи; у части — слюнотечение; у некоторых женщин — обморочные состояния, боль в области сердца. Почти у половины пациенток, страдающих гельминтозами, отмечается артериальная гипотензия на протяжении всей беременности. Она обусловлена влиянием продуктов жизнедеятельности гельминтов на ЦНС и вегетативную нервную систему женщины. Очень часто артериальная гипотензия выявляется при аскаридозе, трихоцефалезе, всегда — при крупных цестодах. У каждой третьей женщины, инвазированной гельминтами (анкилостомидоз, стронгилоидоз, трихоцефалез), уже в начале беременности выявляют гипохромную анемию, которая прогрессирует во II и III триместрах. В₁₂-дефицитная (мегалобластная) анемия наблюдается при дифиллоботриозе. Попытки лечить анемию такого генеза без проведения дегельминтизации оказываются безуспешными. Также гельминты нередко повышают проницаемость сосудов, служат причиной альбуминурии, вызывают раздражение эпителия мочевыводящих путей, клинически проявляющееся циститом и пиелонефритом. При аскаридозе и стронгилоидозе могут возникнуть приступы бронхиальной астмы в результате миграции их личинок в малый круг кровообращения и воздухоносные пути. При стронгилоидозе встречается поражение кожи в связи с миграцией личинок гельминтов в кожу. При трихинеллезе и цестодозах (тениозе, тениаринхозе, дифиллоботриозе, гименолипидозе) нередко возникает транзиторная лихорадка. Аскаридоз может являться причиной обтурационной желтухи. Стеаторея характерна для стронгилоидоза.

У женщин, страдающих гельминтозом, нередко возникают: угроза прерывания беременности, преждевременные роды, самопроизвольный аборт на ранних сроках беременности. У некоторых из них наблюдается привычное невынашивание беременности неясного генеза. Эта патология чаще развивается при трихоцефалезе и аскаридозе (в 14,8 и 10% случаев соответственно).

Листная инвазия влияет на свертывающую систему крови вследствие изменения ферментативной функции печени. С этим связаны наблюдающиеся в послеродовом периоде кровотечения (у каждой шестой родильницы), которые не относятся к акушерской патологии.

У трети беременных с гельминтами, особенно с трихоцефалезом и аскаридозом, имеются нарушения углеводного обмена (гипер- и гипогликемия). После дегельминтизации углеводный обмен нормализуется.

При гименолипидозе и энтеробиозе возможно поражение мочевыводящих путей, ведущее к азотемии. Лечение гельминтоза приводит к устранению причин почечной недостаточности.

Продукты жизнедеятельности гельминтов могут оказывать вредное влияние на плод, проявляющееся нарушением его развития, иногда асфиксией. Внутриутробное инвазирование плодов (внутриутробный эхинококкоз), доказанное учеными в эксперименте на животных, не всегда можно установить у детей

ни после рождения, ни в первые годы жизни. Кроме того, продукты обмена веществ паразитов передаются ребенку с молоком матери, вызывая диспептические явления, не поддающиеся лечению и быстро исчезающие после дегельминтизации матери.

Опасны гельминты и своим механическим воздействием на организм беременной, способностью индуцировать опасные для жизни осложнения, такие как закупорка протоков панкреатобилиарной системы, абсцессы печени и поджелудочной железы, перфорация кишечника с развитием перитонита, обтурационная кишечная непроходимость и др.

Многие ученые, изучающие гельминтозы у беременных, единодушны во мнении, что дегельминтизация необходима на любом сроке беременности, так как она значительно улучшает исходы беременности и родов. Несмотря на все многообразие видов, наиболее часто (в 90% случаев) у будущих мам встречаются аскаридоз и энтеробиоз.

Возбудитель аскаридоза *Ascaris lumbricoides* паразитирует в тонкой кишке человека. Инфицирование происходит при заглатывании яиц аскарид с невымытыми фруктами, овощами, сырой водой. Продолжительность жизни аскарид — до одного года.

Возбудители энтеробиоза *Enterobius vermicularis* (острицы) паразитируют в нижнем отделе тонкой и толстой кишок. Самки откладывают яйца на коже больной. Основной клинический симптом — зуд кожи в области ануса по ночам. Заражение происходит при заглатывании яиц. Продолжительность жизни остриц составляет 28-56 дней.

Диагностика

Одним из способов диагностики гельминтозов является обнаружение яиц аскарид в фекалиях с использованием метода Като и Миура и обогащенной пробы (по Фюллеборну, Калантарян или Красильникову). Использование для овоскопии предварительно обогащенной пробы позволяет выявить яйца *Ascaris lumbricoides* у пациенток с низкой интенсивностью инвазии. Вместе с тем эти методы пригодны только для диагностики поздней (хронической) стадии заболевания. Причем даже при наличии аскарид в кишечнике их яйца могут отсутствовать в испражнениях человека при паразитировании особей одного пола (встречается в 3,5% случаев), неполовозрелых, а также старых самок, которые уже не способны к откладыванию яиц.

Диагностика аскаридоза в ранней миграционной фазе представляет собой значительную проблему. Достоверный диагноз может быть поставлен при обнаружении личинок гельминта в мокроте пациентки, однако на практике это происходит редко. Выявить раннюю стадию аскаридоза в ряде случаев позволяет рентгенологическая идентификация эозинофильных инфильтратов, мигрирующих в легочной ткани, но, к сожалению, она весьма сложна. Подобные инфильтраты характерны также для анкилостомидозов и стронгилоидоза. Кроме того, рентгенологическую картину при гельминтозах порой трудно отличить от



повреждений легких вследствие туберкулеза, пневмонии или опухолевого процесса.

Эффективность диагностики аскаридоза (особенно на стадии миграции личинок) может быть значительно повышена при использовании в лабораториях иммунологических методов, с помощью которых сыворотку крови обследуемых лиц тестируют на наличие антител к антигенам гельминта. Результаты такого серологического анализа и анамнестические данные в комплексе с учетом клинической симптоматики пациента позволяют диагностировать аскаридозную инвазию на ранних стадиях и начать терапию еще до проявления осложнений заболевания.

При аскаридозе у человека синтезируются специфические иммуноглобулины различных классов. По мнению некоторых исследователей, гуморальный иммунный ответ на инфицирование *Ascaris lumbricoides* отражает только интенсивность инвазии и не включает протективных механизмов. Другие ученые полагают, что пациент, имеющий антитела к антигенам аскарид, в некоторой степени защищен от повторной инвазии этим же видом гельминтов. Кроме того, существует мнение, что такие антитела могут давать только косвенный протективный эффект, обусловленный их участием в воспалительных процессах, характерных для аскаридоза. И несмотря на то что функции антител к антигенам *Ascaris lumbricoides* еще вызывают дискуссию, их определение в комплексе с другими методами все шире начинают использовать для более эффективной лабораторной диагностики аскаридоза, а также с целью проведения эпидемиологических исследований.

Раньше для выявления антител к антигенам аскарид применяли такие методы, как реакция непрямой гемагглютинации, микропреципитация на личинках, двойная иммунодиффузия в геле и иммуноэлектрофорез. В настоящее время наиболее эффективным методом определения специфических антител, несомненно, является иммуноферментный анализ, который широко используется в большинстве лабораторий для серодиагностики инфекционных заболеваний различной этиологии.

Впрочем для диагностики энтеробиоза метод обнаружения яиц в кале вообще не пригоден. Яйца остриц следует искать не в кале, а в материале, полученном при соскобе с перианальных складок, либо в отпечатке по методу Грехема (с использованием прозрачной липкой ленты).

Лечение

Современная фармакология располагает значительным арсеналом химических веществ, применяемых против гельминтов. Подавляющее большинство этих средств оказывают парализующее влияние на нервную систему и на мускулатуру глистов. Вследствие этого паразиты утрачивают способность совершать поступательные движения в просвете кишечника и больше не могут сопротивляться перемещению калового комка в сторону ануса, в результате чего многие из них гибнут. Однако следует помнить, что большинство антигельминтных препаратов имеют достаточно много побоч-

ных эффектов, связанных с их токсичностью. Поэтому лечение должно проводиться под наблюдением врача. При аскаридозе недостаточно убить аскариды, находящиеся в кишечнике. Необходимо также немедленно вывести их оттуда. В литературе описаны случаи тяжелых токсических осложнений, развившихся у пациентов, которым проводили дегельминтизацию (лечение глистной инвазии) без применения средств, способствующих изгнанию паразитов из организма. Именно поэтому одним из основных требований в лечении гельминтозов является применение слабительного спустя некоторое время после приема противоглистных препаратов с целью выведения из кишечника погибших паразитов.

В настоящее время специалистами ВОЗ разрабатывается новый Перечень жизненно важных лекарственных средств (Essential Drugs List), ожидаемый во многих странах в качестве руководства для обеспечения основных потребностей здравоохранения и модели для разработки подобного списка в каждой отдельно взятой стране с учетом ее индивидуальных особенностей. В этот перечень входят препараты, отсутствие которых создает реальную угрозу для жизни пациентов. Наряду с антибактериальными средствами, в нем указаны и антигельминтные препараты.

За последнее время арсенал средств дегельминтизации значительно обновился. Среди них имеются препараты, которые противопоказаны при беременности, а также такие, которые не мешают нормальному протеканию беременности и развитию плода.

На фармацевтическом рынке Украины пока существует только одно безопасное лекарственное средство для лечения аскаридоза и энтеробиоза у беременных — пиперазина адипинат. Данный препарат избирательно парализует мышцы аскарид и других нематод, обездвиженные глисты выводятся из кишечника благодаря перистальтике. Действует он на половозрелых и половозрелых особей обоего пола. Ввиду того что пиперазин не убивает аскарид, возможность всасывания продуктов распада паразитов исключается, а угнетение препаратом мышечной деятельности уменьшает опасность миграции аскарид из кишок. При применении препаратов пиперазина организм освобождается от паразитов в 90–95% случаев, при повторном применении достигается почти 100% дегельминтизация.

В качестве предварительной подготовки больных необходимо переход на специальную диету. Слабительное назначают лишь при задержке стула. Препараты пиперазина малотоксичны, могут применяться в амбулаторных условиях. Лечение эффективно при одновременной дегельминтизации всех членов семьи. Дегельминтизацию проводят пиперазина адипинатом в суточной дозе 2–3 г циклами по 1–3–5 дней с интервалами в 7 дней.

Профилактика гельминтозов — важнейшая задача медицинских и учебно-воспитательных учреждений. Она может быть решена при одновременном выполнении комплекса мероприятий, основными компонентами которого являются санитарно-гигиенические меры, своевременное выявление и эффективное лечение лиц, инфицированных гельминтами.



Литература

1. Бодня Е.И. Проблема профилактики паразитозов в современных условиях // *Новости медицины и фармации.* – 2005. – № 20-22. – С. 9.
2. Бронштейн А.М., Малышев Н.А. Гельминтозы органов пищеварения: кишечные нематодозы, трематодозы печени и ларвальные цестодозы (эхинококкозы) // *Российский медицинский журнал.* – 2004. – Т. 12, № 4.
3. Бронштейн А.М., Малышев Н.А. Современные вопросы патофизиологии, диагностики и лечения паразитарных заболеваний органов пищеварения // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2003. – № 14 (приложение № 20). – С. 60-66.
4. Давыдова, Ю.В. Гельминтозы и беременность // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2009. – № 5 (22).
5. Доклад Комитета экспертов ВОЗ по профилактике шистосомоза и передаваемых через почву гельминтозов и борьбе с ними. – Женева, 8-14 октября 2001 г.
6. Елисева О.И. Тайны нераспознанных диагнозов. – М., 2001. – Ч. 1-3.
7. Заяц Р.Г., Рачковская И.В., Карпов И.А. Основы общей и медицинской паразитологии: учебн.-метод. пособие. – Мн.: БГМУ, 2002. – 184 с.
8. Основные методы лабораторной диагностики паразитарных болезней. – ВОЗ, 1994. – 131 с.
9. Малышев Н.А., Бронштейн А.М. Клиника, диагностика и лечение кишечных нематодозов // *Методические рекомендации.* – М., 2003.
10. Никитин А.Ф., Жоголев Д.Т., Захаркив Ю.Ф., Мокроусов В.Н. Лабораторная диагностика паразитарных болезней // *Медицинские технологии.* – М.: Интермедика, 1998. – Т. 1. – С. 327-388.
11. Основные методы лабораторной диагностики паразитарных болезней. – ВОЗ, 1994. – 131 с.
12. Сергиев В.П. Паразитарные болезни сегодня и завтра // *Паразитарные болезни.* – 2005. – № 7.
13. Токмалаев А.К. Гельминтозы человека // *Российский медицинский журнал.* – 2001. – Т. 9, № 16-17.
14. Центр интеллектуальных медицинских систем «Теоретические и клинические аспекты терапии». Международные конференции 1995-2006 гг. Тезисы и доклады. Москва.
15. Шехтман М.М. Лекарственная терапия соматических заболеваний у беременных и родильниц / М. Шехтман, О. В. Козина // *Гинекология.* – 2008. – № 6. – С. 13-22.
16. Шехтман, М.М. Гельминтозы у беременных / М. Шехтман, О. В. Козина // *Гинекология.* – 2008. – № 5. – С. 49-51.
17. Beyers A., Helden P., Beyers N. Cross-regulation of Th1 and Th2 responses. *The Wellcome Trust Rev.* 1999; 48-52.
18. Control of foodborne trematode infections. *WHO Techn Rep Ser*, 1995, N 849.
19. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* – 15th edition. – New York. McGraw-Hill, 2001. – 2596 p.
20. Leav B.A., Mackay M., Ward H.D. Cryptosporidium species: new insights and old challenges. *Clin. Infect. Dis.* 2003; Apr. 1; 36 (7): 903-908.
21. Stephensen L.S. Optimising the benefits of antihelmintic treatment in children. *Paediatr Drugs* 2001; Vol. 3. – P. 495-508.
22. Stephensen L.S., Holland C.V., Cooper E.S. The public health significance of *Trichuris trichiura*. *Parasitology*, 2000. Vol. 121 P. 73-95.
23. USP DI. Противомикробные и противовирусные средства. – М.: Фармединфо, 1998. Вып. 3. – 456 с.
24. http://www.antibiotic.ru/cmacc/2000_2_1/037.htm.

ДАЙДЖЕСТ

Физическая активность и беременность

Большинство рекомендаций, касающиеся физической активности женщин во время беременности, указывают на необходимость занятий ими физическими упражнениями хотя бы полчаса в день. Однако на самом деле подавляющее большинство женщин на протяжении беременности стараются ограничивать физическую активность. Несмотря на это, проведено очень мало исследований по изучению физической активности женщин во время беременности. В настоящем испытании авторы изучали вопросы, касающиеся физической активности во время беременности, на основании опыта и субъективного мнения опрашиваемых женщин (ранее нерожавших), которые до беременности вели активный образ жизни.

Методы исследования

Качественное изучение проводили посредством личных интервью с участием 19 женщин со средним уровнем физической активности до беременности, но с разным уровнем физической деятельности во время беременности.

С этой целью применяли методику контент-анализа (согласительного анализа).

На основании анализа результатов опроса интервьюируемых женщин (виды физической деятельности, личные впечатления от нее) было выделено 4 категории беременных в зависимости от их физической активности.

- Физическая активность как стиль жизни (привычка к физическим нагрузкам; желание продолжать физическую активность);

- Осознание необходимости (дискомфорт, обусловленный беременностью; имеющиеся осложнения беременности; увеличение размеров тела);
- Аккуратность (чувство тревоги; балансирование между беспокойством и ощущением защищенности);
- Осознание пользы (ощущение счастья; физическое благополучие).

Вывод

Так же, как и в других исследованиях, было доказано, что женщины во время беременности ощущают определенный дискомфорт, связанный с изменениями тела (масса и/или размеров), и отмечают чувство неуверенности по отношению к физической активности. Это является определенным барьером для поддержания прежнего уровня физической активности. В то же время результаты исследования дают возможность представить восприятие этих барьеров самими женщинами и то, как они их преодолевают. А также доказано, что большинство женщин стараются быть физически активными во время беременности.

Проблемы, мешающие продолжать физическую активность женщин, преодолимы. И в решении этой задачи может помочь как их собственный опыт, так и наличие в их окружении положительного объекта для подражания и советы авторитетного специалиста в этом вопросе (акушера либо физиотерапевта). Это дает возможность продолжать физическую активность во время беременности, пусть даже в меньшем объеме, или выполнять ее альтернативные формы и получать от этого удовольствие и пользу.

<http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/33>



Остеопороз и менопауза*

Предлагаем вашему вниманию фрагмент клинического руководства «Менопауза и остеопороз», разработанного специалистами Сообщества акушеров-гинекологов Канады (2009). Ниже представлены новейшие положения и рекомендации касательно профилактики и тактики лечения остеопороза у женщин в период менопаузы и постменопаузы.

Остеопороз – заболевание, определяющееся как нарушение прочности костей вследствие изменений количественных и качественных характеристик костной ткани. Количественный показатель – уровень минеральной плотности кости (МПК). Качественный показатель определяется множеством факторов, включая степень минерализации, связанность костных трабекул, качество коллагеновых волокон и состояние клеток кости. Существует три типа костных клеток: остеобласты, остеокласты и остециты. Согласованное взаимодействие остеоцитов с другими клетками костной ткани лежит в основе непрерывного управляемого процесса реконструкции, перестройки кости, ее разрушения и воссоздания.

! Прием кальция и витамина D в адекватной дозе – необходимое условие для достижения и поддержания нормальных количественных и качественных характеристик, а также оптимальной прочности кости. Ранняя оценка состояния костной системы и своевременное начало приема кальция и витамина D, а также выполнение программ физических упражнений являются первостепенными в профилактике и лечении остеопороза.

Лицам, имеющим повышенный риск переломов, также следует предложить медикаментозную терапию для его снижения. На сегодня оптимальной рекомендацией считается идентификация абсолютного

риска переломов с учетом возраста, МПК, наличия в анамнезе случаев переломов и приема глюкокортикоидов. Это позволяет более точно оценить риск и определить контингент пациенток, нуждающихся в лечении.

Оценка риска и последующая тактика лечения

Прочность кости определяется ее плотностью и качественными характеристиками. Костная денситометрия дает информацию о величине МПК и является ценным методом идентификации риска переломов. Главные и второстепенные факторы риска остеопороза представлены в таблице 1. Наличие одного главного или двух второстепенных факторов риска у женщины в период постменопаузы определяет необходимость проведения ей денситометрии [1].

Согласно рекомендациям Канадской ассоциации радиологов (2005), для определения абсолютного риска переломов следует учитывать такие ключевые факторы: возраст, МПК, переломы в анамнезе и прием глюкокортикоидов [2]. По специально разработанной таблице (табл. 2) определяется 10-летний риск переломов, обусловленных ломкостью костей.

При рассчитанном 10-летнем значении риска его уровень выше 20% определяется как высокий, в пределах 10-20% – умеренный, ниже 10% – низкий. Наличие в анамнезе переломов, обусловленных ломкостью костей, или прием пациенткой глюкокортикоидов в прошлом автоматически повышает у нее уровень риска на одну категорию. Эти рекомендации были разработаны на основе результатов исследований, проведенных в Швеции.

Более полный расчет 10-летнего абсолютного риска переломов на сегодняшний день предложен экспертами

Таблица 1. Факторы риска развития остеопороза *

Главные	Второстепенные
Возраст старше 65 лет	Ревматоидный артрит
Компрессионные переломы позвонков	Клинический гипертиреозидизм в анамнезе
Повышенная ломкость костей после 40 лет	Длительная терапия антиконвульсантами
Семейный анамнез остеопоротических переломов	Диета с низким содержанием кальция
Систематический прием глюкокортикоидов более 3 мес	Курение
Синдром мальабсорбции	Чрезмерное потребление алкоголя
Первичный гиперпаратиреозидизм	Чрезмерное потребление кофеина
Склонность к падениям	Масса тела меньше или равна 57 кг
Остеопения по данным радиографии	Потеря массы более 10% от веса в возрасте 25 лет
Гипогонадизм	Длительное лечение гепарином
Ранняя менопауза (до 45 лет)	

* Модифицированные данные Brown et al. [1].

С полной версией можно ознакомиться: http://www.sogc.org/guidelines/documents/Menopause_JOGC-Jan_09.pdf



Таблица 2. Новая шкала оценки степени абсолютного 10-летнего риска переломов у женщин

Возраст пациентки (лет)	10-летний риск в зависимости от степени снижения (величины стандартного отклонения) Т-критерия*		
	Низкий (< 10%)	Средний (10-20%)	Высокий (> 20%)
50	> -2,3	от -2,3 до -3,9	< -3,9
55	> -1,9	от -1,9 до -3,4	< -3,4
60	> -1,4	от -1,4 до -3,0	< -3,0
65	> -1,0	от -1,0 до -2,6	< -2,6
70	> -0,8	от -0,8 до -2,2	< -2,2
75	> -0,7	от -0,7 до -2,1	< -2,1
80	> -0,6	от -0,6 до -2,0	< -2,0
85	> -0,7	от -0,7 до -2,2	< -2,2

* Согласно рекомендациям ВОЗ, оценка состояния костей проводится по Т-критерию, который отражает степень отклонения исследуемой костной ткани от пиковых значений МПК у молодых здоровых женщин.

ВОЗ. Он включает следующие дополнительные факторы риска:

- семейный анамнез переломов бедра;
- курение на данный момент;
- ревматоидный артрит или другие состояния, сопровождающиеся потерей костной массы;
- употребление алкоголя в дозе 3 или больше порций ежедневно (одна порция алкоголя эквивалентна 285 мл пива, 30 мл спирта и 120 мл вина) [3].

Следуя этим рекомендациям по вычислению абсолютного риска переломов, можно определить пациенток с высоким риском, которым требуется медикаментозное лечение. Женщины более молодого возраста с низким риском переломов нуждаются в первую очередь в модификации образа жизни с целью предупреждения потери костной массы. Медикаментозная терапия остеопороза рекомендуется лицам, у которых 10-летний абсолютный риск переломов высокий (выше 20%). У пациенток со средним уровнем риска решение о целесообразности фармакотерапии принимается индивидуально.

! Женщинам с низким уровнем риска необходима дальнейшая его оценка в динамике, с исключением наличия вторичных причин потери костной массы. Кроме того, рекомендуется выполнение профилактических мер, включающих прием кальция и витамина D в адекватных дозировках.

Немаловажными являются регулярные занятия физическими упражнениями и уменьшение потребления алкоголя (менее 2 доз в день), а также кофе (менее 4 чашек в день). В обязательном порядке следует рекомендовать отказаться от курения. Кроме того, некоторые пациентки могут получить пользу от дополнительного назначения некоторых препаратов с профилактической целью, например ралоксифена (особенно те, у кого повышен риск рака молочной

железы [РМЖ]). Применение бисфосфонатов в низких дозах вызывает профилактический эффект в отношении потери костной массы у женщин в постменопаузе с остеопенией. Гормональная терапия (ГТ), проводимая у пациенток с постменопаузальными симптомами, также показала наличие протективных свойств относительно развития остеопороза и остеопоротических переломов. Для лиц с высоким риском рекомендуется медикаментозное лечение, включающее ралоксифен или бисфосфонаты (перорально или внутривенно). Кроме того, у пациенток с очень высоким риском переломов следует продумать возможность включения в терапию препаратов, обладающих анаболическим эффектом на костную ткань. В большей степени это показано в том случае, если, несмотря на проводимую антирезорбтивную терапию, происходят переломы или отмечается значительная потеря костной массы. Перед назначением терапии анаболическими препаратами необходимо провести более детальное (углубленное) обследование для гарантии комплаенса и отсутствия вторичных причин остеопороза.

Новации в фармакологической терапии

Наряду с приемом кальция и витамина D в адекватных дозировках, а также выполнением физических упражнений, еще одной составляющей профилактики и лечения остеопороза является назначение антирезорбтивных препаратов и анаболических агентов [4]. Антирезорбтивные (антикатаболические) препараты ингибируют активность остеокластов, снижая костную резорбцию, и при этом отличаются по механизму действия [4, 5]. Бисфосфонаты снижают уровень костной резорбции, увеличивая временной промежуток, необходимый для минерализации костной ткани. Терапия бисфосфонатами ассоциируется



с умеренным увеличением МПК. Эстрогены воздействуют через эстрогеновые рецепторы на остеобласты и остеокласты, угнетают дифференциацию остеокластов и таким образом снижают ремоделирование кости [6]. Ралоксифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СМЭР) – может связываться с эстрогеновыми рецепторами, оказывая тканеспецифические агонистические или антагонистические эффекты. Ралоксифен снижает костное ремоделирование. Резорбция кости также снижается при воздействии кальцитонина на кальцитониновые рецепторы. У женщин в постменопаузе эти антирезорбтивные препараты эффективны в снижении риска переломов приблизительно на 30-50%. Однако несмотря на это, переломы продолжают происходить, и поэтому необходимы более эффективные медикаментозные средства для ведения более тяжелых состояний.

Анаболическая терапия может привести значительные улучшения как качественных, так и количественных показателей костной ткани и является желаемым дополнением к существующим антирезорбтивным препаратам. Такая терапия способствует повышению синтеза костного матрикса путем усиления функции остеобластов. У женщин в период постменопаузы, страдающих остеопорозом, снижение риска переломов при лечении анаболическими препаратами на протяжении более 18 мес составляет приблизительно 65% [7]. В настоящее время из группы анаболических препаратов доступен терипаратид (рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон 1-34). Стронция ранелат, обладающий антирезорбтивными эффектами, показал также и анаболические свойства.

Потребление кальция и витамина D

Эффективность потребления кальция и витамина D в профилактике переломов бедра была установлена в исследовании Women's Health Initiative (WHI) [8]. В него были включены 36 282 женщины постменопаузального периода, которые ежедневно получали либо 1000 мг элементарного кальция и 400 МЕ витамина D, либо плацебо в среднем в течение 7 лет [8]. Пациенткам было разрешено принимать ежедневно дополнительно до 1000 мг кальция и до 600 МЕ витамина D. Приблизительно 38% женщин получали ежедневно более 1200 мг элементарного кальция. В исследовании также принимали участие лица, получающие бисфосфонаты, кальцитонин, СМЭР и эстрогены. Из всего количества 51% участниц кроме кальция и витамина D получали эстрогены в составе ГТ.

Приверженность терапии была недостаточной. Так, по окончании исследования только 59% женщин принимали 80% или более от назначенной дозы кальция и витамина D. При сравнении с группой плацебо у женщин, получавших 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D ежедневно, МПК бедра увеличилась на 1,06% ($p < 0,01$). В группе с хорошим комплаенсом терапии относительный риск (ОР) перелома бедра составил 0,71 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,52-0,97).

! Статистически значимое снижение риска (на 29%) обнаружено среди женщин, принимавших кальций и витамин D в количестве 80% и более от назначенной ежедневной дозы.

Прием эстрогенов ассоциировался со снижением риска переломов бедра на 42%. В то же время небольшое, но статистически значимое повышение риска образования камней в почках (на 17%) было зафиксировано у пациенток основной группы по сравнению с группой плацебо. В исследуемой группе ОР составил 1,17 (95% ДИ: 1,02-1,34). Именно поэтому врачи должны быть уверены в том, что их пациентки не принимают кальций сверх положенной дозы. Кроме того, у женщин, получающих кальций, не должно быть нарушений его выделения с мочой (особенно при наличии в анамнезе мочекаменной болезни).

В исследовании WHI у некоторых участниц был отмечен неадекватный уровень витамина D в крови, что должно быть учтено и принято к сведению. В исследовании случай-контроль средний уровень 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке составил 46 нмоль/л у женщин с переломами бедра по сравнению с 48,4 нмоль/л в группе контроля ($p = 0,17$) [8]. Прием витамина D в дозе более 600 МЕ ежедневно может снижать риск переломов, что было продемонстрировано в других клинических исследованиях.

Потребление витамина D в адекватной дозе – ключевой фактор для профилактики и лечения остеопороза. [9].

! Рутинное назначение кальция (1000 мг/сут) и витамина D3 (800 МЕ/сут) остается в качестве обязательного дополнения к основным фармакологическим препаратам (антирезорбтивным и анаболическим). При приеме витамина D в дозе 800 МЕ ежедневно в течение более 12 нед эффективность снижения риска падений повысилась за этот период примерно на 49%

Для женщин, не имеющих возможности принимать витамин D ежедневно, рекомендован его прием в дозе 10 000 МЕ 1 раз в неделю (при условии его доступности в такой дозировке). Кроме того, прием витамина D в дозе 100 000 МЕ 1 раз в месяц весьма эффективен в снижении риска остеопоротических переломов [10].

Гормональная терапия

Терапия эстрогенами

Лечение эстрогенами оказывает выраженный антирезорбтивный эффект. Особенно это касается увеличения продукции остеобластами остеопротегерина, обладающего антиостеокластическими свойствами. Эти свойства обусловлены способностью остеопротегерина связывать лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANKL), экспрессирующегося на остеобластах и стромальных клетках, а также Т-лимфоцитах и др. Остеопротегерин – растворимый «ложный» рецептор RANKL – конкурентно тормозит связывание RANKL с рецептором-активатором ядерного



фактора «В» (RANK) (экспрессируется на поверхности гемопоэтических клеток-предшественников остеокластов, является рецептором для RANKL), тем самым блокируя образование остеокластов и увеличивая массу кости [11, 12]. В исследовании WHI касательно первичной профилактики назначение только эстрогенов привело к снижению частоты переломов на 30-39% [13]. В этом испытании подтвержден протективный эффект гормональной терапии, обнаруженный в предыдущих исследованиях [14, 15].

Комбинированная терапия эстрогенами и прогестгенами (ТЭП)

В исследовании WHI проведение ТЭП привело к следующим результатам: во-первых – к увеличению общего показателя МПК бедра наряду со снижением частоты переломов бедра и позвонков на 34%; во-вторых – к уменьшению количества всех остеопоротических переломов на 24% [16]. У женщин в период ранней постменопаузы назначение ТЭП способствовало дальнейшему увеличению МПК бедра и позвоночника на 2-3% при длительности терапии более двух лет [14]. У таких пациенток также было отмечено снижение показателей костной резорбции [15].

Гормональная терапия в низких и очень низких дозах

ГТ (только эстрогенами или ТЭП) до сих пор считается наиболее эффективной для медикаментозного лечения симптомов менопаузы. Протективное действие ГТ в отношении костной ткани в обычных дозировках считается дополнительным ее преимуществом. В недавних испытаниях по оценке влияния различных доз эстрогенов выявлен их линейный дозозависимый протективный эффект на костную ткань [14, 17, 18]. Так, в проведенном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) было продемонстрировано, что терапия эстрогенами в низких дозах может предупредить развитие постменопаузального остеопороза, а в очень низких дозах – оказывает положительный эффект на костную ткань. Однако до настоящего времени отсутствуют исследования, в которых бы оценивали эффективность низко- и очень низкодозированной терапии эстрогенами в отношении переломов. Низкодозированной считается ГТ при назначении 0,3 мг конъюгированного эстрогена или его эквивалента (0,5 мг микро-низированного эстрадиола). Половина этих величин считается очень низкодозированной ГТ [19].

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Этот класс препаратов вызывает эстрогеновый тканеспецифический агонистический (эстрогеноподобный) или антагонистический эффект [20]. В исследовании Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators (MORE) [21] у пациенток, получавших 60 или 120 мг ралоксифена ежедневно на протяжении 4 лет, отмечено снижение риска вертебральных переломов на 36 и 43% соответственно. Тем не менее в этом испытании не отмечено существенного эф-

фекта снижения риска невертебральных переломов. Это может объясняться влиянием множества факторов, включая очень низкую частоту невертебральных переломов в группе плацебо в данном исследовании в сравнении с количеством переломов, наблюдаемых в РКИ других антирезорбтивных препаратов. В исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; Study of Tamoxifen and Raloxifene (NSABP STAR) [22], включавшем 19 747 женщин в постменопаузе с повышенным риском развития РМЖ, было отмечено снижение такового при приеме 60 мг ралоксифена ежедневно в течение более 5 лет, что эквивалентно 20 мг тамоксифена. Оба препарата снижают риск РМЖ примерно на 50%. Ралоксифен показал лучший общий профиль безопасности по сравнению с тамоксифеном, поскольку его применение сопровождалось более низкой частотой возникновения рака матки (на 36%) и тромбоза глубоких вен (на 29%).

Бисфосфонаты

Азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота [ЗКТ]) оказывают антирезорбтивный эффект путем связывания гидроксипатита кальция на резорбционной поверхности кости [23]. Бисфосфонаты в силу своего химического сродства к минералу аморфного вещества кости – гидроксипатиту – могут длительно сохраняться в местах активного костеобразования. Находясь в инертном состоянии под новообразующейся костной тканью, бисфосфонаты не оказывают на нее лечебного воздействия. Однако при активации процессов резорбции кости эти препараты высвобождаются из костного матрикса и поглощаются остеокластами. Это приводит к ингибции фARNЕСИЛДИФОСФАТ-синтазы (FDPS) – ключевого фермента синтеза холестерина, участвующего в посттрансляционной модификации важнейших сигнальных молекул (Ras, Rac, Rho и Rab). Ингибция FDPS обуславливает нарушение внутриклеточных реакций, регулирующих морфологию, функционирование и выживание остеокластов, что приводит к деактивации остеокластов и их апоптозу [24]. В результате этого снижается костная резорбция и усиливаются процессы минерализации кости, поскольку увеличивается время, необходимое для аккумуляции минералов. Параллельно с нормализацией процессов ремоделирования кости до уровня, характерного для пременопаузы, повышается прочность всего скелета [26]. Тем не менее, если оптимальный комплаенс пероральной терапии бисфосфонатами неизменно приведет к снижению риска переломов, то низкая приверженность терапии может снизить ожидаемую эффективность лечения [26].

Алендронат

Алендронат снижает риск переломов у женщин в постменопаузе с или без предшествующих переломов позвонков, как было продемонстрировано в исследовании Fracture Intervention Trial (FIT) [27-29]. Несколько испытаний свидетельствуют, что использование алендроната уменьшает резорбцию костей



и улучшает показатель МПК [29, 30]. Комбинированный анализ данных 3658 пациенток в исследовании FIT в когорте лиц, страдающих остеопорозом, с переломами в анамнезе или со значением Т-критерия шейки бедра $-2,5$ и меньше, продемонстрировал статистически значимое уменьшение количества симптоматических переломов позвонков в 55% случаев ($p = 0,003$). Количество случаев переломов бедра снизилось до 63% за 18 мес ($p = 0,014$) и до 54% за 36 мес ($p = 0,005$) [21]. Это долгосрочное исследование показало, что увеличение МПК в поясничных позвонках и бедре продолжалось в течение 10 лет лечения алендронатом наряду со снижением риска переломов [29]. Биопсия кости, выполненная после 10 лет лечения алендронатом, выявила двойную флуоресцентную тетрациклиновую метку во всех образцах, что свидетельствует о продолжающемся ремоделировании кости. Эти данные подтверждают мнение о том, что продолжительная терапия алендронатом может безопасно снижать риск вертебральных и невертебральных переломов. Алендронат в суточной дозе 5 мг для приема внутрь был одобрен с целью профилактики остеопороза, а в суточной дозе 10 мг или еженедельно 70 мг – для лечения.

Ризедронат

Ризедронат обладает свойствами поддержания костной массы и сохранения микроархитектоники костей [31]. Многочисленными исследованиями с участием женщин в постменопаузе подтверждено, что этот препарат значительно снижает риск переломов позвонков и невертебральных переломов [32-34]. Данные испытаний по влиянию терапии ризедронатом на состояние позвонков показали, что при применении этого препарата в дозе 5 мг/сут уменьшалось количество новых переломов в течение 6 мес от начала терапии и значительно снижался риск новых переломов позвонков на протяжении 1 года [32-34]. Снижение риска наблюдалось на протяжении 7 лет лечения. В исследовании с участием 9331 пожилой женщины с высоким риском переломов прием ризедроната снижал риск невертебральных переломов (после 3 лет использования) и переломов бедра [36].

В одном из исследований с участием лиц в ранней постменопаузе было установлено, что в результате приема ризедроната в дозе 5 мг/сут повышался показатель МПК поясничных позвонков более чем на 5% в течение 2 лет лечения, ($p < 0,05$) по сравнению с исходным периодом и с группой плацебо [37]. В других исследованиях подтверждены полученные данные и о том, что применение ризедроната предупреждает деминерализацию кости и сохраняет трабекулярную архитектуру кости у женщин в ранней постменопаузе [38]. В дополнение ключевые клинические исследования показали, что снижение риска переломов позвонков при приеме ризедроната происходит независимо от увеличения МПК. Для предупреждения и лечения остеопороза были одобрены различные режимы приема ризедроната: 5 мг в день, 35 мг в неделю или прием 75 мг 2 дня подряд ежемесячно.

Золедроновая кислота (ЗК)

ЗК является наиболее эффективным из имеющихся в наличии препаратов бисфосфонатов [40, 41]; содержит 2 атома азота. Назначение 4 мг ЗК внутривенно было одобрено с целью профилактики и лечения метастатического поражения костей и гиперкальциемии, связанных со злокачественными новообразованиями. Введение ЗК в дозе 5 мг внутривенно ежегодно рекомендовано в Канаде для лечения болезни Педжета и постменопаузального остеопороза. В исследовании 3-й фазы РКИ Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial (PFT) [42] оценивали воздействие ЗК, применяемой ежегодно в виде внутривенной инъекции, на частоту переломов у мужчин и женщин старше 50 лет, у которых в анамнезе имелись указания на переломы бедра вследствие минимальной травмы. В сравнении с плацебо прием ЗК снижал 3-летний риск перелома позвонков на 70%, перелома бедра – на 41%. Кроме того, у пациенток, принимавших ЗК, повышение показателей МПК было более значительным наряду со снижением темпа костной резорбции.

Преимущества и недостатки бисфосфонатов

Наибольшее преимущество перорального лечения бисфосфонатами заключается в простоте их применения и хорошей толерантности. Наиболее частыми побочными эффектами являются боль в животе и дисфагия. Однако в РКИ, проведенных до недавнего времени, частота развития побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ в группах приема алендроната и ризедроната была сравнима с таковой в группе плацебо. Внутривенное введение бисфосфонатов имеет множество преимуществ, включая менее частое применение и потенциальное уменьшение количества побочных эффектов со стороны ЖКТ в сравнении с пероральным приемом. Внутривенное введение этой группы препаратов также обеспечивает лучший комплаенс, если пациентка посещает врача для получения инъекции. Сравнительно недавно были опубликованы сообщения о случаях остеонекроза верхней и нижней челюстей как редкого осложнения терапии бисфосфонатами. Остеонекроз челюсти является бессосудистым некрозом кости, который может наблюдаться у лиц, имеющих повышенный риск этого заболевания. Большинство сообщений были связаны с частым внутривенным введением высоких доз памидроната или ЗК у пациенток с РМЖ или миеломой в анамнезе. Многие из них получали сопутствующую химио-, радиотерапию или их сочетание, что является фактором риска для бессосудистого некроза кости. Это состояние наиболее часто было отмечено у индивидуумов с высоким риском после челюстно-лицевой хирургии (стоматологических операций, таких как экстракция зубов и т.д.). Реже о случаях развития остеонекроза челюсти сообщалось при использовании алендроната и ризедроната. Такое состояние не наблюдалось ни в одном из клинических исследований, проведенных до сих пор с участием более 100 тыс. пациентов,



получавших примерно 3-летнее лечение аминобисфосфонатами. Все опубликованные по данному состоянию клинические отчеты были курьезными. Так, при анализе обзора данных Центра рака MD Anderson (Хьюстон, США) среди 4000 раковых больных, получавших лечение ЗК, памидронатом или обоими препаратами, остеонекроз челюсти был идентифицирован в 0,825% случаев. В РКИ HORIZON PFT было показательным то, что частота возникновения остеонекроза челюсти была аналогичной у пациентов в группе приема активного препарата и плацебо – по 1 случаю в каждой группе.

В современных международных руководствах отмечено, что острый некроз челюсти является очень редким состоянием, которое диагностируется преимущественно у онкологических больных, получающих высокие дозы бисфосфонатов внутривенно. Полученные данные проспективных исследований у онко- и неонкобольных нуждаются в более точной интерпретации, объяснении патофизиологических процессов остеонекроза челюсти. После этого могут быть сформулированы соответствующие выводы в отношении профилактики, диагностики и ведения таких случаев, также как и в определении их достоверности.

Кальцитонин

Кальцитонин – гормон, продуцируемый щитовидной железой, который ингибирует резорбцию костей остеокластами. Его слабая абсорбция при пероральном приеме делает необходимым его введение подкожно или интраназально. Назначение 200 МЕ в назальном спрее одобрено для лечения постменопаузального костного остеопороза. При таком лечении уровень МПК поясничных позвонков и бедра стабилизируется [48]. Наблюдаемый эффект подобен действию при приеме кальция и витамина D. Метаанализ 30 РКИ терапии кальцитонином (15 из них были плацебо-контролируемыми) показал значительное снижение ОР (на 21%; $p = 0,05$) для переломов позвонков, но не для невертебральных переломов [49]. Еще в одном испытании по оценке кальцитонина из лосося (200 МЕ в виде назального спрея) установлено значительное снижение частоты переломов позвонков от 30 до 36% у женщин в постменопаузе с или без предшествующих вертебральных переломов [48]. В период терапии кальцитонином может наблюдаться анальгетический эффект, который оказывает дополнительную пользу в терапии болевого синдрома при острых компрессионных переломах позвонков.

Деносуаб

Деносуаб представляет собой биопрепарат – человеческие моноклональные антитела к RANKL. Они связываются с человеческим RANKL и, предотвращая активацию остеокластов, уменьшают костную резорбцию. Назначают его в виде подкожных инъекций 2 раза в год. На данный момент препарат проходит третью фазу клинических испытаний. В исследованиях II фазы деносуаб продемон-

стрировал хорошую переносимость и проявил эффект, сходный с таковым у алендроната [50]. Кроме уменьшения выраженности процессов резорбции кости, препарат также снижает интенсивность потери костной ткани и повышает уровень МПК как у пациентов с остеопорозом, так и у онкологических больных [50, 51].

Анаболические агенты

До недавнего времени медикаментозное лечение постменопаузального остеопороза ограничивалось назначением исключительно антирезорбтивных препаратов. Наличие препаратов анаболического действия является большим преимуществом, поскольку эти агенты значительно улучшают количественные и качественные характеристики костной ткани, а также увеличивают прочность кости.

Терипаратид

В РКИ с участием женщин в постменопаузе с переломами вследствие повышенной ломкости костей подкожное введение терипаратида в дозе 20 мкг ежедневно в течение 21 мес привело к повышению на 9% уровня МПК поясничного отдела позвоночника и к улучшению показателей МПК как шейки бедра, так и других костей в целом [7]. Одновременно снижались риски переломов позвонков и невертебральных переломов на 65 и 53% соответственно. Доказательства, свидетельствующие о наличии анаболических эффектов терипаратида в отношении микроархитектоники костей, были получены после проведенного анализа образцов биопсии пациенток, получающих препарат. Результаты биопсии продемонстрировали значительное увеличение толщины, плотности и количества трабекул наряду с утолщением кортикального слоя и увеличением размера кости [52]. При приеме терипаратида женщины также отмечали уменьшение выраженности болевого синдрома в области спины.

Препарат хорошо переносится; у него имеется лишь несколько невыраженных побочных эффектов – тошнота, головная боль и легкая транзиторная гиперкальциемия [52]. Дозо- и времязависимая взаимосвязь между применением терипаратида и развитием остеосаркомы была отмечена у крыс, которым давали терипаратид в дозе 5 мкг/кг массы тела и более ежедневно, практически пожизненно [54]. Эта доза намного превышает суточную дозу препарата для людей – 20 мкг (примерно 0,28 мкг/кг).

В исследованиях не наблюдалось развитие остеосаркомы при приеме терипаратида ни у человека, ни у обезьян. Сегодня примерно на 300 тыс. пациентов, получавших терипаратид, был отмечен только один случай остеосаркомы, что сопоставимо с развитием остеосаркомы в обычной популяции с частотой один случай на 250 тыс. человек.

Стронция ранелат

Стронция ранелат обладает антирезорбтивным эффектом, а также проявляет себя в качестве анаболического препарата в отношении костной ткани. При этом прием этого препарата не ассоциировался

КАЛЬЦЕМІН

Ваша опора на довгі роки!

ПРЕПАРАТИ НОВОГО ПОКОЛІННЯ

- Ефективні завдяки спеціальній комбінації кальцію, вітаміну D₃ і мінералів
- Легко засвоюються у травному каналі¹
- Не збільшують ризику утворення кальційоксалатних каменів у сечовивідних шляхах²

Спеціально для людей, старших за 50 років



* В складі Кальцеміну Адванс і Кальцеміну Сільвер

1. Heller HJ, Greer LG, Haynes SD et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. J Clin Pharmacol. 2000 Nov;40(11):1237-44.

2. Matsumoto ED, Heller HJ, Adams-Huet B et al. Effect of high and low calcium diets on stone forming risk during liberal oxalate intake. J Urol. 2006 Jul;176(1):132-6.

Р.Л. МОЗ України: Р.10.02/05389 від 11.12.07, UA/7110/01/01 від 08.10.07, UA/7138/01/01 від 11.10.07, П.05.03/06821 від 30.05.08, UA/8391/01/01 від 30.05.08
Реклама лікарського засобу.



Bayer HealthCare
Consumer Care*

* Байер Хелз Кер Консьюмер Кер



с повышением риска возникновения остеосаркомы. При попадании в организм стронция ранелат аккумулируется клетками костной ткани, поскольку по своим физическим и химическим параметрам он сходен с кальцием [55-57]. В исследовании III фазы, включившем 1649 женщин в постменопаузе, было выявлено снижение частоты новых случаев переломов позвонков на 49% в течение года среди пациенток, получавших стронция ранелат в дозе

2 г/сут в сравнении с плацебо [58]. Также в группе женщин, принимавших препарат, наблюдалось снижение случаев невертебральных переломов на 16%. Среди лиц с высоким риском переломов показательным было более выраженное снижение риска переломов бедра – на 36% ($p = 0,046$) [1]. Побочными эффектами, ассоциированными с терапией стронция ранелатом, являлись тошнота и понос в начале лечения.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оптимальное ведение пациентов с остеопорозом включает определение риска переломов, их профилактику и предупреждение снижения роста человека (I B).
2. Стабилизация или повышение показателя МПК отражает адекватный ответ на лечение при отсутствии малотравматичных переломов (при падении с высоты собственного роста и ниже) или понижения показателя роста. Прогрессивное снижение МПК с уровнем потери костной массы большим, чем случайная ошибка костной денситометрии, указывают на недостаточный ответ на проводимое лечение. В этом случае необходимо пересмотреть назначенную терапию (I A).
3. Рекомендуется определение абсолютного риска переломов у женщин в постменопаузе с учетом основных факторов риска: возраста, уровня МПК, наличия переломов в анамнезе и приема глюкокортикоидов (I B).
4. Врачам следует знать, что наличие вертебральных или невертебральных переломов вследствие повышенной ломкости костей повышает риск переломов в дальнейшем и подтверждает диагноз остеопороза независимо от результатов костной денситометрии (I A).
5. Лечение следует начинать в соответствии с результатом оценки 10-летнего абсолютного риска переломов (I B).
6. Прием кальция и витамина D является ключевым моментом профилактики прогрессирования потери костной массы. Для женщин в постменопаузе рекомендуется ежедневное потребление кальция в количестве 1500 мг (вместе с пищей и пищевыми добавками) и витамина D в дозе 800 МЕ (I A). Для профилактики переломов у лиц с остеопорозом недостаточно ограничиваться только приемом кальция и витамина D. В этой ситуации необходимо дополнительное назначение
- фармпрепаратов с антирезорбтивным и анаболическим эффектами (I B).
7. ГТ в обычных дозировках, необходимая для облегчения симптомов в постменопаузе, является логичным выбором для профилактики потери костной массы и переломов (I A).
8. Врачи могут рекомендовать терапию эстрогенами в низких и очень низких дозах для облегчения симптомов у женщин в менопаузе (I A). В то же время, им следует известить своих пациенток о том, что такая терапия оказывает положительные эффекты в отношении профилактики остеопороза (I A), но не касается снижения риска переломов.
9. Для снижения риска вертебральных, невертебральных переломов, а также переломов бедра следует рассмотреть необходимость включения в проводимую терапию препаратов группы бисфосфонатов – алендроната, ризедроната или ЗК (I A).
10. Этидронат обладает слабыми антирезорбтивными свойствами и может быть эффективен в снижении риска переломов позвонков у пациентов с повышенным таким риском (I B).
11. Необходимость включения в терапию ралоксифена может быть рассмотрена с целью снижения риска вертебральных переломов (I A).
12. Включение в проводимое лечение кальцитонина должно рассматриваться на основании данных о том, что этот препарат не только снижает риск переломов позвонков, но и способен облегчать боль, обусловленную вертебральными переломами (I B).
13. У женщин в период постменопаузы с выраженным остеопорозом следует рассмотреть необходимость назначения терипаратида с целью снижения риска вертебральных и невертебральных переломов (I A).

Подготовила Мария Арефьева



Низький рівень холестеролу та вагітність

Ю.М. Панчишин, к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Співробітники кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету вже понад 15 років займаються вивченням особливостей гіпохолестеролемії (гіпоХС) при внутрішній патології. На основі результатів цих досліджень встановлено, що гіпоХС поєднується з більш тяжким перебігом ішемічної хвороби серця і супроводжується вираженою серцевою недостатністю, більшою дилатацією лівого шлуночка, його меншою фракцією викиду та тяжкою аритмією. Крім того, гіпоХС є ознакою віремії при HCV- і HBV-гепатитах, вірусного стеатозу печінки, позапечінкового ураження при гепатитах. Низький рівень холестеролу (ХС) є високочутливим маркером тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії та виявляється у хворих на цукровий діабет 2-го типу з тяжкими порушеннями мікроциркуляції, серцевою недостатністю, ознаками uszkodження нирок, анемією. ГіпоХС поєднується зі зниженими рівнями загального білка та альбуміну в крові, нижчою клубочковою фільтрацією при запаленні, гіперглікемією, підвищеним рівнем фібрин-мономерів та С-реактивного протеїну (С-РП). Гострі та хронічні запальні процеси в організмі людини супроводжуються зниженням рівня ХС в крові. Детальніше з результатами досліджень можна ознайомитися в монографії «Гіпохолестеролемія та внутрішні хвороби» [1].

На даному етапі варто звернути увагу на важливість ролі ХС у перебігу вагітності та розвитку плода. На нашу думку, суттєвий вплив на здоров'я жінки та дитини мають спадкові гіпобета- та абеталіпопротеїнемія (ГБЛП, АБЛП).

Частота виявлення генетично детермінованої ГБЛП серед осіб, у яких рівень ХС менше 140 мг/дл, становить 1,8-2% [40]. Якщо у пацієнтки концентрація ХС у крові нижче 50% від рівня ХС в популяції, це дає підстави запідозрити спадкову ГБЛП [27, 40].

Спадкова ГБЛП розвивається внаслідок мутації генів, які кодують синтез апопротеїну В (ароВ) чи гена PCSK9 [35, 16], і залежно від тяжкості мутації гомозигот клінічно подібна до АБЛП [27]. Вона характеризується наявністю жирової дистрофії печінки та синдромом мальабсорбції жирів. J. Sobra et al. [32] одними з перших описали спадкову гетерозиготну ГБЛП, яку виявили у жінок – членів однієї родини. У вагітної 27 років рівень ХС становив 1,7 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) – 0,34 ммоль/л, ароВ – 0,25 г/л. У її матері 53 років ці рівні були відповідно 3,06; 0,9 ммоль/л та 0,37 г/л; у двох сестер (23 та 20 років) показники ХС становили 3,92 і 2,55 ммоль/л, ХС ЛПНГ – 1,8 і 0,82 ммоль/л; ароВ – 0,73 та 0,37 г/л відповідно. Протягом періоду гестації рівень ХС у жінки не підвищувався.

Описаний перебіг спадкової ГБЛП, що проявлялася порушенням функції сітківки, дифузним боєм у но-

гах, акантоцитозом [6]. Останніми роками все частіше з'являються публікації стосовно асоціації неалкогольного стеатозу печінки із спадковою ГБЛП [10, 30, 41].

S. Lancellotti et al. [21] описують механічну жовтяницю у 10-річної дівчинки з гіпоХС, конкрементами в жовчному міхурі та загальній жовчній протоці. У дитини виявили знижені рівні ЛПНГ та ароВ, що дало можливість установити діагноз спадкової ГБЛП. Мати пацієнтки страждала на тяжкий неалкогольний стеатогепатит; рівні ХС, ЛПНГ та ароВ були низькими. Генетичний аналіз свідчить, що мати та дочка були гетерозиготними для нонсенс-мутації (утворення неповних нефункціональних пептидів) Y1220X. Це призвело до формування коротких ланцюгів ароВ, що не секретувалися в плазму. Наявність конкрементів може бути результатом збільшення секреції біліарного ХС як компенсаторного механізму для зниженої здатності печінки експортувати ХС ароВ-вмісних ліпопротеїнів.

P. Yue et al. [42] описали три генетичні форми спадкової ГБЛП: пов'язану з мутаціями гена ароВ; з хромосомою 3p21; не пов'язану з ароВ та хромосомою 3p21. Жировий гепатоз є найбільш поширеною формою спадкової ГБЛП, асоційованої з дефектами ароВ. Середня кількість жиру в печінці у пацієнтів із 3p21 на 60% нижча, ніж в осіб з порушеннями в структурі ароВ.

Іспанські дослідники описали історію хвороби 5-місячної дівчинки (народилася на 28-му тижні вагітності), якій встановили діагноз гомозиготної ГБЛП. У дитини виявили знижені рівні тригліцеридів, ХС, вітаміну А, відсутність ароВ та блювання після прийому їжі, які були підставами для постановки даного діагнозу, що підтвердився генетичним аналізом [11].

АБЛП – це рецесивна генетична хвороба людини, в основі якої лежать дефекти мікросомального тригліцеридтранспортного протеїну (МТТП), що призводять до відсутності в плазмі ароВ та ароВ-вмісних ліпопротеїнів [13]. Дефіцит жиророзчинних вітамінів при спадковій АБЛП може призвести до розвитку сліпоти, коагулопатії та нейропатії [28]. Описано випадок АБЛП у вагітної, наслідками якої були вроджені офтальмологічні порушення у дитини, пов'язані з дефіцитом вітаміну А в процесі розвитку ембріона [12].

Дослідники вивчили історію хвороби 5-місячного хлопчика з хронічною діареєю та тяжкою недостатністю живлення, у якого були екстремально низькі рівні ліпідів та ароВ у крові. Вказані симптоми дали можливість діагностувати у нього АБЛП. Терапія низькожировою дієтою та жиророзчинними вітамінами не була ефективною – хлопчик помер у 13-місячному віці [37].

K. Al-Shali et al. [3] описали історію захворювання 58-річної жінки з тривалим синдромом мальабсорбції жирів та АБЛП, яку у неї виявили лише у 52 роки.



Пацієнтка була гомозиготною за місенс-мутацією (кодується інша амінокислота) S590I в МТГП. Діагноз ґрунтувався на відсутності ароВ-вмісних ліпопротеїнів, акантоцитозі, атиповому пігментному ретиніті та зниженому рівні β -каротину сироватки. Випадок цікавий тим, що жінка дожила до похилого віку, не отримуючи специфічного лікування, без неврологічних проявів та з нормальним рівнем вітаміну Е в крові. Пізніше у неї розвинулася аденокарцинома товстої кишки, яку видалили оперативно. Автори припускають, що мутація S590I асоціюється з пізніми проявами та відносно м'яким перебігом АБЛП і може супроводжуватися розвитком раку товстої кишки.

У праці M.A. Selimoilu et al. [29] описано випадок захворювання на АБЛП 6-місячного хлопчика. Дитина була кахектичною, з хронічною діареєю з першого місяця життя та мала сповільнений розвиток. Окрім того, в немовляти виявили анемію з ретикулоцитозом, акантоцитоз, низький рівень тригліцеридів, ХС, ЛПНГ, ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), ароА і В. Офтальмологічних розладів у хлопчика не зафіксовано. Ефективним був прийом великих доз вітамінів Е та А.

Синдром Bassen-Kornzweig (спадкова АБЛП) асоціюється з повною відсутністю β -ліпопротеїнів у сироватці, зниженим вмістом ХС і фосфоліпідів, акантоцитозом, прогресуючою атаксією та арефлексією, дегенерацією м'язів, порушеним всмоктуванням жиророзчинних вітамінів та розумовою відсталістю [2, 33].

В. Jeren-Strujic et al. [18] описують ще один стан – синдром McLeod як Х-зчеплену рецесивну патологію, що проявляється пошкодженням клубочкового апарату нирок із раннім розвитком ниркової недостатності, гемолітичною анемією з акантоцитозом еритроцитів, пігментним ретинітом, прогресуючою нейропатією та кортикальною атрофією, дилатаційною кардіоміопатією та дуже низьким рівнем ХС і тригліцеридів у крові.

Синдром Smith-Lemli-Opitz (SLOS) – патологія, що пов'язана з низькою концентрацією ХС, є автосомно-рецесивною метаболічною хворобою. В її основі лежить мутація гена 3- β -гідроксистерол- δ -7-редуктази (DHCR7; EC 1.3.1.21), що пов'язаний з хромосомою 11q12-13 [16]. Клінічно хвороба може проявлятися помірними чи значно вираженими вродженими аномаліями та внутрішньо-матковою смертністю плода. F.D. Porter et al. [25] описали клінічні ознаки синдрому SLOS, до яких належить: мікроцефалія, птоз, деформації третього пальця на нозі та кісток черепа, полідактилія; псевдогермафродитизм у хлопчиків. В. Angle et al. [4] зазначають, що низький рівень некон'югованого естріолу у вагітної та виявлення аномалій розвитку плода при сонографії передбачають визначення в амніотичній рідині 7-дегідрохолестеролу для пренатальної діагностики даного синдрому. С.Н. Shackleton et al. [31] довели діагностичні можливості визначення співвідношень різних стеролів у сечі матері для пренатальної діагностики SLOS. У працях L.E. Kratz [19], J.S. Wayne [38], A. Lauda-Swieciak [22] описані випадки пренатальної діагностики синдрому.

Американські дослідники нещодавно (2010) виявили синдром SLOS у 24-тижневого плода з алобарною голопрозенцефалією і циклопією, невизначеними статевими органами та двобічною синдактилією [39]. Такий діагноз встановлено на основі підвищеного рівня 7-дегідрохолестеролу в амніотичній рідині (9,890 нг/мл при нормі 3-9 нг/мл) та молекулярному дослідженні двох мутацій гена DHCR7, характерного для SLOS. У батька рівень ХС становив 104-109 мг/дл. Даний випадок виникнення SLOS є найбільш тяжким з описаних раніше.

Існує публікація про виникнення АБЛП у вагітної, що супроводжувалася вираженим порушенням коагуляції під час пологів [24]. Також проаналізовано та описано зв'язки 16 генів, які відповідають за метаболізм ХС в матері, з передчасними пологами [34].

Результатами грецького дослідження доведено, що жінки з АБЛП мають знижені рівні прогестерону та лептину, порушений кістковий метаболізм [36]. Автори повідомили про випадки АБЛП та спадкової ГБЛП, виявлені в родинах Тунісу [23] та Іспанії [7, 17].

R.J. Edison et al. [8], K. Steffen et al. [34] описали перебіг пологів у пацієнток із низьким рівнем ХС. У цих жінок передчасні пологи відбуваються на 12,7% частіше, ніж в групі контролю (5%) [8]. Передчасні пологи у вагітних із низьким рівнем ХС більш характерні для жінок білої раси. Діти, народжені від матерів з низькою концентрацією ХС, в середньому мають вагу на 150 г меншу від норми. Спостерігається зв'язок між мікроцефалією у плода та низьким рівнем ХС у жінок [8]. Рівень ХС у вагітної, що становить менше 10% від рівня ХС у популяції, асоціюється з передчасними пологами.

У жінок із передчасними пологами та низьким рівнем ХС, ХС ЛПНГ та ХС ЛПВГ народжувалися діти з респіраторним дистрес-синдромом та низьким рівнем ХС, ХС ЛПНГ і ХС ЛПВГ [14].

W.W. Lam et al. [20] повідомляють про новонароджених з трисомією 18 та дуже низьким рівнем ХС і припускають, що порушення регуляції синтезу ХС пов'язане з виникненням такої аномалії. Біохімічно ідентифіковані тяжкі мальформації у людей трактують як хвороби біосинтезу ХС [20].

Голопрозенцефалія є найбільш поширеною структурною аномалією розвитку переднього мозку в людини. Одним з етіологічних чинників її виникнення може бути порушення синтезу ХС [15]. В експерименті використання інгібіторів синтезу ХС на пізніх етапах вагітності призводило до голопрозенцефалічних аномалій та дефектів розвитку статевих органів у плода. Про тяжкі ураження центральної нервової системи ембріонів за умов дефіциту ХС повідомили R.V. Jr. Farese et al. [9]. Роль і значення ХС для розвитку ембріонів описані в праці С. Roux et al. [26]. Автори довели, що інгібітори синтезу ХС є високо тератогенними для мишей. Однією з описаних С. Roux et al. аномалій, пов'язаних з низьким рівнем ХС у крові [26], є: відсутність дуг та остистих відростків хребців, кількість останніх зменшена, вони нерегулярно з'єднані; головний і спинний мозок знаходяться в одній порожнині.



У статті викладено лише невелику частину праць, присвячених спадковим ГБЛП та АБЛП. Сьогодні нам недоступні генетичні дослідження даної патології, проте використання таких простих маркерів, як ХС, ХС ЛПНГ та ароВ, дало б можливість запідозрити спадкові ГБЛП та АБЛП.

Література:

1. Гіпохолестеролемія та внутрішні хвороби / [за ред. М.В. Панчишин і Ю.М. Панчишин]. – Львів: Ліга-Прес, 2008. – 336 с.
2. Akamatsu K., Sakaue H., Tada K., et al. A case report of abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig syndrome) – the first case in Japan // *Jpn. J. Med.* – 1983. – V. 22. – P. 231-236.
3. Al-Shali K., Wang J., Rosen F., et al. Ileal adenocarcinoma in a mild phenotype of abetalipoproteinemia // *Clin. Genet.* – 2003. – V. 63. – P. 135-138.
4. Angle B., Tint G.S., Yacoub O.A., et al. Atypical case of Smith-Lemli-Opitz syndrome: implications for diagnosis // *Am. J. Med. Genet.* – 1998. – V. 80. – P.322-326.
5. Blahakova I., Makaturova E., Kotrbova L., et al. Molecular screening of Smith-Lemli-Opitz syndrome in pregnant women from the Czech Republic // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2007. – V. 30. – P. 964-969.
6. Buonomo P.S., Ruggiero A., Valeriani M., et al. Familial hypobetalipoproteinemia: early neurological, hematological, and ocular manifestations in two affected twins responding to vitamin supplementation // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2009. – V. 21. – P. 824-827.
7. Diego Nuez M.A., Cortijo Gonzalez C. Familial hypobetalipoproteinemia: Report of a family and review of Spanish contributions // *An. Esp. Pediatr.* – 2002. – V. 56. – P. 64-67.
8. Edison R.J., Berg K., Remaley A., et al. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol // *Pediatrics.* – 2007. – V. 120. – P. 723-733.
9. Farese R.V. Jr., Herz J. Cholesterol metabolism and embryogenesis // *Trends Genet.* – 1998. – V.14. – P. 115-120.
10. Florkowski C., Hedley J., Bickley V., et al. Fatty infiltration of the liver in a case of hypobetalipoproteinemia with a novel mutation in the APOB gene // *NZ Med. J.* – 2010. – V. 123. – P. 98-100.
11. Gasso de Campos M., Espin Jaime B., Gomez Arias J., et al. Familial hypobetalipoproteinemia // *An. Pediatr. (Barc).* – 2003. – V. 58. – P. 608-611.
12. Gaudet L.M., MacKenzie J., Smith G.N. Fat-soluble vitamin deficiency in pregnancy: a case report and review of abetalipoproteinemia // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2006. – V. 28. – P. 716-719.
13. Gregg R.E., Wetterau J.R. The molecular basis of abetalipoproteinemia // *Curr. Opin Lipidol.* – 1994. – V.5. – P. 81-86.
14. Gunes T., Koklu E., Ozturk M.A. Maternal and cord serum lipid profiles of preterm infants with respiratory distress syndrome // *J Perinatol.* 2007. – V. 27. – P. 415-421.
15. Haas D., Muenke M. Abnormal sterol metabolism in holoprosencephaly // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* – 2010. – V. 154C(1). – P. 102-108.
16. Hooper A.J., van Bockxmeer F.M., Burnett J.R. Monogenic hypocholesterolaemic lipid disorders and apolipoprotein B metabolism // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2005. – V. 42. – P. 515-545.
17. Iglesias P., Diez J.J., Tarugi P. Familial hypobetalipoproteinemia: clinical characterization of a new mutation in the APOB gene // *Med. Clin. (Barc).* – 2009. – V. 133. – P. 57-60.
18. Jeren-Strujic B., Jeren T., Thaller N. et al. A case of McLeod syndrome with chronic renal failure // *Blood. Purif.* – 1998. – V. 16. – P. 336-340.
19. Kratz L.E., Kelley R.I. Prenatal diagnosis of the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome // *Am. J. Med. Genet.* – 1999. – V. 82. – P. 376-381.
20. Lam W.W., Kirk J., Manning N., et al. Decreased cholesterol synthesis as a possible aetiological factor in malformations of trisomy 18 // *Eur. J. Med. Genet.* – 2006. – V. 49. – P. 195-199.
21. Lancellotti S., Zaffanello M., Di Leo E., et al. Pediatric gallstone disease in familial hypobetalipoproteinemia // *J. Hepatol.* – 2005. – V. 43. – P. 188-191.
22. Lauda-Swieciak A., Przybyl B., Moszczynska K., et al. Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome-case report] // *Ginekol. Pol.* – 2009. – V. 80. – P. 778-781.
23. Najah M., Di Leo E., Awatef J., et al. Identification of patients with abetalipoproteinemia and homozygous familial hypobetalipoproteinemia in Tunisia // *Clin. Chim. Acta.* – 2009. – V. 401. – P. 51-56.
24. Palmer A.B., Knudtson E.J. Abetalipoproteinemia complicating the puerperium // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – V. 111. – P. 575-577.
25. Porter F. D. Malformation syndromes due to inborn errors of cholesterol synthesis // *J. Clin. Invest.* – 2002. – V.110. – P. 715-724.
26. Roux C., Wolf C., Mulliez N., et al. Role of cholesterol in embryonic development // *Am. J. Clin Nutr.* – 2000. – V. 71. – P. 1270-1279.
27. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review // *J. Lipid. Research.* – 2003. – V. 44. – P. 878-883.
28. Seckler M.D., Linden J. Maternal abetalipoproteinemia resulting in multiple fetal anomalies // *Neonatology.* – 2008. – V. 94. – P. 310-313.
29. Selimoglu M.A., Esrefoglu M., Gundogdu C., et al. Abetalipoproteinemia: a case report // *Turk. J. Pediatr.* – 2001. – V. 43. – P. 243-245.
30. Sen D., Dagdelen S., Erbas T. Hepatosteosis with hypobetalipoproteinemia // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2007. – V. 99. – P. 284-286.
31. Shackleton C.H., Marcos J., Palomaki G.E., et al. Dehydrosteroid measurements in maternal urine or serum for the prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2007. – V. 143. – P. 2129-2136.
32. Sobra J., Horinek A., Ceska R. et al. Familial hypobetalipoproteinemia // *Cas. Lek. Cesk.* – 1997. – V. 136. – P. 115-119.
33. Soejima N., Ohyagi Y., Kikuchi H. et al. An adult case of probable Bassen-Kornzweig syndrome, presenting resting tremor // *Rinsho. Shinkeigaku.* – 2006. – V. 46. – P.702-706.
34. Steffen K.M., Cooper M.E., Shi M. et al. Maternal and fetal variation in genes of cholesterol metabolism is associated with preterm delivery // *J. Perinatol.* – 2007. – V. 27. – P. 672-680.
35. Tarugi P., Aversa M., Di Leo E. et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review // *Atherosclerosis.* – 2007. – V. 195. – P. 9-27.
36. Triantafyllidis J.K., Kottaras G., Peros G. et al. Endocrine function in abetalipoproteinemia: a study of a female patient of Greek origin // *Ann. Ital. Chir.* – 2004. – V. 75. – P. 683-690.
37. Uslu N., Gurakan F., Yuce A. et al. Abetalipoproteinemia in an infant with severe clinical phenotype and a novel mutation // *Turk. J. Pediatr.* – 2010. – V. 52. – P. 73-77.
38. Waye J.S., Eng B., Nowaczyk M.J. Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) by DHCR7 mutation analysis // *Prenat Diagn.* – 2007. – V. 27. – P. 638-640.
39. Weaver D.D., Solomon B.D., Akin-Samson K. et al. Cyclopia (synophthalmia) in Smith-Lemli-Opitz syndrome: First reported case and consideration of mechanism // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* – 2010. – V. 154C (1). – P. 142-145.
40. Welty F. K., Lahoz C., Tucker K. L., et al. Frequency of ApoB and ApoE Gene Mutations as Causes of Hypobetalipoproteinemia in the Framingham Offspring Population // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 1998. – V. 18. – P. 1745-1751.
41. Whitfield A.J., Barrett P.H., Robertson K. et al. Liver dysfunction and steatosis in familial hypobetalipoproteinemia // *Clin. Chem.* – 2005. – V. 51. – P. 266-269.
42. Yue P., Tanoli T., Wilhelm O. et al. Absence of fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia linked to chromosome 3p21 // *Metabolism.* – 2005. – V. 54. – P. 682-688.



Мониторинг овуляции после лапароскопического лечения трубно-перитонеального бесплодия

С.С. Фролов, к.м.н., заведующий отделением оперативной гинекологии и урологии
А.В. Чайка, д.м.н., профессор, директор НИИ медицинских проблем семьи
Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького

В патогенезе женского бесплодия трубно-перитонеальная форма занимает доминирующее положение. Несмотря на использование современного оборудования и обширный арсенал медикаментозных средств, эффективность лечения этой формы бесплодия значительно ниже эндокринного и составляет в среднем не более 25%. Лечение бесплодия требует применения дорогостоящих инвазивных методов оперативного вмешательства, а также использования вспомогательных репродуктивных технологий [2, 5]. Трубно-перитонеальное бесплодие нередко сочетается с эндокринными нарушениями, эндометриозом, доброкачественными опухолями матки и яичников [1, 4]. Эндокринные нарушения, выраженные даже в легкой форме, препятствуют восстановлению фертильности после устранения трубно-перитонеальных факторов.

Цель настоящего исследования состояла в определении особенностей течения заболевания и эффективности эндоскопических операций в лечении данной патологии.

Материал и методы исследования

С 2007 по 2009 г. мы проанализировали результаты хирургического лечения 162 больных в возрасте от 22 до 41 года (средний возраст $29,6 \pm 2,3$ года) в отделении оперативной гинекологии и урологии НИИ медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета. Средняя продолжительность бесплодия составила $5,2 \pm 1,6$ года. Первичным бесплодием страдали 70 (43,2%) женщин, вторичным – 92 (56,8%). У пациенток с вторичным бесплодием в анамнезе имелись самопроизвольные выкидыши, искусственные аборты и внематочная беременность.

У подавляющего большинства (80,8%) обследованных менструальный цикл (МЦ) был регулярным. Нарушение цикла по типу олигоменореи выявили у 19,2% пациенток, боль внизу живота, не связанную с МЦ, – у 19,7%, дисменорею – у 18,5%.

Различные оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза по разным причинам были произведены у 14,2% лиц. Показания к лапароскопии представлены в таблице 1.

До госпитализации женщины длительно лечились по месту жительства, неоднократно получали курсы противовоспалительной, гормональной терапии, санаторно-курортное лечение. Только у 48 (29,6 %) из них ранее проводили рентгенологическое исследование матки и фаллопиевых труб. У остальных же проходимость маточных труб не исследовали, но назначали препараты для стимуляции овуляции, бессистемно и бесконтрольно.

Лапароскопию выполняли всем пациентам по обычной методике под общей анестезией с использованием наборов инструментов и аппаратуры фирм Storz и “ЭКОНТ” с 7-го по 18-й день МЦ, в зависимости от выявленных сопутствующих эндокринных показаний. Степень распространения спаечного процесса и состояние маточных труб оценивали по классификации J. Hulka [5]. Метросальпингографию (МСГ) производили с применением водорастворимого контрастного вещества на 8-11-й день МЦ. УЗИ органов малого таза проводили при помощи приборов ССD-280 и ССD-650 с использованием трансабдоминальной и трансвагинальной методик обследования больных датчиком с частотой 3,5 и 5 МГц. Полученные результаты сравнивали с показателями нормы [2].

Таблица 1. Показания к лапароскопии у обследованных пациенток

Показания к лапароскопии	n	%
Непроходимость одной или обеих труб по результатам МСГ	46	28,4
Частичная проходимость труб по результатам МСГ	34	20,9
Урогенитальная инфекция в анамнезе	25	15,4
Операции на органах брюшной полости и малого таза в анамнезе	23	14,2
Отсутствие беременности после успешной стимуляции овуляции	22	13,6
Отсутствие беременности после компенсации эндокринных нарушений	12	7,5



Базальную секрецию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролактина, эстрадиола, тестостерона, кортизола, дегидроэпиандростерон-сульфата, инсулина у пациенток определяли на 2-3-й день МЦ; прогестерона – на 21-22-й день при 28-дневном МЦ или на 7-е сутки после пика ЛГ. Данные сравнивали с нормативными показателями лаборатории [3, 4]. Пик концентрации ЛГ оценивали с помощью струйных тестов для определения овуляции SOLO™ и SOLO™ mini компании «ФАРМАСКО. ЛАБОРАТОРИЯ В КИШЕНИ», основанных на принципе иммунохроматографического анализа [7-9]. Точность в определении периода овуляции с помощью этих тестов составляет 99,9%. Метод базируется на определении уровня ЛГ в моче, концентрация которого резко повышается за 24-48 ч перед овуляцией и удерживается в течение суток, достигая значения, в 10 раз превышающего уровень ЛГ в неовуляторном периоде (в фолликулиновую и лютеиновую фазы менструации). Пороговый уровень тестов SOLO и SOLO mini (30 мМЕ/мл) позволяет определить именно пик концентрации ЛГ, который предшествует овуляции. Результаты вышеуказанных тестов наносили на график базальной температуры для удобства дальнейшего анализа.

Статистическую обработку и корреляционный анализ полученных данных проводили на компьютере IBM PC/IT-80486 методом вариационной статистики с использованием программы Statgraph, версия 2.4. Для определения достоверности различий между показателями использовали критерий Стьюдента для связанных независимых совокупностей, а также коэффициент ранговой корреляции (r) Спирмена [6]. Различия между вариационными рядами считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Все женщины прошли обследование в соответствии со Стандартизованным протоколом ВОЗ по обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. Ретроспективный анализ анамнестических данных позволил предположить, что причинами возникновения трубно-перитонеальной формы бесплодия у 42% лиц были воспалительные заболевания, обусловленные урогенитальной инфекцией, у 14,8% – внутриматочные вмешательства, у 14,2% – оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости, у 25,9% – наружный генитальный эндометриоз.

Результаты и их обсуждение

По данным лапароскопического исследования, у 19,7% пациенток трубно-перитонеальная патология сочеталась с наружным генитальным эндометриозом, у 12,9% – с гиперпролактинемией, у 13,5% – с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), т.е. почти у половины (49,3%) женщин была обнаружена сочетанная патология.

Предоперационная подготовка к лапароскопии женщин с трубно-перитонеальным бесплодием включала скрининг на наличие инфекций, что при выявлении воспалительных заболеваний позволило провести адекватную терапию. Объем эндоскопических операций при трубно-перитонеальном бесплодии зависел от ха-

рактера выявленной патологии. В случае выраженного спаечного процесса производили сальпингооовариолизис, при нарушении проходимости труб – сальпингостомию и фимбриолизис (фимбриопластику). Пациенткам с сочетанной патологией (эндометриоз, опухоли матки и яичников, СПКЯ) одновременно выполняли соответствующие оперативные вмешательства. В послеоперационном периоде они получали антибактериальную терапию, физиотерапевтические процедуры (локальное отрицательное давление), магнитотерапию. Реабилитацию начинали на 2-3-тх сутки после лапароскопии и проводили ее до начала нового МЦ.

Измерение базальной температуры осуществляли в течение трех последовательных МЦ, для проспективной оценки овуляции использовали фолликулометрию, тесты на овуляцию SOLO и SOLO mini и определение цервикального числа. Всего было проанализировано 512 МЦ. Средняя их длительность после операции составила $27,84 \pm 2,37$ дня. Фолликулометрию проводили с 12-го дня МЦ, в этот же день оценивали цервикальное число и начинали выполнение мочевых тестов на овуляцию, которые проводили в течение 5 дней. Прогестерон крови исследовали на 7-й день после положительного теста на овуляцию. Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, лишь у 21,1% пациенток совпадают показатели размеров доминантных фолликулов, М-эха, удовлетворительных свойств шеечной слизи и положительный мочевой тест на овуляцию (группа F). У 45,6% участниц исследования к 14-му дню МЦ размеры доминантного фолликула не достигли 17 мм, М-эхо – < 8 мм, натяжение слизи – < 6 см и арборизация увеличилась лишь на 1 балл, тест на овуляцию оставался отрицательным (группа D). У 33,3% пациенток размеры доминантного фолликула достигают предовуляторных 18 мм, однако рост М-эха отстает; увеличиваются натяжение и арборизация, но не достигают оптимальных значений; тест на овуляцию положительный (группа E). Это свидетельствует о том, что предстоит овуляция недостаточно зрелого фолликула, не способного обеспечить полноценный рост эндометрия и адекватность свойств шеечной слизи за счет синтезируемого эстрадиола, либо нарушена рецепция этого стероида. К 16-му дню МЦ у 67,8% пациенток доминантный фолликул достиг < 15 мм, М-эхо – < 7 мм, натяжение слизи – < 6 см и арборизация увеличилась на 1 балл (группа G). Это свидетельствует о неадекватном фолликулогенезе и атрезии фолликулов в более поздние сроки. У 11,1% женщин параметры доминантного фолликула и М-эха соответствовали предовуляторному, натяжение слизи – в пределах 6-8 см, арборизация увеличилась на 2 балла и тест на овуляцию был положительным (группа H). У 21,1% лиц визуализировались раннее желтое тело, начальные секреторные преобразования эндометрия и регресс симптомов натяжения и арборизации (группа I). Таким образом, 32,2% пациенток имели полноценные двухфазные циклы, 54,4% – гиполютеиновые.

Сравнивая полученные данные с графиками базальной температуры, мы установили, что для пациенток



Таблица 2. Параметры фолликулометрии, функциональных, мочевых тестов и прогестерона

Группа	К-во женщин, %	Размеры дом. фолл., мм	М-эхо, мм	Натяжение, см	Арборизация	Тест на овуляцию	Прогестерон
12-й день МЦ							
A	30,8	≥ 14	≥ 6	4-5	+	-	
B	33,3	< 14	< 6	4-5	-	-	
C	32,1	< 12	< 6	≤ 4	-	-	
14-й день МЦ							
D	45,6	≤ 17	≤ 8	≤ 6	+	-	
E	33,3	≥ 18	≤ 8	6-8	++	+	12,4 ± 1,8
F	21,1	≥ 18	≥ 8	≥ 8	+++	+	11,5 ± 1,9
16-й день МЦ							
G	67,8	≤ 15	≤ 7	≤ 6	+	-	
H	11,1	≥ 18	≥ 8	6-8	++	+	21,8 ± 3,6
I	21,1	Раннее желтое тело	≥ 10	< 3	-	-	38,7 ± 8,4

группы E характерен ступенеобразный подъем базальной температуры, группы F – кратковременная гипертермическая фаза не более 7 сут, группы H – гипертермическая фаза 8-10 дней и для женщин группы I – полноценная 2-я фаза.

При сравнении характеристик базальной температуры с имеющейся патологией мы обнаружили, что в группе E преимущественно оказались лица с хроническим воспалительным процессом и выраженными спайками и/или трубной окклюзией, в группе F – с легким спаечным процессом, асимметричной трубной окклюзией, в группе H и I – с СПКЯ и малыми формами эндометриоза. Таким образом, две трети женщин с трубно-перитонеальным бесплодием нуждаются в гормональной коррекции уже в первые 3 мес после оперативного лечения. Клинические подтверждения недостаточного эстрогенного влияния на эндометрий и свойства шеечной слизи свидетельствуют о таком же недостаточном его влиянии на функциональное состояние маточных труб, их мышечные элементы и сфинктеры, состояние эндосальпинкса. Относительная гипозестрогения не способствует репаративным процессам в маточных трубах, сохраняется status quo как в дооперационном периоде.

Выводы

1. Устранение трубно-перитонеального фактора бесплодия является важнейшим этапом в лечении, достаточным для восстановления фертильности лишь у 21,1% пациенток.

2. Две трети пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием нуждаются в гормональной коррекции уже в первые 3 мес после оперативного лечения вследствие недостатка эстрогенов для полноценного восстановления транспортной функции маточных труб.

3. Одновременное использование фолликулометрии, функциональных тестов, тестов на овуляцию SOLO и SOLO mini и определение прогестерона на 7-й день после

пика ЛГ позволяют назначить адекватную гормональную терапию в тот момент, когда она наиболее необходима.

4. «Тройной метод» оценки овуляции является доступным, воспроизводимым и ресурсосберегающим способом мониторинга, позволяющим улучшить результативность естественных методов восстановления фертильности.

Литература

1. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. – К.: Заповіт, 2003. – 304 с.
2. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М.: МИА, 2005. – 529 с.
3. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Гинекологическая эндокринология: Руководство для врачей. – М.: МИА, 2008. – 280 с.
4. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
5. Hulka J.F., Omran K., Derger G. Fertil Steril 1978; 30: 6: 462.
6. McConnell H.J., O'Connor K.A., Brindle E., Williams N.I. Validity of methods for analyzing urinary steroid data to detect ovulation in athletes. Med. Sci. Sports Exerc. 2002 Nov; 34 (11): 1836-44.
7. Ecochard R., Boehringer H., Rabilloud M., Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. BJOG 2001 Aug; 108 (8): 822-9.
8. Li H., Chen J., Overstreet J.W., Nakajima S.T., Lasley B.L. Urinary follicle stimulating hormone peak as a biomarker for estimating the day of ovulation Fertil. Steril. 2002 May; 77 (5): 961-6.
9. Wasalathanthri S., Tennekoon K.H., Sufi S. Feasibility of using paper impregnated with urine instead of liquid urine for assessing ovarian activity. Ceylon Med. J. 2003 Mar; 48 (1): 4-6.



Нагноєна парауретральна кіста

О.Б. Прийма, к.м.н.
Трускавецька міська лікарня



На сьогоднішній день у доступній літературі існує певна кількість публікацій, в яких розглядаються питання клінічної та ультразвукової діагностики парауретральних кіст [2, 4]. Проте нам не вдалося віднайти праць, де був би представлений аналіз лікування пацієнтів із парауретральною кістою в стадії нагноєння. Саме тому ми вважаємо, що наше повідомлення матиме як пізнавальний, так і практичний інтерес для практикуючих урологів, гінекологів, хірургів.

Спільне ембріональне походження з нижнього тазового компоненту сечостатевого синуса дистальної уретри, присінку піхви, уретральних та парауретральних залоз зумовлює їх анатомічні та патофізіологічні взаємозв'язки [1, 3]. Морфологи виявляють від 6 до 21 протоки парауретральних залоз довжиною 0,27-1,2 см, вкритих низьким циліндричним епітелієм, що відкриваються в просвіт уретри і мають краніальний напрямок (Huffman J.W., 1948). Саме вони, як і всі слизоутворюючі структури в інших частинах тіла, продукують слиз для змащення уретри та запобігання розвитку бактерій. Ретенційні явища в залозах призводять до формування кіст [3].

Протягом останніх п'яти років в урологічному відділенні Трускавецької міської лікарні були проліковані три жінки з парауретральною кістою, віком від 23 до 49 років. На момент звернення до спеціаліста у них була відсутня гінекологічна патологія, що було попередньо засвідчено оглядом гінеколога.

Пацієнтка Б. скаржилася з приводу незручностей під час статевого акту, які непокоїли її протягом останніх двох років. У неї виявили парауретральну кісту діаметром 7 мм, яку під довенним наркозом було висічено трансвагінально за методом Чухрієнка-Люлька. Гістологічний висновок щодо отриманого матеріалу був таким: поодинокі гладкостінні кісти та рубцева тканина.

У післяопераційному періоді їй призначали перорально ципрофлоксацин дозою 0,5 г 2 рази на добу та метилурацил дозою 1,0 г 2 рази на добу протягом п'яти днів. Опісля промивання піхви розчином фурациліну (1:1000) аптечного приготування протягом семи днів, піхву спринцювали розчином 0,02% декаметоксину – 20 мл на процедуру.

Рана загоїлася первинним натягом, шви зняли на 5-й день. Протягом трьох років спостереження рецидиву не було зафіксовано.

У пацієнтки С. виявили парауретральну кісту діаметром 4 см в стадії нагноєння, про що свідчили підвищена температура тіла та наявність слизово-гнійних виділень з уретри при натисканні на кісту через піхву. Кіста самостійно дрениувалася через піхву, при цьому виділилося близько 25 мл біло-зеленого гною. При посіві вмісту кісти виявлено ріст бактерій *Proteus vulgaris* і *Staphylococcus epidermidis*. Порожнину гнійника розширили та дрениували гумовим випускником. Жінці проводили антибактеріальну терапію внутрішньовенно: метронідазол по 0,5 г тричі на добу, офлоксацин по 0,1 г двічі на добу. Для проведення детоксикації застосовували реосорбілакт по 200 мл довенно і розчин Рінгера у кількості 600 мл/доб. На жаль, хвора самовільно покинула відділення лікарні наступного дня і, очевидно, лікування продовжила амбулаторно.

Найбільш цікавим був третій випадок. Хвора К. звернулася зі скаргами на гостру затримку сечі. Їй установили постійний уретральний катетер і випустили 800 мл прозорої світлої сечі. У минулому жінка перенесла кістектомію з приводу кісти яєчника та видалення фіброматозного вузла матки. Під час огляду на передній стінці піхви по середній лінії виявили кісту діаметром близько 5-6 см. Указати термін, коли точно виникла парауретральна кіста, пацієнтка не змогла. За спроби оперативного вилучення кісти через піхву під довенним наркозом вона вскрилася в піхву. При цьому виділилося 60 мл бурого гною. При проведенні мікробіологічного дослідження виявлено ріст *P. vulgaris* і *Escherichia coli*.

Пацієнтці К. спочатку призначили внутрішньовенно офлоксацин по 0,1 г двічі на добу протягом п'яти днів, реосорбілакт по 200 мл щодня протягом п'яти днів та розчин 4% гідрокарбонату натрію по 200 мл 1 раз у три дні, двічі на курс. Окрім цього, до схеми лікування включили метронідазол по 0,5 г тричі на добу внутрішньовенно протягом п'яти днів. Для запобігання дисбіозу використовували флуконазол по 0,05 г/доб і хілак по 30 крапель тричі на добу.

Самостійний пасаж сечі по уретрі відновився після розкриття та опорожнення вмісту кісти, що нагноїлася.



На 12-й день після дренування хвору оперували повторно – були видалені оболонки та стінки кісти під довшим наркозом і під контролем уретрального катетера, встановленого у сечовий міхур. Гістологічний висновок був таким: вогнищева інфільтрація тканини нейтрофілами, поодинокі гладкостінні кісти. Уретральний катетер видалили на другий день після операції. У жінки відновилося самостійне сечовипускання, проте з піхви постійно відтікала сеча. Під час проведення цистоскопії була діагностована міхурово-піхвова сечова нориця поблизу шийки сечового міхура довжиною до 3 см. Потім установили постійний уретральний катетер.

Після повторного оперативного втручання упродовж п'яти днів внутрішньовенно вводили моксіфлоксацин по 0,4 г одноразово на добу та цефтріаксон по 1 г двічі на добу. Для профілактики дисбіозу застосовували вищезгадані препарати. Далі призначили кларитроміцин дозою 0,5 г двічі на добу та канефрон по 2 таблетки тричі на добу. Детоксикаційне лікування продовжили розчинами Рінгера, 4% гідрокарбонату натрію, реосорбілактом та 1,5% розчином реамберину по 200 мл щоденно протягом семи днів.

Місцеву терапію, окрім спринцювання розчином 0,02% декаметоксину, проводили вагінальними таблетками почергово через день: клотримазол по 0,1 г та кліон Д 100 упродовж трьох тижнів.

Усі антибактеріальні засоби були активні щодо флори, виділеної при посіві гною з кісти на флору та чутливість до антибіотиків. Під час лікування ми використо-

ували препарати широкого спектру дії, що впливають як на аероби, так і на анаероби. Це було викликано близьким анатомічним розташуванням післяопераційної рани до задньопрохідного отвору, де присутня флора товстого кишечника, багата як на кишкову паличку, так і на неклостридіальні анаероби.

Нориця загоїлася на 25-й день її лікування. Протягом піврічного спостереження у жінки не було виявлено рецидиву кісти чи нориці.

Наведені клінічні випадки доводять, що симптоми парауретральної кісти є поліморфними, аж до гострої затримки сечі. Оперативне лікування таких кіст вимагає певного досвіду, оскільки при нагноєнні кісти великих розмірів можливе ушкодження уретри чи сечового міхура з формуванням сечової нориці, що ускладнює перебіг процесу.

Література

1. Атабеков Д.Н. Очерки по урогинекологии. – М.: Медгиз, 1963.
2. Люлько А.В., Воронин К.В. Хирургия урогенитальной травмы. – Днепропетровск: Пороги, 1994. – 198 с.
3. Переверзев А.С. Клиническая урогинекология: монография. – Х.: Факт, 2000. – 360 с.
4. Шапринський В.О., Мазорчук Б.Ф., Зайцев В.І. та ін. Інтраопераційна травма сечових органів при хірургічних та акушерсько-гінекологічних операціях. – Вінниця: ФОП Данилюк В.Г., 2008. – С. 109-112.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



Анонс заходів (2010)

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Генетична і регенеративна медицина: проблеми та перспективи»	14-15 жовтня, Київ	ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини АМН України» 04114, Київ, вул. Вишгородська, 67 тел.: (044) 431-05-70
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування пізніх стадій раку сечового міхура та передміхурової залози»	18-19 жовтня, Київ	ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України 03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43 тел/факс: (044) 257-11-40
II конгрес «Інсульти та судинно-мозкові захворювання»	3-5 листопада, Київ	Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України Всеукраїнська громадська організація «Українська асоціація боротьби з інсультом» 02222, Київ, а/с 77; тел.: (044) 530-54-89



Общая патология молочных желез*

Рабочая группа Мичиганского университета здравоохранения, США

Руководство предназначено для семейных врачей, терапевтов и акушеров-гинекологов. В нем изложены принципы диагностики общей патологии молочных желез (МЖ) у небеременных женщин старше 18 лет, тактика ведения таких пациенток, а также показания к консультации маммолога.

Рекомендации базируются на данных систематического литературного обзора и электронных баз данных. Версия предыдущего руководства, опубликованного в 2000 г., дополнена результатами последних клинических исследований. Уровни доказательности, представленные в руководстве, основаны на:

- А – результатах рандомизированных контролируемых исследований;
- В – данных контролируемых нерандомизированных исследований;
- С – результатах наблюдений;
- D – мнении экспертов.

Рекомендации формулировались на основании экспертных консенсусов. Руководство рассмотрено на клинических конференциях и круглых столах с участием специалистов различных сфер (семейной и общей медицины, рентгенологии, хирургической онкологии, маммологии) и одобрено исполнительным комитетом по клиническим вопросам Мичиганского университета здравоохранения.

Признаки общей патологии МЖ

- пальпируемое образование или асимметрия МЖ;
- болезненность МЖ при отсутствии каких-либо пальпируемых изменений;
- выделения из соска при отсутствии каких-либо патологических изменений в результате осмотра;
- наличие факторов риска развития рака МЖ (РМЖ).

Диагностика/оценка риска/скрининг

- Осмотр и пальпация с клиническим обследованием МЖ.
- Маммография (табл. 1).
- УЗИ.
- Вспомогательное проведение МРТ.
- Тонкоигольная аспирационная биопсия (fine needle aspirate, FNA) с/без последующей жидкостной цитологии.
- Оценка риска РМЖ с помощью оценочной шкалы, разработанной Национальным институтом по изучению рака (National Cancer Institute, NCI).
- Консультация маммолога.

Тактика ведения/лечение

1. Нефармакологические мероприятия по уменьшению боли (ношение бюстгалтеров, хорошо поддер-

живающих грудь; применение техники расслабления; использование теплых компрессов или холодное обтирание; мягкий массаж и диета с низким содержанием жиров).

2. Изменение дозы принимаемых препаратов или замена их на другие.

3. Медикаментозная терапия боли – применение масла примулы вечерней, геля диклофенака, других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также гормональных средств (прогестерона, даназола и бромкриптина).

4. Ведение пациенток группы высокого риска развития РМЖ:

- консультирование;
- проведение терапии, направленной на снижение риска развития РМЖ (тамоксифен, ралоксифен);
- направление к соответствующим специалистам для генетического консультирования, рассмотрения целесообразности проведения таких хирургических процедур, как профилактическая мастэктомия или оофорэктомия, участие в исследованиях по снижению риска РМЖ.

Возможные исходы

- Благоприятный прогноз.
- Вероятность РМЖ.

Основные рекомендации

Пальпируемое образование или асимметричность МЖ (схема 1)

Ограниченное плотное образование имеет среднюю и высокую степени подозрения, поскольку путем физикального обследования невозможно достоверно исключить злокачественность.

Наиболее приемлемым методом диагностики является визуализация с помощью рентгенографии/томографии/УЗИ.

FNA, выполненная квалифицированным специалистом, обладает удовлетворительными диагностическими характеристиками. Однако если она предшествует визуализационному методу диагностики, то может произойти повреждение ткани, что повлияет на чувствительность маммографии.

При выявлении кисты следует выполнить жидкостную цитологию в следующих случаях:

- когда киста содержит кровь;
- если путем биопсии невозможно полностью аспирировать ее содержимое;
- если киста представляет собой рецидив на том же месте.

Диагноз «фиброаденома», установленный по результатам биопсии, не требует дальнейшего подтверждения.

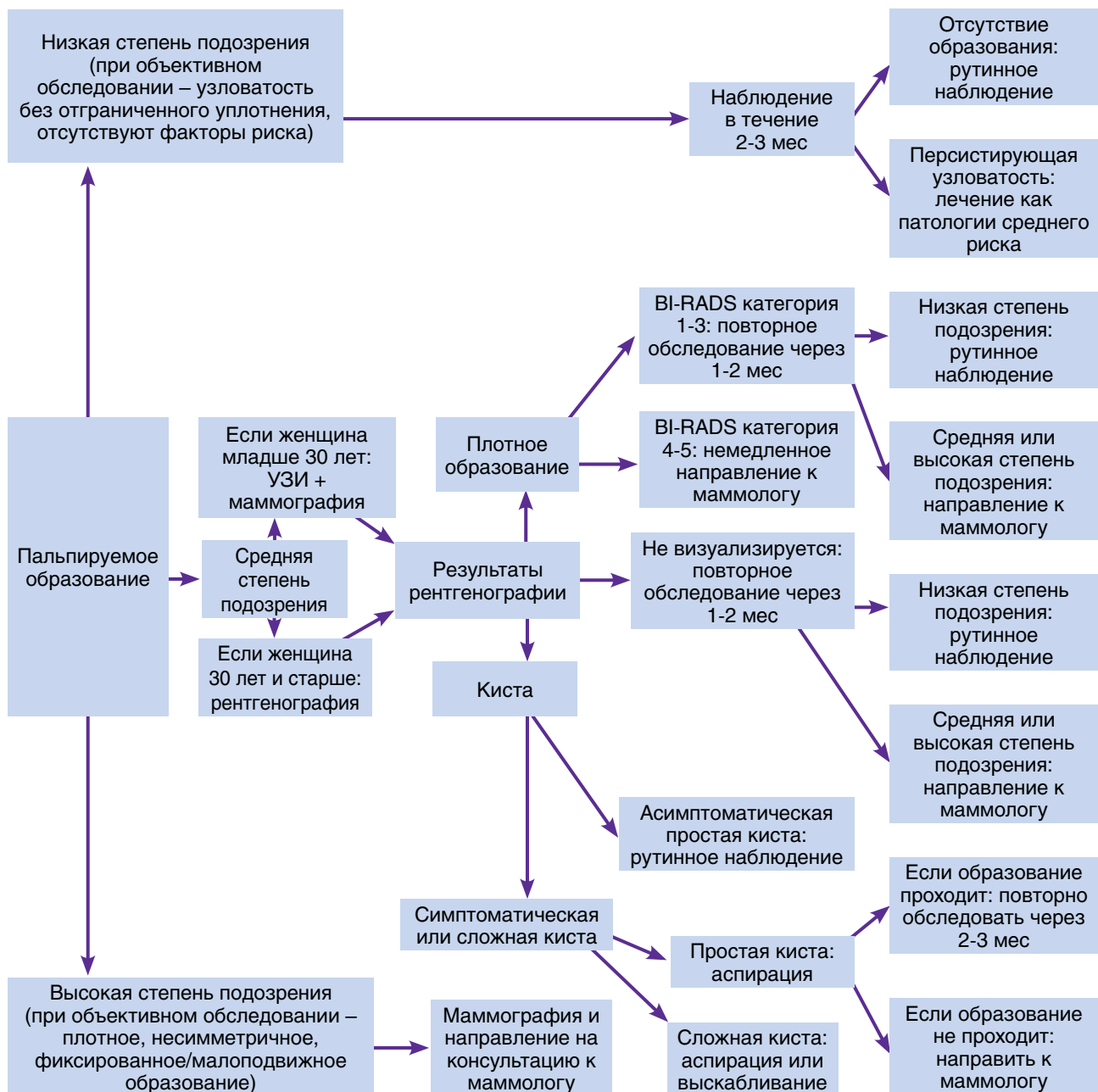
* С полной версией можно ознакомиться: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=12015&nbr=6199



Таблица 1. Результаты маммографии (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS) (Американская коллегия рентгенологов, 2003)

Категория 1: отрицательный результат	Категория 2: неопасные изменения	Категория 3: вероятно опасные изменения	Категория 4: вызывающая подозрение патология	Категория 5: высокая вероятность злокачественной опухоли
Ничего не выявлено	Отрицательные результаты, но определяются изменения, которые не свидетельствуют в пользу злокачественной опухоли	Рекомендовано кратковременное наблюдение Определяются изменения, с высокой вероятностью относящиеся к опасным. В ходе врачебного наблюдения не происходит их изменений, но рентгенолог выявляет их степень стабильности	Рекомендована биопсия Выявляются изменения, морфологически не похожие на РМЖ, но есть вероятность их озлокачествления	Следует предпринять надлежащие меры Выявляются изменения, с высокой вероятностью свидетельствующие о РМЖ

Схема 1. Пальпируемое образование или асимметричность МЖ: диагностика и лечение





Окончательное заключение о наличии фиброаденомы или кисты МЖ должен сделать маммолог (табл. 2).

Очень важно после инструментальной визуализации или FNA провести физикальное обследование. Рецидивирующие кисты могут свидетельствовать о признаках злокачественности. Любое необследованное персистирующее образование должно быть оценено с помощью маммографии.

Образование или уплотнение без четких границ имеет низкую степень подозрения. Женщину с таким образованием необходимо повторно обследовать через 1-2 мес, желательно через неделю после окончания менструации. Если при повторном обследовании это подозрительное уплотнение остается и наводит на мысль о патологии, следует провести инструментальную диагностику и направить пациентку на консультацию к маммологу. Постоянная асимметрия, особенно у женщин в постменопаузе, более опасна, чем асимметрия, которая изменяется в ходе менструального цикла (D).

Консультация маммолога рекомендуется в таких случаях (D):

- если выявлено любое подозрительное образование;
- при наличии любого образования, нераспознанного с помощью инструментальной диагностики;
- для всех женщин из группы высокого риска развития РМЖ.

Болезненность МЖ при отсутствии пальпируемых изменений (схема 2)

При отрицательных результатах физикального обследования и инструментальной диагностики наиболее вероятный диагноз – «циклическая или нециклическая масталгия». В таких случаях рекомендуется использовать масло примулы вечерней (1 г дважды в день) в течение 3-6 мес или ее активные ингредиенты, гамма-линоленовую кислоту по 160 мг/сут (A). Также облегчению боли способствует местное применение геля диклофенака (A). Кроме

того, рекомендуется носить бюстгалтеры, хорошо поддерживающие грудь (C).

В случае если постоянная или локальная боль не поддается консервативному лечению в течение 2-3 мес, пациентку следует направить на консультацию к маммологу (C).

Выделения из соска при отсутствии каких-либо патологических изменений при осмотре (схема 3)

Если наблюдаются выделения *серозные или кровянистые* или имеются другие факторы риска (спонтанные выделения, выделения из одного протока), необходима консультация маммолога (C).

Выделения, не вызывающие подозрений. При установленной галакторее, пациентку необходимо обследовать, но не направлять на консультацию к маммологу (D). Необходимость в консультации маммолога отпадает даже тогда, когда выделения происходят из множества протоков и имеют цвет от серого до зеленого (если только женщина сама не изъявит желания проконсультироваться).

Ведение женщин группы высокого риска РМЖ

Врачам первичного звена медицинской помощи необходимо выявлять и консультировать женщин, имеющих риск развития РМЖ (табл. 3). Частота скрининга на РМЖ для таких пациенток представлена в таблице 4. Лиц с высоким риском (5-летний риск > 1,7%) согласно оценочной шкале риска развития РМЖ NCI (<http://www.cancer.gov/bcrisktool>) следует проконсультировать у маммолога и рассмотреть необходимость проведения терапии, направленной на снижение риска, и последующего наблюдения.

Возможный вред при выполнении рекомендаций

Результаты маммографии в ряде случаев могут быть ложноотрицательными. Частота их составляет 10%, при этом в два раза выше у молодых девушек и наполовину выше у пациенток старше 65 лет.

Таблица 2. Характеристика пальпируемых образований МЖ *

Тип образования	Консистенция, болезненность при пальпации	Характеристика поверхности, форма	Подвижность, связь с окружающими тканями
Фиброаденома	Плотная, безболезненная при пальпации	Округлой формы, четкие границы, не имеет капсулы	Легко подвижна, не связана с кожей, «симптом поплавка»
Киста	Плотноэластическая, умеренно болезненная при пальпации	Гладкая, ровная поверхность; округлая форма	Подвижна, не связана с кожей
Узловая мастопатия	Тестоватая эластичная консистенция, чаще болезненная при пальпации	Определяется дольчатое строение, зернистость тканей, не имеет четких границ	Не спаяна с кожей
Липома	Мягкоэластичная консистенция, при фиброзе более плотная, безболезненная при пальпации	Чаще четкой формы, ограничена, иногда – без четких границ	Умеренно подвижна, не спаяна с кожей
Воспаленный лимфоузел	Обычно не пальпируется, при воспалении – плотный и болезненный	Гладкое яйцевидное образование ближе к подмышечной области	Спаян с окружающими тканями
Злокачественная опухоль	Плотная, хрящеватая или деревянистая консистенция, чаще безболезненная при пальпации	Без четких границ, поверхность неровная бугристая	Спаяна с кожей и/или близлежащими тканями

* Указанных характеристик недостаточно для постановки окончательного диагноза, для этого необходимо провести инструментальную диагностику и/или биопсию.



Схема 2. Диагностика и лечение болезненности МЖ



* Факторы риска болезненности МЖ – прием оральных гормональных контрацептивов, прогестерона, спиронолактона, ношение не плотно прилегающих бюстгалтеров.

Схема 3. Выделение из сосков: диагностика и лечение *



* Если дополнительно выявлено уплотнение МЖ, необходимо следовать алгоритму для пальпируемых образований (схема 1).

** Галакторея может быть вызвана приемом таких препаратов, как фенотиазины, другие антипсихотики (рисперидон, галоперидол), метоклопрамид, домперидон, метилдопа, резерпин, верапамил, оральные контрацептивы.

Таблица 3. Факторы риска РМЖ согласно оценочной шкале риска РМЖ NCI *

Факторы риска
• Возраст наступления менархе (до 13 лет)
• Возраст рождения первого ребенка (после 25 лет)
• Количество родственников первой линии с РМЖ
• Число выполненных раньше биопсий МЖ
• Наличие атипической гиперплазии в прошлом
• Раса**

* Действительны для пациенток без анамнеза РМЖ; не учитывают генетическую предрасположенность (такую как мутация генов BRCA1 или BRCA2).

** Частота РМЖ ниже у женщин неевропеоидной расы. Однако раса не оказывает более сильного влияния на риск РМЖ, чем другие факторы.



Таблица 4. Рекомендации по скринингу женщин группы высокого риска РМЖ*

Категория высокого риска	Возраст начала скрининга	Скрининговые мероприятия
5-летний риск инвазивного рака $\geq 1,7\%$ согласно оценочной шкале риска РМЖ NCI (табл. 3)	35 лет	Ежегодная маммография + клиническое обследование МЖ каждые 6-12 мес, регулярное самообследование женщиной МЖ
Дольчатая карцинома <i>in situ</i> / атипичная гиперплазия	После выявления патологии	См. выше
Торакальная лучевая терапия в прошлом	Через 8-10 лет после облучения или в 40 лет (в зависимости от того, что раньше)	См. выше + МРТ *
Четкий семейный анамнез, генетическая предрасположенность	За 5-10 лет раньше от возраста диагностики наиболее раннего случая в семье	Ежегодная маммография + клиническое обследование МЖ каждые 6-12 мес, регулярное самообследование женщиной МЖ. Ежегодная МРТ для женщин, у которых риск продолжительности жизни составляет 20-25% и выше
Диагностированный наследственный РМЖ или рак яичников (либо подозрение на него)	25 лет	См. выше

* МРТ в таких случаях показана по рекомендациям American Cancer Society, а согласно National Comprehensive Cancer Network – не показана.

МРТ по сравнению с рентгенографией является более чувствительным методом диагностики у женщин группы высокого риска РМЖ, однако более дорогостоящим; при этом повышается потребность в инвазивных диагностических процедурах.

Чувствительность FNA для пальпируемого плотного образования или непальпируемого уплотнения, выявленного с помощью маммографии, бывает различной и изначально зависит от опыта персонала, выполняющего процедуру. Частота ложноотрицательных результатов составляет от 1 до 35% для пальпируемых образований и до 68% для непальпируемых.

Наличие побочных эффектов, свойственных гормональным препаратам, ограничивает их применение для лечения.

К рискам и нежелательным эффектам тамоксифена относятся повышенная частота рака эндометрия, тромбоза глубоких вен, катаракты, повышение уровня трансаминаз. У женщин перименопаузального периода часто наблюдаются приливы, а также возможно отрицательное воздействие этого препарата на минеральную плотность кости.

Риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей повышается при одновременном применении ралоксифена и тамоксифена, в равной степени повышается и риск инсультов. Риск неблагоприятных исходов также повышается с возрастом женщины.

Противопоказания к лечению

К абсолютным противопоказаниям для приема тамоксифена и ралоксифена являются тромбоз глубоких вен в анамнезе или легочная эмболия, тромботический инсульт, транзиторные ишемические атаки, беременность (или ее вероятность).

Представленное руководство нельзя расценивать как включившее все возможные рекомендации по ведению пациенток с патологией МЖ и не следует исключать другие приемлемые методы, позволяющие получить аналогичные результаты. Окончательный вывод о проведении тех или иных специфических клинических процедур или лечения врач должен делать с учетом всех обстоятельств и особенностей пациентки.

Подготовила Леся Коломиец



Беременность и артериальная гипотензия



И.Ю. Кузьмина, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета

Артериальная гипотензия (АГ) характеризуется снижением артериального давления (АД) до 100/60 мм рт. ст. вследствие нарушения сосудистого тонуса и наблюдается у 12% беременных. Данное заболевание может возникать во время беременности (обычно в первые месяцы) или предшествовать ей.

Классификация

Первичная (эссенциальная) АГ проявляется в двух вариантах:

- физиологическая – конституционально-наследственная установка регуляции сосудистого тонуса и АД (не проявляется клинически);
- заболевание с типичной клинической симптоматикой (нейроциркуляторная дистония).

Вторичная АГ возникает при инфекционных заболеваниях, болезни Аддисона, язвенной болезни, гипотиреозе, анемии, гипогликемии, остром и хроническом гепатитах, циррозе печени, действии ряда лекарственных препаратов и др.

В настоящее время многие врачи пользуются классификацией АГ, разработанной Н.С. Молчановым (1962). Различаются следующие ее виды:

- физиологическая;
- патологическая:
 - острая;
 - хроническая (нейроциркуляторная, симптоматическая).

В.С. Ракуть (1981) предложена рабочая классификация АГ у беременных по таким критериям:

- первичная, существовавшая до беременности. Подразделяется на симптомную и бессимптомную;
- вторичная, возникшая во время беременности. Также подразделяется на симптомную и бессимптомную.

Причина развития АГ у беременных точно не установлена. Ее возникновение объясняют неадекватным включением в процессы адаптации симпатико-адреналовой системы, относительной недостаточностью функции коры надпочечников, угнетением функции яичников, изменением соотношения вазоактивных простагландинов во время беременности. В зависимости от течения выделяют три стадии АГ: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенси-

рованную. Компенсированная стадия заболевания проявляется только снижением АД. При субкомпенсированной стадии болезни возникает разнообразная субъективная и объективная симптоматика. При декомпенсированной АГ у пациенток отмечается появление вегетативных пароксизмов (резкое нарушение самочувствия, внезапная слабость, вялость, тошнота, схваткообразная боль в животе), гипотонических кризов; часто возникают обмороки, нарушается сон, появляется акроцианоз, утрачивается трудоспособность.

Впервые выявляемая во время беременности АГ имеет две формы – с выраженными клиническими симптомами и без них. В своей практике акушеры-гинекологи в основном имеют дело с пациентками, у которых АГ появилась во время беременности, реже – с теми, у кого нейроциркуляторная дистония по гипотензивному типу возникла до беременности.

Этиология и патогенез

В этиологии и патогенезе АГ многое до сих пор остается неясным. При беременности, наряду с другими причинами, снижению АД при недостаточной адаптации регулирующего аппарата могут способствовать физиологическое увеличение емкости сосудистого русла, депонирование крови в венах нижних конечностей, гормональные сдвиги.

Считается, что фактором, способствующим развитию АГ у беременных, является возникновение дополнительной маточно-плацентарной системы кровообращения. Плацента продуцирует гормоны, подавляющие функцию гипофиза, в результате чего уменьшается выработка прессорных веществ, что способствует возникновению АГ.

В развитии АГ беременных немаловажную роль играет ответная иммунная реакция на антигены плаценты и плода, в результате чего происходит уменьшение или увеличение выделения ряда биологически активных веществ, в частности катехоламинов, ацетилхолина, серотонина, гистамина. Ацетилхолин рассматривают как фактор, способствующий снижению уровня АД. В генезе АГ беременных определенную роль играет снижение концентрации серотонина – важного биологически активного вещества. Некоторые



исследователи полагают, что АГ является проявлением токсикоза беременности.

Установлено, что у пациенток при первичной АГ выявляются ухудшение церебральной гемодинамики, нарушения функции коры головного мозга, гипоталамуса, ретикулярной формации ствола; в крови часто обнаруживают повышение содержания ацетилхолина и гистамина, снижение содержания адреналина, норадреналина, серотонина и оксикортикостероидов. При АГ часто снижена функция внешнего дыхания.

Пониженный уровень АД может быть результатом:

- уменьшения ударного и минутного объемов сердца;
- снижения периферического сопротивления сосудов;
- дефицита объема циркулирующей крови;
- уменьшения венозного возврата к сердцу.

В основе возникновения первичной АГ лежат повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и нарушение функции высших центров вазомоторной регуляции, ведущие к снижению общего периферического сосудистого сопротивления; компенсаторное увеличение сердечного выброса оказывается недостаточным для нормализации уровня АД.

Во время гестации существуют предрасполагающие обстоятельства для развития АГ: повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; изменение высших вегетативных центров вазомоторной регуляции; превалирование процессов торможения над возбуждением; снижение общего периферического сосудистого сопротивления; наличие дополнительного депо крови (маточно-плацентарное русло) — изменения гормональной и нейротрансмиттерной систем с преобладанием вазодилататорных эффектов над вазоконстрикторными.

Существует несколько теорий, объясняющих возникновение АГ:

- *конституционально-эндокринная* — АГ возникает из-за надпочечниковой недостаточности;
- *вегетативная* — развивается вследствие преобладания парасимпатических влияний на регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы;
- *нейрогенная* — возникает под влиянием психогенных факторов.

АГ нередко обнаруживается у молодых пациентов (чаще у женщин, чем у мужчин), в т.ч. и у беременных, и не сопровождается какими-либо субъективными расстройствами. Иногда, по мере развития беременности, уровень АД повышается, достигая пределов физиологической нормы, в редких случаях превышает ее. Следует отметить, что вне беременности наблюдаются случаи перехода гипотонической болезни в гипертоническую. У беременных, страдавших АГ, переход к начальному повышению уровня АД обычно является признаком наложения позднего токсикоза.

Частота выявления АГ у беременных довольно высока. Так, по данным Н. Vogler (1968), она составляет около 30% случаев, по данным А.С. Бергман (1977) — 10,9%, причем у 7% пациенток гипотония возникает во время беременности, и в 70,8% от общего числа слу-

чаев заболевание протекает без выраженных клинических проявлений. Чаще АГ возникает у первородящих женщин обычно на 13-14-й неделе гестации, наиболее часто выявляется на 17-24-й неделе, в конце беременности обнаруживается в 7,7% случаев.

Клиническая картина

Больные АГ обычно жалуются на слабость, эмоциональную неустойчивость, снижение трудоспособности, головокружение (иногда и на головную боль), неприятные ощущения (реже на колющую боль) в области сердца, потливость, зябкость кистей и стоп, парестезии. Эти явления иногда усиливаются при перемене погоды. У некоторых пациенток при переходе из горизонтального положения в вертикальное возникают резкое головокружение, потемнение в глазах, шум в ушах, чувство нехватки воздуха, потоотделение, тошнота (редко рвота), иногда обморочное состояние. В анамнезе нередко выявляют длительное психоэмоциональное напряжение, психические травмы, напряженный умственный труд, вирусные инфекции. Зачастую у беременной появляются раздражительность, эмоциональная неустойчивость, склонность к ухудшению настроения.

При обследовании у больных АГ отмечают астеническое телосложение, бледность кожных покровов, легкий акроцианоз, гипергидроз (особенно заметный в подмышечных впадинах), понижение кожной температуры кистей и стоп, красный дермографизм. Размеры сердца, как правило, нормальные (рентгенологически выявляется в некоторых случаях так называемое капальное сердце). Иногда выслушивается легкий систолический шум над верхушкой сердца, при выраженной гипотонии тоны сердца могут быть слегка приглушенными. Часто обнаруживают брадикардию, иногда довольно выраженную дыхательную аритмию, редкую экстрасистолию. Пульс лабильный, особенно при эмоциональных и физических нагрузках; уровень АД ниже 100/60 мм рт. ст., пульсовое давление обычно низкое. При суточном контроле отмечается выраженная лабильность АД и даже в некоторых случаях могут наблюдаться эпизоды превышения его нормальных показателей. На ЭКГ иногда фиксируется слегка сниженный вольтаж зубцов. При реографическом исследовании обнаруживают снижение тонуса и эластичности как крупных, так и мелких сосудов периферических бассейнов и противоположные сдвиги в центральных бассейнах, а на ЭЭГ регистрируются патологические биопотенциалы мозга. Пиковая систолическая скорость и скорость кровотока снижены, минутный объем сердца несколько увеличен.

Течение беременности и родов

При АГ течение беременности осложняется гестозом. У больных АГ при гестозе уровень АД может не превышать нормальных показателей (120/80 мм рт. ст.), однако он будет на 30 мм рт. ст. выше исходного, что принято считать патологией. У таких пациенток токсикоз возникает на ранних сроках беременности чаще, чем у здоровых женщин.



У лиц с АГ в 3-5 раз чаще, чем у здоровых женщин, наблюдаются угроза прерывания беременности и преждевременные роды, несвоевременное излитие околоплодных вод, слабость родовых сил, кровотечение в родах и послеродовом периоде, внутриутробная гипоксия плода и асфиксия новорожденных, мертворождение, часто возникает угроза спонтанного прерывания беременности.

Осложнения родов обусловлены нарушением сократительной деятельности матки. При сочетании АГ со слабостью родовой деятельности часто развивается гипоксия плода.

У беременных, страдающих АГ, в два раза чаще возникают осложнения при родах, чем у женщин с нормальным АД. Кроме того, бывают нарушения прикрепления и отделения плаценты, послеродовые кровотечения, чаще обнаруживаются пороки развития плода.

У пациенток с АГ наблюдаются значительные гистологические, гистохимические и ультраструктурные изменения плаценты. В связи с этим можно считать, что большинство из перечисленных выше осложнений, очевидно, связаны с нарушениями маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения и в значительной степени могут быть предупреждены или устранены своевременно проводимой эффективной терапией.

Диагностика

Анамнез

Необходимо собрать сведения о наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям в семье, проанализировать течение беременности и родов, особое внимание следует обратить на уровень АД у матери во время беременности.

Физикальное обследование

Часто выявляют астеническое телосложение и бледность кожных покровов, возможно наличие акроцианоза, гипергидроза, пониженной температуры кожи кистей и стоп. При оценке состояния вегетативной нервной системы обращают внимание на наличие красного дермографизма. При аускультации может выявляться легкий систолический шум на верхушке сердца. При выраженной гипотонии тоны сердца могут быть слегка приглушены. При измерении уровня АД фиксируют его снижение.

Лабораторные исследования, результаты которых при первичной АГ, как правило, не выходят за пределы нормы: общий анализ крови и мочи, определение уровня гормонов щитовидной железы.

Инструментальные исследования:

- суточное мониторирование АД — позволяет выявить начальные отклонения в суточном ритме и уровне АД;
- электрокардиография — при АГ часто обнаруживают синусовую брадикардию, миграцию наджелудочкового водителя ритма, атриовентрикулярную блокаду I степени, синдром ранней реполяризации желудочков, снижение вольтажа зубцов ЭКГ, иногда — выраженную дыхательную аритмию, экстрасистолию;

- эхокардиография — исследование проводят для подтверждения функциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы;
- электроэнцефалография — позволяет зарегистрировать патологические биопотенциалы мозга;
- офтальмоскопия — при осмотре окулист в 80% случаев выявляет изменения на глазном дне в виде расширения и полнокровия вен сетчатки;
- УЗИ почек и надпочечников.

Характерные осложнения АГ, наблюдающиеся у беременных:

- ранний токсикоз (до 80%);
- угрожающий самопроизвольный выкидыш;
- фетоплацентарная недостаточность — ФПН (до 33%);
- гестоз (до 20-25%);
- преждевременные роды (до 20% случаев).

В родах с частотой до 27% возникают аномалии родовой деятельности, как правило, гипотоническая дисфункция матки. В 6,7-25% случаев развиваются ранний токсикоз и гестоз, в 7,5% — наблюдается невынашивание беременности, в 56,5% — самопроизвольное прерывание беременности.

Частота выявления синдрома задержки развития плода (СЗРП) колеблется от 8 до 33% случаев. Перинатальная смертность и частота рождения детей с массой тела менее 2,5 кг вдвое выше у пациенток с АГ, чем у женщин с нормальным АД.

Дифференциальная диагностика

Первичную и вторичную АГ дифференцируют, исключая различные патологические процессы, ведущие к стойкому снижению уровня АД.

Дифференциальную диагностику проводят пациенткам с язвенной болезнью желудка, инфекционными заболеваниями, аллергическими состояниями, гипотиреозом, надпочечниковой недостаточностью.

Показаны консультации других специалистов — терапевта и эндокринолога.

Лечение

При лечении АГ большое значение придается соблюдению режима труда и отдыха, устранению профессиональных вредностей, физических и психоэмоциональных нагрузок, достаточной длительности сна (не менее 8 ч), бальнеотерапии, массажу, занятиям лечебной физкультурой.

В случаях АГ легкой степени достаточным является прием средств, оказывающих возбуждающее действие на ЦНС: препаратов корня женьшеня, маньчжурской аралии, китайского лимонника, элеутерококка, заманихи, левзеи по 20 капель 2-3 раза в день за 20 мин до еды, апилака по 1 таблетке (0,001 г) 3 раза в сутки под язык. Указанное лечение проводят, как правило, амбулаторно тремя курсами по 10-15 дней.

Следует иметь в виду, что к лекарственным средствам, применяемым для лечения АГ, нередко существует индивидуальная чувствительность, поэтому приходится подбирать наиболее эффективно действующий препарат, а иногда и их комбинацию. На любых сроках беременности можно применять этафедрин



(фетанол, эффортил) по 5 мг 2-3 раза в день 3-4-недельными курсами и с профилактической целью – 2-недельный курс перед родами.

При снижении уровня АД вследствие уменьшения сердечного выброса (гипокинетический вариант кровообращения) патогенетически обоснованным является назначение средств, способствующих увеличению объема крови. Изадрин применяют в таблетках, содержащих 0,005 г препарата, сублингвально 3 раза в сутки в течение 10-14 дней. Назначают также препараты, улучшающие метаболические процессы в миокарде (рибоксин, панангин, аскорбиновую кислоту, витамины В₁, В₂, В₆). Учитывая благоприятное действие оксигенотерапии, беременным назначают сеансы гипербарической оксигенации.

Лечение бессимптомных форм АГ не требуется. При декомпенсированных формах показано стационарное лечение.

При развитии гестоза в III триместре беременности применяют препараты, регулирующие функцию ЦНС, диуретики, гипотензивную терапию. Проводят лечение, направленное на нормализацию реологических и коагуляционных показателей крови, назначают дезинтоксикационную терапию, препараты, улучшающие маточно-плацентарный кровоток, антиоксиданты, витамины, гепатопротекторы, лекарственные средства, влияющие на метаболизм, иммуномодуляторы.

При развитии ФПН на фоне АГ во II и III триместрах назначают терапию, направленную на нормализацию функции ЦНС, улучшение маточно-плацентарного кровотока, воздействие на реологические свойства крови, улучшение трофической функции плаценты и нормализацию метаболических процессов. При выявлении СЗРП применяют лекарственные средства, способствующие улучшению маточно-плацентарного кровотока, активированию ферментных систем и метаболических процессов в плаценте, устранению тахикардии плода, повышению неспецифической иммунной защиты плаценты. Для улучшения маточно-плацентарного кровообращения используют дипиридамол, токоферол, инозин, аскорбиновую кислоту, витамины В₁, В₆, пентоксифиллин. Эффективны оксигенотерапия, а также игло-, электро- или лазерорефлексотерапия.

У рожениц с АГ замедленный тип развития родовой деятельности можно ошибочно принять за первичную слабость родовой деятельности. Такое состояние связано со значительным истощением энергетических ресурсов организма в результате замедленного обмена веществ, что характерно для женщин с АГ. Родостимуляция в таких случаях ведет к дискоординации родовой деятельности. Для успешного преодоления этого состояния роженице следует обеспечить отдых и сон.

Роженицы с АГ плохо переносят кровопотерю; у них отмечаются тяжелые коллаптоидные состояния даже при сравнительно небольшом кровотечении.

Тактика лечения кровотечений в раннем послеродовом периоде:

- при задержке в матке частей плаценты показано их удаление;

- коррекция коагулопатий;
- при нарушении сократительной способности матки в случае кровопотери, превышающей 0,5% от массы тела, используют следующие методы:
 - опорожнение мочевого пузыря мягким катетером;
 - наружный массаж матки;
 - холод на нижние отделы живота;
 - использование препаратов, усиливающих сократительную активность миометрия;
 - ручное обследование стенок полости послеродовой матки;
 - наложение клемм на параметрий по Бакшееву;
 - лапаротомия и экстирпация матки (при неэффективности проведенных мероприятий);
 - гемостатическая, кровезамещающая и противоанемическая терапия.

Сроки и методы родоразрешения

Даже декомпенсированная стадия АГ не является показанием к прерыванию беременности или досрочному родоразрешению. Родоразрешение в доношенном сроке осуществляют через естественные родовые пути с профилактикой характерных осложнений родового акта. Для родоразрешения показана заблаговременная госпитализация. При ведении своевременных родов необходимыми являются тщательное обезболивание, фармакологическая защита плода и профилактика кровотечений. Кесарево сечение выполняют по акушерским показаниям.

При выраженной гипотонии во время родов вводят по 1 мл 1% раствора этафедрина подкожно или внутримышечно, при необходимости повторных инъекций – с интервалами 2-3 ч. Рекомендуется сочетать лечение этафедрином с назначением диазепама по 5 мг и димедрола по 50 мг 1-2 раза в день. Однако следует иметь в виду, что иногда под влиянием диазепама уровень АД может снижаться. Препаратами выбора могут быть кофеин, кордиамин, а также применяемый теперь относительно редко нитрат стрихнина (по 0,5-1 мг 2-3 раза в сутки) или нитрат секуринина (по 10-20 капель 0,4% раствора 2-3 раза в сутки). Два последних препарата можно вводить и парентерально. Эфедрина гидрохлорид и мезатон (по 0,01 г 2-3 раза в сутки) применяют обычно в комбинации с другими препаратами. Во второй половине беременности можно назначать внутримышечно дезоксикортикостерона ацетат (по 1 мл 0,5% раствора) или внутрь преднизолон по 10-15 мг/сут (при этом желательно увеличить в пище содержание калия) в виде непродолжительных курсов.

В последнее время при лечении АГ предпринимались успешные попытки применения леводопа или его сочетания с глюкокортикостероидами, а также метоклопрамида (ингибитора дофаминергических рецепторов). Вопрос о возможности использования этих лекарственных средств при беременности пока еще не изучен, хотя уже имеются сообщения об эффективности и безвредности применения мексентина у беременных, страдающих АГ. Систолическое и диастолическое АД при введении этого препарата значительно повышается за счет увеличения ударного



объема, тогда как частота сердечных сокращений и общее периферическое сопротивление кровотока существенно не изменяются. Такая гемодинамическая ситуация является благоприятной для маточно-плацентарного кровообращения (увеличивается кровоток).

Увеличение маточно-плацентарного кровотока повышает плацентарную перфузию, поэтому проведение любой терапии, способствующей нормализации АД, улучшает кровоснабжение и питание плода. Учитывая это обстоятельство, лечение АГ следует проводить у всех беременных, у которых уровень АД ниже 105/60 мм рт. ст., даже если они не предъявляют жалоб.

При лечении АГ немаловажную роль играют пищевой рацион с повышенным содержанием белка, без существенных ограничений в количестве поваренной соли, а также потребление кофе и чая.

Рекомендуемое в некоторых случаях применение анаболических стероидов, ингибиторов моноаминоксидазы в сочетании с пищевыми продуктами, содержащими тирамин, индометацина является целесообразным при беременности из-за возможного неблагоприятного влияния этих препаратов на плод. При наличии симптоматической АГ необходимо лечение (и по возможности устранение) основного заболевания, вызвавшего ее.

При гипотонических кризах, вызванных значительным снижением АД, иногда достаточно ввести подкожно 0,5 мл 5% раствора эфедрина гидрохлорида, а затем 1 мл 10% раствора кофеина или 1 мл кордиамина.

Адекватная, индивидуально подобранная, своевременно проводимая терапия позволяет устранить не только симптомы, обусловленные АГ, но и предупредить развитие многочисленных осложнений беременности и родов, связанных с этим заболеванием.

Прерывание беременности при АГ при отсутствии других показаний к его проведению не требуется.

Литература

1. Вейн М., Вознесенская Г., Воробьева В. и др. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение // Под ред. А.М. Вейна. — М.: МИА, 2000. — 750 с.
2. Елисеев О.М. Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. / О.М. Елисеев. — Ростов н/Д, 1997. — 380 с.
3. Жаркий Н.А. Возможности нелекарственной терапии в условиях оказания акушерско-гинекологической помощи / Н.А. Жаркий // Вводный курс лекций по нелекарственным методам профилактики и лечения в акушерстве и гинекологии. — Волгоград, 2001.
4. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь: Учебное пособие // под ред. В.Д. Малышева. — М.: Медицина. — 2000. — 464 с.
5. Козина О.В. Особенности течения нейроциркуляторной дистонии во время беременности и ее влияние на гестационный процесс и развитие плода /

О.В. Козина // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 6. — С. 20-24.

6. Козина О.В. Нейроциркуляторная дистония и беременность / О.В. Козина // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 4. — С. 5-7.

7. Кучанская А.В. Вегетососудистая дистония. / А.В. Кучанская — СПб., 2000. — 96 с.

8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (акушерство, гинекология и перинатология), десятый пересмотр, ВОЗ. — М., 2004.

9. Неотложная медицинская помощь / под ред. Дж.Э. Тинтинали, Рл. Кроума, Э. Руиза. — М.: Медицина, 2001.

10. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии / под ред. Г.М. Савельевой. — М.: МИА, 2006.

11. Хамадянов У.Р. Беременность и роды при сердечно-сосудистых заболеваниях. / У.Р. Хамадянов. — Уфа, 2002. — 271 с.

12. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. / М.М. Шехтман, Г.М. Бурдули. — М.: Триада-Х, 2002. — 232 с.

13. Dorup I, Skajaa K, Sorensen KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 276(3): 821-5.

14. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.

15. Guclly S, Gol M, Saygili U, et al. Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(4): 403-8.

16. Guclly S, Saygili U, Dogan E, et al. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(7): 761-5.

17. Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91(1): 10-4.

18. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.

19. Scardo JA, Vermillion S T, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(2): 336-8.

20. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761-81.

21. Walss Rodriguez RJ, Flores Padilla LM. Management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Comparison between nifedipine and hydralazine as antihypertensive agents. *Ginecol Obstet Mex* 1993; 61: 76-9.



Алгоритм вибору методу операції кесарева розтину

Г.О. Казміренко, к.м.н., доцент; А.С. Шатковська, к.м.н., доцент;

І.М. Рудик, к.м.н., доцент

Кафедра акушерства та гінекології ФПО

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Е.Г. Казміренко, міський перинатальний центр, м. Хмельницький

На сьогоднішній день як в усьому світі, так і в Україні спостерігаються певні тенденції стосовно розродження жінок шляхом операції кесарів розтин (КР). Завдяки поліпшенню наслідків оперативного розродження та широкому застосуванню методів контролю за станом плода (кардіотокографії [КТГ] та ультразвукової діагностики [УЗД]), частота розродження за допомогою операції КР значно підвищилася. Так, за даними ВООЗ, у Європейському регіоні вона коливається від 9 до 20%, в Америці – від 14 до 60%, в окремих клініках Росії – до 33%. Експерти ВООЗ вважають, що показник КР відносно нормальних пологів не повинен перевищувати 15%.

Безумовно, така велика кількість операцій не завжди є обґрунтованою з точки зору наявності показань до КР. Дана операція нерідко проводиться лише за бажанням жінки: для чого страждати, коли на кожному етапі КР застосовують знеболювальну терапію? Саме тому у зв'язку з підвищенням частоти післяопераційних ускладнень варто пригадати слова Вінтера (Winter, 1928): «Кесарів розтин вже зараз використовується за межами науково обґрунтованої необхідності, він є легшим від більшості піхвових операцій, він засліплює своїм ефектом породіллю, оточуючих і лікаря... Застосуймо ж заходи, аби він своїми пінними хвилями не затопив повністю науково обґрунтованого та виправданого досвідом оперативного акушерства».

Нами було проаналізовано 2512 операцій КР, з них 1100 – з рубцем на матці, що проводилися у Хмельницькому міському перинатальному центрі з 1985 по 2005 р. За досліджений період частота проведення операцій КР у клініці підвищилася з 10 до 21,4%.

Усім пацієнткам перед розродженням проводили діагностику за допомогою УЗД, КТГ з метою встановлення локалізації та стану плаценти, стану плода, готовності організму вагітної та плода до пологів.

Показаннями до проведення КР були:

- дистрес плода та аномалія пологової діяльності – 30%;
- екстрагенітальна патологія – 5%;
- пізній гестоз – 2%;
- наявність рубця на матці – 24%;
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти або передлежання плаценти – 10%;
- анатомічно або клінічно вузький таз – 8%;

- сідничне передлежання та неправильне положення плода – 12%.

Операцію КР традиційно виконували в нижньому сегменті матки: у 72% вагітних – у плановому порядку, у 28% – ургентно. Здебільшого тривалість операції становила від 25 до 45 хв. Матку зашивали однорядним безперервним швом із використанням шовного матеріалу, що розсмоктується (вікрилу, лінтексу, фторесту, у деяких випадках кетгуту). Післяопераційні ускладнення спостерігались у 13,8% породіль.

З огляду на особливості ходу операцій КР та ускладнень, що виникали після їх проведення, ми дійшли певних висновків щодо оптимізації КР. Насамперед необхідно дотримуватися стандарту виконання операції та контролювати частоту проведення КР. У плані підготовки до КР обов'язковим є проведення УЗД стану плода та післяопераційного рубця на матці.

Основні рекомендації стосовно планування та виконання КР такі:

1. Для контролю оптимальної частоти КР в стаціонарі слід використовувати формулу, запропоновану Асоціацією акушерів-гінекологів США:

$$\text{Частота КР} = \frac{\text{частота перинатальної смертності}}{\text{післяопераційні ускладнення}},$$

де частота КР прямо пропорційна показникам перинатальної смертності та обернено пропорційна показникам післяопераційних ускладнень.

2. Операція повинна проводитися на підставі висновку консилиуму (ex consilium), повторний адміністративний консилиум збирають за необхідності розширення об'єму операції.

3. Залежно від ситуації обирається оптимальний метод операції (схема).

4. При повторному КР в кінці операції проводиться висічення післяопераційного рубця на шкірі.

5. Під час проведення операції слід використовувати синтетичний шовний матеріал (вікрил, ПДС II, дексан чи лавсан).

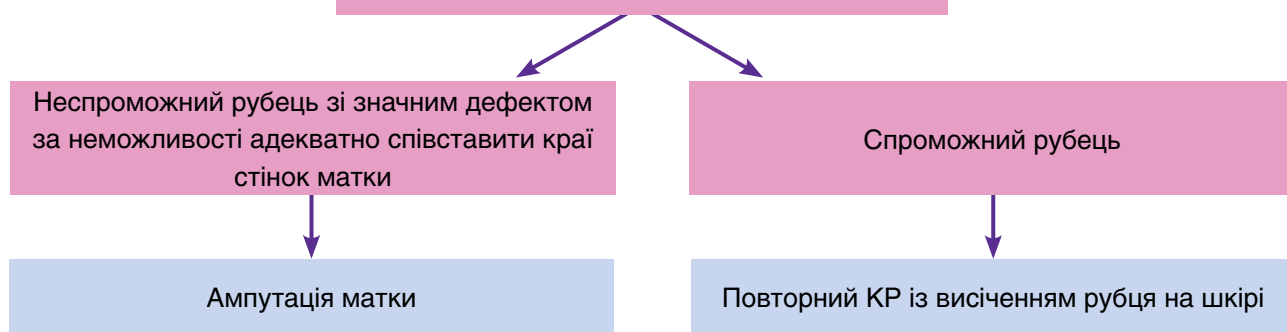
6. Зашивання матки виконують однорядним безперервним обвивним швом після введення окситоцину під серозний шар матки для пролонгації дії утеротоніку.



Схема. Алгоритм для вибору методу операції КР



Наявність рубця після попереднього КР



7. З метою зменшення крововтрати та профілактики інфікування плода при проведенні КР рекомендується використання гемостазіологічних методів.

8. Для профілактики анемії плода слід широко застосовувати методи плацентарної перфузії плода.

Отже, результати нашого дослідження показують, що чимало питань, пов'язаних із проведенням КР, ще далекі до повного вирішення. Відсутність чітких критеріїв прогнозування можливості пологів через природні пологові шляхи у вагітних з оперованою маткою зумовлює особливу актуальність пошуку нових і вдосконалення існуючих предикторів природного розродження жінок з оперованою маткою. Особливої уваги потребує

аналіз впливу високої частоти проведення КР на стан матері та дитини, що залежить від багатьох чинників, один з яких – своєчасність проведення операції.

Література

1. Абрамченко В.В., Ланцент Е.А. Кесарево сечение / В.В. Абрамченко, Е.А. Ланцент. – М., 1985. – С. 32.
2. Іванюта С.О. Кесарський розтин – сучасний стан та подальше вивчення. / С.О. Іванюта // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2004. – С. 505-508.
3. Чернуха Е.А. Кесарево сечение – настоящее и будущее // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 22-28.