

# Содержание



## АКУШЕРСТВО

Особенности ремоделирования та диастолической функции левых отделов сердца у беременных с гипертензивными расстройствами  
В.Є. Лавринюк, А.В. Белкіна, М.М. Токарчук ..... 44

Клинические и генетические аспекты коарктации аорты у беременных  
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Л.Н. Юрьева ..... 48

## ГИНЕКОЛОГИЯ

Гиперандрогенные состояния  
В.Г. Науменко ..... 5

Профилактика и ведение осложненных функциональных кист яичников  
А.Н. Рыбалка, Я.А. Егорова ..... 11

Применение препаратов магния в амбулаторной гинекологии  
М.В. Майоров, С.И. Жученко ..... 14

## КОНТРАЦЕПЦИЯ

Линдинет 20 – контрацепция для тех, кто боится поправиться  
А.А. Процепко, А.В. Полторак ..... 30

Плановая контрацепция – безопасный выбор в жизни женщины  
Ю.Н. Мельник ..... 54

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Имунозалежные усложнения беременности у женщин с ревматическими заболеваниями  
А.М. Гаврилюк ..... 19

Случай трихомоноза у беременной и ее новорожденной девочки  
Г.И. Мавров, Т.В. Осинская ..... 36

Психоонкология: камо грядеши?  
А.И. Бабик ..... 70

Диабетическая нефропатия. Обновленные рекомендации ADA – 2011  
Д.Д. Иванов ..... 61

## ПУТЕШЕСТВИЕ В ИСТОРИЮ

История знеболування пологів  
Р.О. Ткаченко, В.В. Суслов ..... 65

Светлой памяти академика В.И. Грищенко ..... 69

## ДАЙДЖЕСТ

Новые препараты для контрацепции и для лечения рака молочной железы, утвержденные FDA (США) в 2010 г. .... 35

Преконцепционный прием фолиевой кислоты запобігає розвитку вроджених вад ..... 47

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонс мероприятий ..... 59, 68

Книжная полка ..... 77

# Медицинские журналы для врача-практика

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



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



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



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

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



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

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



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



# 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) 391-31-40  
ragubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство  
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 08.02.2011  
Заказ № 08/02  
Печать — ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим».  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,  
не разделяя точки зрения авторов.  
За достоверность фактов, цитат, имен,  
географических названий и иных сведений  
отвечают авторы. Материалы 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: (044) 391-31-41

## Веропотвелян Петр Николаевич

к.м.н., заслуженный врач Украины, заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека Республиканского центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

## Воробьева Людмила Ивановна

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

## Калюжная Людья 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., член-кор НАМН Украины, 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

## Поворозняк Владислав Владимирович

д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,

## Смолянка Иван Иванович

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

## Татарчук Татьяна Феофановна

д.м.н., член-кор НАМН Украины, профессор, заведующая отделом эндокринной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

## Ткаченко Руслан Афанасьевич

д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика,

## Шулько Елизавета Евгеньевна

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

## Бигер Давид

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

## Гомель Виктор

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

## Фернандес Эрвэ

профессор медицинского факультета (Universite Paris-Sud), президент Общества гинекологической и тазовой хирургии, Франция



# Гиперандрогенные состояния

**В.Г. Науменко**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика



**Х**роническая ановуляция – одно из наиболее частых расстройств, встречающихся в гинекологической практике. Зачастую хроническая ановуляция наблюдается у женщин с расстройствами менструального цикла (МЦ) в виде вторичной аменореи, олигоменореи или нерегулярных кровотечений. Однако наиболее существенным расстройством при этом является нарушение репродуктивной функции.

Ановуляция может быть вызвана различными причинами. Одна из них – эстрогенная недостаточность. В ряде случаев причиной ее развития являются дисфункция гипоталамуса, гиперпролактинемический синдром, возникший в результате гипотиреоза, пролактиномы, нефункционирующей опухоли гипофиза, или преждевременное истощение яичников.

Другой причиной ановуляции может выступать избыточная продукция андрогенов. Причем среди патологических состояний, возникающих вследствие избыточной продукции андрогенов, наиболее частым является синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

Особенностью ановуляции, возникшей на фоне нарушенной функции гипоталамуса, является дефицит эстрогенов, связанный с низким уровнем гонадотропинов. При этом не всегда удается выявить структурные поражения гипоталамуса. Нарушение чаще проявляется расстройством пульсаторного ритма секреции гонадотропного релизинг-гормона (ГнРГ) и, следовательно, секреции гонадотропинов – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Наруше-

ние ритма секреции ГнРГ зачастую выявляют при недостаточности питания, воздействии стрессовых факторов, в т.ч. при психогенных, депрессивных состояниях, чрезмерных физических нагрузках. Все это позволяет отнести ановуляцию гипоталамического происхождения к разряду функциональных расстройств.

СПКЯ – одна из наиболее частых форм хронической ановуляции, обусловленных избыточной продукцией андрогенов. Распространенность СПКЯ среди популяции женщин репродуктивного возраста составляет 5-10% [1-3]. Предполагают, что данное заболевание имеет наследственный характер и обусловлено полиморфизмом генов, регулирующих процессы стероидогенеза [4-6]. Риск возникновения СПКЯ существенно выше у женщин, матери которых и/или ближайшие родственницы страдали этим расстройством.

В норме продукция андрогенов у женщин происходит в трех изолированных местах: в яичниках, надпочечниках и периферических тканях. Периферическое образование андрогенов наблюдается во многих тканях, но в основном – в подкожно-жировой клетчатке. Синтез андрогенов из предшественников в жировой ткани происходит настолько активно, что это может оказывать влияние на их секрецию яичниками и надпочечниками [7]. Как известно, в организме женщины андрогены являются прогормонами и используются для синтеза женских половых стероидов. В норме продукция андрогенов колеблется в довольно широких пределах. Увеличение секреции андрогенов или нарушение соотношения между их фракциями служит причиной развития различных патологических состояний, клинически проявляющихся довольно широким спектром нарушений, в т.ч. и вирилизацией, выраженность которой, как правило, коррелирует со скоростью продукции тестостерона.

В яичниках вырабатываются прегненолон, прогестерон, 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерон, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион, тестостерон, эстрон и эстрадиол. При этом основными стероидами, продуцируемыми преовуляторным фолликулом, являются эстрон и эстрадиол. Прогестерон и 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерон преимущественно вырабатываются

## Наиболее частые причины развития хронической ановуляции у женщин репродуктивного возраста

- Ановуляция, связанная с дисфункцией гипоталамуса
- Гиперпролактинемический синдром
- Избыточная продукция андрогенов
- Преждевременное истощение яичников
- Хронические соматические заболевания (заболевания печени, почечная недостаточность, СПИД и др.)



желтым телом. Основной С19-стероид, продуцируемый яичниками, — андростендион — биологически неактивный и выступает в качестве предшественника для синтеза эстрогена и тестостерона в периферических тканях (кожа, жировая ткань). Эстроген сам по себе обладает слабым эстрогенным эффектом и в периферических тканях с участием 17- $\alpha$ -гидроксистероиддегидрогеназы превращается в более мощный эстроген — эстрадиол. Аналогично тестостерон с участием 5- $\alpha$ -редуктазы превращается в значительно более мощный (в 3 раза) андроген — дигидротестостерон. Подобные превращения происходят во многих тканях: в клетках головного мозга, молочной железы, предстательной железы, кожи области гениталий, где эти стероиды оказывают свое биологическое действие [8, 9].

В отличие от андрогенов, в состав молекулы которых включены 19 углеродных атомов, молекулы прогестиннов содержат 21 атом углерода. Основными представителями этой группы стероидов являются прегненолон, прогестерон и 17-гидроксипрогестерон. Из перечисленных соединений прегненолон занимает особое место в цепи синтеза стероидных гормонов, поскольку является предшественником для всей группы стероидных гормонов, вырабатываемых в яичнике. В норме прогестерон преимущественно продуцируется клетками желтого тела и регулирует процесс дифференцировки и секреторную активность эндометрия, предварительно подготовленного эстрогенами. Прогестерон играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца и вынашивания беременности. Под влиянием этого гормона снижается сократительная функция матки и повышается вязкость шеечной слизи. Формирование альвеол молочной железы, повышение базальной температуры тела — процессы, регулируемые непосредственно прогестероном. Помимо прогестерона, желтым телом также вырабатывается 17-гидроксипрогестерон, однако последний практически не проявляет биологической активности [8].

ДГЭА, андростендион и тестостерон в основном продуцируются клетками текальной оболочки и в меньшей степени — клетками стромы яичника. Основным из перечисленных С19-стероидов, вырабатываемых яичниками, является андростендион. В результате конверсии из него образуются эстрогены или тестостерон. Последний с участием фермента 5- $\alpha$ -редуктазы превращается в дигидротестостерон. Конверсия андростендиона в эстрогены или тестостерон происходит как в яичниках, так и экстрагандулярно. Следует отметить, что только тестостерон и дигидротестостерон реально обладают андрогенной активностью, связываясь с рецепторами андрогенов, в то время как у андростендиона подобная активность отсутствует. В организме женщин репродуктивного возраста тестостерон образуется двумя путями. Непосредственно в яичниках вырабатывается около трети всего тестостерона. Оставшиеся 2/3 образуются экстрагандулярно, путем конверсии андростендиона в жировой ткани и коже. Андростендион — прямой предшественник тестостерона — вырабатывается в яичниках и надпочечниках. Другие С19-стероиды — дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС) и ДГЭА надпочечникового и овариального происхождения — также

могут превращаться в тестостерон, однако в этом случае конверсия происходит непрямым путем. Вначале ДГЭАС и ДГЭА превращаются в андростендион, а затем в тестостерон. ДГЭАС является биологически инертным соединением. В норме в сутки вырабатывается около 20 мг ДГЭАС, в то время как андростендион продуцируется в количестве 3 мг, а ДГЭА — 8 мг в сутки [9].

На скорость поступления стероидных гормонов из плазмы в клетки влияют специфические белки плазмы, с высоким сродством связывающие стероидные гормоны. В норме большая часть тестостерона связана с тестостерон-эстрадиольсвязывающим глобулином (ТЭСГ), относящимся к фракции  $\beta$ -глобулинов, и только небольшое его количество остается в свободном, т.е. в активном состоянии. Эстрадиол также связывается с ТЭСГ, но в значительно меньшем количестве. Сродство ТЭСГ к дигидротестостерону в три раза превышает сродство к тестостерону, а к эстрадиолу в три раза ниже, чем к тестостерону. Всего лишь 38% эстрадиола плазмы связано с ТЭСГ, в то время как 60% — с альбумином. Только 2-3% эстрадиола находится в свободном состоянии [9].

СПКЯ как одно из расстройств, протекающих на фоне гиперандрогении, нередко манифестирует с момента начала менархе. Как правило, у таких подростков менструации нерегулярные, часто отмечается удлиненный МЦ. В дальнейшем в течение репродуктивного периода у женщин, страдающих СПКЯ, наблюдаются многочисленные расстройства детородной функции, среди которых наиболее значимыми являются нарушения МЦ, инфертильность, повышенный риск развития рака эндометрия.

Существующие теории патогенеза СПКЯ, по сути, отражают эволюцию взглядов на сущность данного состояния по мере того, как совершенствовались методы его диагностики. Первые представления о причинах развития СПКЯ базировались на том, что нарушения МЦ и бесплодие связывали с утолщением и склерозированием белочной оболочки яичника, которое препятствует выходу созревшей яйцеклетки, что обуславливает кистозное перерождение яичника. В дальнейшем в связи с активным изучением механизмов стероидогенеза «яичниковая» гипотеза СПКЯ претерпела существенные изменения. Основой развития этого заболевания считали избыточную продукцию андрогенов, возникшую в результате дефекта ферментных систем, обеспечивающих синтез половых гормонов, в частности ароматазы. Вместе с тем в ряде исследований доказано, что у женщин с СПКЯ активность ароматазы иногда превышает норму. Другими словами, для данного заболевания более характерно повышение синтеза эстрогенов, что объясняется высокой концентрацией исходных продуктов для их синтеза — андрогенов [10, 11].

По мере расширения представлений о центральных механизмах регуляции функции репродуктивной системы, среди причин развития СПКЯ на первое место была выдвинута гипотеза «центрального дефекта». Согласно этой гипотезе, патогенез СПКЯ объясняли дисфункцией гипоталамической области, нарушением ритма секреции ГнРГ и соответственно ЛГ и ФСГ.



Сложность патогенеза СПКЯ заключается в его многофакторности. Репродуктивные расстройства, возникающие у женщин, страдающих данным заболеванием, в большинстве случаев нельзя объяснить только нарушениями гормональной регуляции функции яичников. В результате многих клинических наблюдений было установлено, что яичниковая гиперандрогения, как правило, ассоциируется с резистентностью к инсулину и гиперинсулинемией. Длительное время считалось, что нарушение секреции инсулина у пациенток с СПКЯ встречается преимущественно у лиц с отягощенным семейным анамнезом по сахарному диабету (СД). Однако дальнейшие исследования показали, что гиперинсулинемия свойственна большинству женщин, страдающих СПКЯ. На основе этих фактов было высказано предположение, что высокий уровень инсулина в циркулирующей крови может быть причиной повышенной продукции андрогенов яичниками [12, 13]. При анализе результатов этих исследований была сформулирована новая гипотеза патогенеза СПКЯ, в основу которой легла ассоциация между гиперинсулинемией и функциональной яичниковой гиперандрогенией. Такая взаимосвязь отмечена многими исследователями, и в настоящее время ассоциация между яичниковой гиперандрогенией и периферической резистентностью к инсулину является общепризнанной [14-17]. Как известно, классическими органами-мишенями инсулина являются мышечная, жировая ткани, а также печень. Способность инсулина стимулировать стероидогенез в яичниках, а также обнаружение рецепторов к инсулину на стромальных и фолликулярных клетках яичника позволили сделать вывод, что яичник также является важным органом-мишенью для инсулина [18, 19].

Доказано, что при наличии тканевой резистентности к инсулину развивается компенсаторная гиперинсулинемия. У женщин с СПКЯ, несмотря на снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, чувствительность клеток яичников к инсулину сохранена [16]. При этом отмечается высокое сродство инсулина к рецепторам инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Полагают, что именно через них инсулин и/или ИФР-1 стимулируют синтез андрогенов в текальных клетках фолликула. Предполагается, что в этом случае инсулин выступает не только как синергист ЛГ и ФСГ, но он также способен непосредственно стимулировать активность 17-гидроксилазы в яичниках, а также ароматазы в яичниках и жировой ткани. Это подтверждается тем, что у женщин с наличием резистентности к инсулину, а также с СПКЯ внутривенная инфузия инсулина приводит к значительному повышению синтеза андростендиона, ДГЭА и тестостерона. С другой стороны, при повышении концентрации андрогенов в яичнике активируются процессы апоптоза в клетках гранулезы с последующей гиперплазией клеток теки, что в конечном счете ведет к атрезии фолликула. Установлено, что инсулин и/или ИФР-1 стимулируют активность цитохрома P450c17 $\alpha$ , обеспечивающего процессы стероидогенеза как в яичниках, так и в надпочечниках. В частности, J.E. Nestler и соавт. доказали,

что инсулин стимулирует синтез андрогенов в клетках теки фолликула, связываясь с собственными рецепторами [20]. Аналогично в надпочечниках инсулин также повышает активность цитохрома P450c17 $\alpha$ , в результате чего повышается синтез андрогенов. P. Moghetti и соавт. отметили значительное повышение уровня 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона у женщин с клиническими проявлениями гиперандрогении при стимуляции адренкортикотропным гормоном в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмпса [21]. Очевидно, этим можно объяснить частое сочетание гиперпродукции андрогенов яичникового и надпочечникового происхождения у пациенток с СПКЯ. Полагают, что гиперинсулинемия может быть как одной из причин развития СПКЯ, так и одним из его проявлений [22-24]. Фактором, ухудшающим чувствительность периферических тканей к инсулину, является ожирение.

Ожирение — один из определяющих признаков метаболического синдрома, возникает в результате экспрессии многих генов в жировой ткани. Гены, кодирующие синтез липопротеинлипазы, лептина, глюкокортикоидов, ингибитора активатора плазминогена 1,  $\gamma$ -рецепторов активатора пролиферации пероксисом (PPR $\gamma$ ), адипонектина, ангиотензиногена, 11- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы первого типа, не только играют важную роль в развитии ожирения, но и определяют фенотипические особенности распределения жировой клетчатки [25]. Ожирение выявляют более чем у 40% женщин с СПКЯ. Известно, что инсулинорезистентность как биологический феномен встречается в 25% случаев в общей популяции и выявляется у подавляющего большинства лиц с ожирением, на фоне которого резистентность к инсулину значительно возрастает. При этом отмечается зависимость степени выраженности резистентности к инсулину от особенностей распределения жировой ткани — наиболее высокая степень резистентности к инсулину отмечается у лиц с абдоминальным типом ожирения. Установлено, что даже при нормальном индексе массы тела пациентки с СПКЯ имеют более высокое соотношение окружности талия/бедра, а при ультразвуковом сканировании у них отмечается увеличение количества висцерального жира по сравнению со здоровыми женщинами тех же возраста и массы тела [26].

На фоне ожирения значительно усиливаются все метаболические нарушения, свойственные СПКЯ. Так, у больных СПКЯ, страдающих ожирением, уровень тестостерона существенно выше, а уровень ЛГ несколько ниже, чем у таких пациенток с нормальной массой тела [27]. Так же, как и у пациенток с проявлениями метаболического синдрома, у подавляющего большинства женщин с СПКЯ имеются нарушения липидного обмена. Причем нарушение хотя бы одного показателя липидного обмена выявляют у 70% женщин, страдающих ожирением и СПКЯ [28]. Сочетание резистентности к инсулину с повышенным уровнем андрогенов часто встречается у лиц с ожирением. При этом дислипидемическое ожирение (по андройдному типу) является более специфическим фактором риска развития СПКЯ. Однако следует отметить, что инсулинорезистентность



и гиперандрогения нередко встречаются у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела.

Известно, что резистентность к инсулину лежит в основе патогенеза СД 2-го типа и метаболического синдрома. М.Е. Silfen и соавт. доказали, что у 27% подростков с ожирением и СПКЯ наблюдается нарушение толерантности к глюкозе, что может свидетельствовать о сходности механизмов развития этих состояний [29]. Действительно, у женщин, страдающих СПКЯ, выявляются множественные метаболические и кардиоваскулярные расстройства, включенные в перечень признаков, определяющих клинику метаболического синдрома. У них значительно чаще обнаруживают повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), артериальную гипертензию. Все это создает особый метаболический статус, на фоне которого существенно повышается риск развития кардиоваскулярной патологии (табл.). Причем у женщин, страдающих СПКЯ, эти нарушения зачастую выявляются уже в подростковом возрасте. А.Д. Coviello и соавт. установили, что признаки метаболического синдрома имеются у 37% подростков с СПКЯ. Риск развития метаболического синдрома у девочек-подростков с СПКЯ в 4,5 раза выше по сравнению с девочками аналогичного возраста и массой тела без признаков СПКЯ [30]. Очевидно, гиперандрогения в этом случае выступает своеобразным маркером, поскольку при уровне свободного тестостерона, превышающем 2 квартиля, риск возникновения метаболического синдрома повышается в 14 раз [30]. Чувствительность тканей к инсулину определяют многие факторы, в частности гормоны и цитокины, продуцируемые жировой тканью, такие как адипонектин, лептин, резистин, ретинолсвязывающий протеин 4 (РСР-4) и др. Так, резистин усиливает проявления инсулинорезистентности, в то время как адипонектин повышает чувствительность к инсулину. Доказано, что у женщин с СПКЯ уровень адипонектина в подкожной и висцеральной жировой клетчатке существенно снижен, в то время как уровень РСР-4 повышен [31]. Установлена отрицательная корреляция между уровнем ТЭСГ и РСР-4 и положительная – с индексом массы тела, соотношением

окружности талия/бедра, уровнем 17- $\beta$ -эстрадиола, тестостерона, андростендиона и ДГЭАС [32].

Инсулинорезистентность у лиц, страдающих СПКЯ, клинически может проявиться гестационным диабетом в период беременности. М. Mikola и соавт. доказали, что распространенность гестационного диабета среди женщин с СПКЯ достигает 40-46% [33]. Аналогично частота выявления СПКЯ у пациенток, анамнез которых отягощен гестационным диабетом, по разным данным составляет от 20 до 52% [34-36]. При развитии гиперинсулинемии у женщин с СПКЯ снижается синтез ТЭСГ, вследствие чего повышается уровень свободных андрогенов в крови. Доказано, что инсулин дозозависимо на 35-40% подавляет синтез ТЭСГ в клеточных линиях гепатомы [37].

Инсулин не только регулирует метаболические процессы в различных тканях, но и является центральным регулятором пищевого поведения, связываясь со своими рецепторами в области гипоталамуса, гиппокампа и коры головного мозга [38]. Экспериментально доказано, что избирательная делеция инсулиновых рецепторов в ЦНС приводит к гиперфагии, ожирению и развитию периферической резистентности к инсулину [39].

Все изложенное указывает на существование общих механизмов, участвующих в развитии таких патологических состояний, как СПКЯ, СД, метаболический синдром. Поскольку общим метаболическим расстройством, объединяющим эти патологии, является резистентность к инсулину, в современные схемы лечения СПКЯ включают препараты, улучшающие тканевую чувствительность к нему.

Одна из основных задач лечения СПКЯ – восстановление фертильности. В современных схемах индукции овуляции широко применяют кломифена цитрат в чистом виде или в различных комбинациях с гонадотропинами, ингибиторами ароматазы, конъюгированными эстрогенами, дексаметазоном, бромкриптином. По некоторым данным, при назначении кломифена удается восстановить овуляцию у 80% женщин, при этом беременность наступает приблизительно у 40% из них [40].

Для подавления продукции андрогенов яичниками в большинстве случаев применяют комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Значительно реже с этой целью используют агонисты рилизинг-

Таблица. Особенности гормонального профиля и клинические проявления СПКЯ

| Гормональный профиль                    | Клинические проявления |                                     |                                 |
|---|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
|   | Гиперандрогения        | Расстройства репродуктивной функции | Метаболические нарушения        |
| ↑ соотношения ЛГ/ФСГ                    | Акне                   | Нарушение МЦ                        | Ожирение                        |
| ↑ уровня андрогенов                     | Гирсутизм              | Ановуляция                          | Нарушение фибринолиза           |
| Эстрогены (не изменено)                 | Себорея                | Бесплодие                           | Дислипидемия                    |
| Пролактин (не изменено)                 | Алопеция               | Невынашивание                       | Диабет                          |
| ↓ уровня ТЭСГ                           | Черный акантоз         | Гестационный диабет                 | Артериальная гипертензия        |
| ↓ уровня протеина-1, связывающего ИФР-1 |                        | Преэклампсия                        | Сердечно-сосудистые заболевания |
| Гиперинсулинемия                        |                        |                                     |                                 |



фактора ЛГ в сочетании с эстрогенами. Прогестины, содержащиеся в КОК, по механизму обратной связи подавляют секрецию ЛГ. В результате этого уменьшается его стимулирующее влияние на клетки текальной оболочки фолликула и соответственно на синтез андрогенов. В то же время эстрогены повышают синтез ТЭСГ, в результате чего большая часть тестостерона находится в связанном, неактивном состоянии. Из препаратов КОК для лечения СПКЯ наиболее целесообразно применять те, которые содержат прогестины, обладающие антиандрогенным действием, такие как ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон, входящие в состав препаратов диане-35, жанин, ярина. Для подавления синтеза андрогенов надпочечниками используют глюкокортикоиды дексаметазон или преднизолон. Как правило, глюкокортикоиды применяют у женщин, имеющих дефекты ферментных систем, регулирующих процессы стероидогенеза в надпочечниках (врожденная гиперплазия коры надпочечников). Относительно редко для подавления секреции андрогенов надпочечниками назначают ингибиторы стероидогенеза – метирапон, аминоглутетимид (мамомит, ориметен, элиптен), митотан (хлодитан), кетоконазол. Их применение целесообразно только в случаях надпочечниковой гиперандрогении опухолевого генеза. Антиандрогены, в частности флутамид и финастерид (блокатор 5- $\alpha$ -редуктазы), также можно использовать в комплексном лечении гиперандрогении. Однако у некоторых пациенток с СПКЯ указанные схемы лечения не эффективны.

Выявление связи между гиперинсулинемией и яичниковой гиперандрогенией обусловило применение в схемах лечения СПКЯ препаратов, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину, так называемых инсулиновых сенситизаторов. Первоначально эти лекарственные средства предназначались для лечения СД, а применять их для терапии СПКЯ начали относительно недавно. Основанием для включения этих препаратов в схемы индукции овуляции послужили результаты многочисленных исследований. В ходе этих клинических испытаний было установлено, что снижение уровня циркулирующего инсулина приводит к снижению продукции тестостерона и в ряде случаев способствует наступлению овуляции даже без применения специфической стимулирующей терапии кломифеном или гонадотропинами.

На сегодняшний день самый большой опыт применения препаратов этой группы связан с использованием метформина. Этот препарат является производным бигуанидов, и его основное действие заключается в подавлении процессов глюконеогенеза в печени, а также в усилении утилизации глюкозы периферическими тканями. Назначение метформина пациенткам с СПКЯ способствует уменьшению продукции андрогенов в яичниках, снижению уровня инсулина в крови и восстановлению спонтанной и кломифен-индуцированной овуляции [41]. Помимо восстановления овуляции, метформин оказывает положительное действие и

на другие проявления метаболического синдрома. На фоне терапии метформин у женщин с СПКЯ уменьшается масса тела, снижается уровень циркулирующего инсулина, а также улучшаются показатели липидного обмена (повышается уровень холестерина ЛПВП и снижается уровень холестерина ЛПНП). Результаты семи рандомизированных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют, что при применении метформина у женщин с проявлениями метаболического синдрома масса тела уменьшается на 4%, а уровень циркулирующего инсулина снижается на 27%. Кроме того, у них на 21% снижается уровень андрогенов, а у 50% женщин нормализуется МЦ [42].

В последние 10-15 лет, кроме метформина, в схемах индукции овуляции применяется новый класс препаратов – производные тиазолидиндиона. Первоначально эти лекарственные средства, как и метформин, предназначались для лечения СД 2-го типа. Однако клинические наблюдения показали, что их применение у женщин, резистентных к кломифену, способствует восстановлению овуляторных циклов и наступлению беременности. Первый опыт клинического применения производных тиазолидиндиона связан с использованием троглитазона. Этот препарат назначали больным СД 2-го типа. Было установлено, что на фоне терапии троглитазоном значительно повышалась чувствительность тканей к инсулину и снижался его уровень в крови. Наряду с этим было отмечено положительное влияние препарата на показатели липидного обмена и артериальное давление. У пациенток с СПКЯ, не страдающих СД, на фоне троглитазона уменьшались проявления гирсутизма, снижался уровень андрогенов в крови и восстанавливалась спонтанная и кломифен-стимулируемая овуляция [43]. Частота наступления беременности у женщин с СПКЯ, резистентных к терапии кломифеном, достигала 40% [44]. Однако впоследствии в связи с высокой гепатотоксичностью препарат был изъят из клинической практики.

В настоящее время в клинике используются другие производные тиазолидиндиона – розиглитазон и пиоглитазон. Первый опыт применения этих препаратов показал, что они воспроизводят все эффекты троглитазона и не имеют гепатотоксических свойств. S.H. Belli и соавт. отметили, что при применении розиглитазона уровень андрогенов в крови снижается на 20% [45]. В некоторых исследованиях доказано, что на фоне розиглитазона удается восстановить овуляцию у 77% женщин, резистентных к стимуляции кломифеном. Аналогичное влияние на продукцию андрогенов и овуляцию оказывает и пиоглитазон [46]. Так же, как и метформин, розиглитазон и пиоглитазон повышают чувствительность к инсулину и увеличивают потребление глюкозы тканями. Вместе с тем при их приеме полностью исключается риск развития гипогликемии, что делает их безопасными в применении не только у больных СД, но и у лиц с признаками метаболического синдрома и у женщин, страдающих СПКЯ.



## Литература

1. Markle M. Polycystic ovary syndrome: Implications for the advanced practice nurse in primary care / M. Markle // *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. – 2001. – Vol. 73. – № 4. – P. 160-166.
2. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population / R. Azziz, K.S. Woods, R. Reyna [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 89. – P. 2745-2749.
3. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in an unselected Caucasian women from Spain / M. Asuncion, R.M. Calvo, J.L. San Millan [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol. 85. – P. 2434-2438.
4. Heritability of dehydroepiandrosterone sulfate in women with polycystic ovary syndrome and their sisters / B.O. Yldiz, M.O. Goodarzi, X. Guo [et al.] // *Fertil Steril*. – 2006. – Vol. 86. – P. 1688-1693.
5. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome / N.I. Leibel, E.E. Baumann, M. Kocherginsky, R.L. Rosenfield // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2006. – Vol. 91. – P. 1275-1283.
6. Association between common variation in the aromatase gene promoter region and testosterone concentration in two young female populations / C.J. Petry, K.K. Ong, K.F. Michelmores [et al.] // *Steroid Biochem Mol Biol*. – 2006. – Vol. 98. – № 4-5. – P. 199-206.
7. Goolsby M.J. AACE hyperandrogenism guidelines / M.J. Goolsby // *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. – 2001. – Vol. 13. – № 11. – P. 492-496.
8. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women / K.F. Michelmores, A.H. Balen, D.B. Dunger, M.P. Vessey // *J Clin Endocrinol*. – 1999. – Vol. 51. – P. 779-784.
9. Goolsby M.J. AACE hyperandrogenism guidelines / M.J. Goolsby // *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. – Vol. 13. – № 11. – P. 492-498.
10. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome / V.L. Nelson, K.N. Qin, R.L. Rosenfield [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2001. – Vol. 86. – P. 5925-5933.
11. Differential activity of the cytochrome P450 17-hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells / J.K. Wickenheisser, P.G. Quinn, V.L. Nelson [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol. 85. – P. 2304-2311.
12. Tylor S.I., Dons R.F., Hernandez E., et al. Insulin resistance associated with androgen excess in woman with autoantibodies to the insulin receptor. *Ann Intern Med* 1982; 97: 851-855.
13. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991; 12: 3-13.
14. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study / S. Korhonen, M. Hippelainen, L. Niskanen [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2001. – Vol. 184. – P. 289-296.
15. Kauffman R.P., Castracane V.D. Assessing insulin sensitivity / R.P. Kauffman, V.D. Castracane // *Contemp Obstet Gynecol*. – 2003. – Vol. 48. – P. 30-48.
16. Insulin sensitization early after menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome / L. Ibanez, A. Ferrer, K. Ong [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2004. – Vol. 144. – P. 23-29.
17. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / T. Apridonidze, P.A. Essah, M.J. Iuorno, J.E. Nestler // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2005. – Vol. 90. – P. 1929-1935.
18. Barbieri R.L., Makris A., Ryan K.J. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40: 237-241.
19. Distribution and characterization of the insulin and IGF-1 receptors in normal human ovary / L. Poretsky, F. Grigorescu, M. Seibel [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1985. – Vol. 61. – P. 728-734.
20. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human theca cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system / J.E. Nestler, D.J. Jakubowicz, A.F. Vargas [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1998. – Vol. 83. – P. 2001-2005.
21. Insulin infusion amplifies 17 $\alpha$ -hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropic in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity / P. Moghetti, R. Castello, C. Negri [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1996. – Vol. 81. – P. 881-886.
22. Lewy V., Danadian K., Witchel S., Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovary syndrome / V. Lewy, K. Danadian, S. Witchel, S. Arslanian // *The Journal of Pediatrics*. – 2001. – Vol. 738. – № 1. – P. 38-44.
23. Sheehan M. Polycystic ovarian syndrome: Diagnosis and management / M. Sheehan // *Clinical Medicine & Research*. – 2004. – Vol. 2. – P. 13-27.
24. Livingstone C., Collison M. Sex steroids and insulin resistance / C. Livingstone, M. Collison // *Clin Sci*. – 2002. – Vol. 102. – P. 151-166.
25. Nestel P. Metabolic Syndrome: multiple candidate genes, multiple environmental factors – multiple syndromes? / P. Nestel // *International Journal of Clinical Practice*. – 2003. – Suppl. 134. – P. 3-9.
26. Yildirim B., Sabir N., Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 70: 1358-1364.
27. Holte J., Bergh T., Gennarelli G., Wide L. The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentration of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women. *J Clin Endocrinol* 1994; 41: 473-481.
28. Lergo RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 6007-613.
29. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents / M.E. Silfen, M.R. Denburg, A.M. Manibo [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol. 88. – P. 4682-4688.
30. Coviello A.D., Lergo R.S., Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance / A.D. Coviello, R.S. Lergo, A. Dunaif // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2006. – Vol. 91. – P. 492-497.
31. Subcutaneous and omental fat expression of adiponectin and leptin in women with polycystic ovary syndrome / E. Carmina, M.C. Chu, C. Moran [et al.] // *Fertil Steril*. – 2007. – Vol. 31. – P. 1575-1579.
32. Raised serum, adipocyte, and adipose tissue retinol-binding protein 4 in overweight women with polycystic ovary syndrome / B.K. Tan, J. Chen, H. Lehnert [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 92. – P. 2764-2772.
33. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome / M. Mikola, V. Hiilesmaa, M. Halttunen [et al.] // *Hum Reprod*. – 2001. – Vol. 16. – P. 226-229.
34. Prevalence of gestational diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients pregnant after ovulation induction with gonadotrophins / B. Vollenhoven, S. Clark, G. Kovacs [et al.] // *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. – 2000. – Vol. 40. – P. 54-58.
35. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus / J. Holte, G. Gennarelli, L. Wide [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1998. – Vol. 83. – P. 1143-1150.
36. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes / L. Anttila, K. Karjala, R.A. Penttila [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 1998. – Vol. 92. – P. 13-16.
37. Comparative studies on the regulation of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) and sex hormone-binding globulin by insulin and insulin-like growth factors in human hepatoma cells / T. Kalme, H. Koistinen, M. Loukovaara, [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2003. – Vol. 86. – P. 197-200.
38. Hopkins D.F., Williams G. Insulin receptors are widely distributed in human brain and bind human and porcine insulin with equal affinity / D.F. Hopkins, G. Williams // *Diabet Med*. – 1997. – Vol. 14. – P. 1044-1050.
39. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction / J.C. Bruning, D. Gautam, D.J. Burks [et al.] // *Science*. – 2000. – Vol. 289. – P. 2122-2125.
40. Frank S. Assessment and management of anovulatory infertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 639-651.
41. Barbieri R.I., Gargiulo A.R. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2004; 56: 63-79.
42. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Evans W.S., Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-1880.
43. Mitwally M.F., Witchel S.F., Casper R.E. Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Invest* 2002; 9: 163-167.
44. Nestler J.E., Stovall D., Akhter N., Iuorno M.J., Jakubowicz D.J. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 209-215.
45. Belli S.H., Graffigna M.N., Oneto A., Otero P., Schurman L., Levalle O.A. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 624-629.
46. Romualdi D., Guido M., Ciampelli M. et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo and hyperinsulinemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 1210-1218.





# Профилактика и ведение осложненных функциональных кист яичников

А.Н. Рыбалка, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии;  
Я.А. Егорова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

В последние годы наблюдается повышение частоты нарушений репродуктивной функции у женщин после проведения оперативного лечения кист яичников и осложнений таких кист. Это связано как с несвоевременными диагностикой и профилактикой, так и с не вовремя выполненным оперативным вмешательством [1, 4, 6]. Этой теме посвящено большое количество работ, однако не все вопросы, связанные с этими патологиями, решены. В первую очередь это касается отдаленных последствий оперативного лечения кист яичников и их осложнений – разрыва кисты и перекрута ножки кисты, а также восстановления репродуктивной функции у женщин. При этом приоритетным направлением в изучении этой патологии является разработка эффективных методов лечения, которые бы включали терапию основного заболевания и профилактику возможных осложнений и рецидивов [2, 3, 5].

Согласно данным литературы, в клинической практике чаще встречаются фолликулярные кисты (83%), кисты желтого тела (5%), эндометриозные кисты (10%). Опухолевидные поражения яичников обнаруживают у различных возрастных категорий женщин, однако чаще всего – в период активного функционирования яичников (во время полового созревания и в репродуктивном периоде). Причинами развития опухолевидных поражений яичников являются нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции процессов фолликулогенеза и овуляции. Также оказывают влияние ряд других факторов: социально-бытовые условия, экологическая обстановка, наличие инфекций, стресс.

Цель нашего исследования состояла в анализе клинических и анамнестических данных у женщин репродуктивного возраста при осложненных опухолевидных процессах яичников, а также в уточнении особенностей патогенеза осложненных опухолевидных образований яичников, терапии и профилактике этих кист.

## Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 305 женщин репродуктивного возраста (от 19 до 39 лет), которым в экстренном порядке были произведены резекция одного или двух яичников либо удаление одного яичника (в связи с осложнениями опухолевидных образований, в т.ч. с разрывом кисты, перекрутом ножки кисты).

Критериями включения в исследование являлись клинико-анамнестические данные, характер менструального цикла (МЦ), наличие воспалительных процессов, ультраструктура осложненных опухолевидных образований яичников и патогенез их образования.

Кисты желтого тела встречались чаще и в нашем исследовании были выявлены у 159 (52,1%) пациенток, фолликулярные кисты – у 89 (29,2%) женщин. Реже всего наблюдались эндометриозные кисты – у 57 (18,7%) лиц.

## Результаты исследования и их обсуждение

При изучении анамнеза исследуемых женщин с диагностированными опухолевидными образованиями яичников было установлено, что 264 (86,6%) из них проживают в городской местности, а 41 (13,4%) – в сельской, что косвенно может подтвердить роль экологического фактора в патогенезе возникновения функциональных образований яичников.

У 253 (82,9%) пациенток диагностирована эрозия шейки матки. У 274 (89,8%) женщин отмечен спаечный процесс органов малого таза, что свидетельствует о перенесенном ранее воспалительном процессе внутренних половых органов.

При изучении анамнеза выяснили, что практически каждая женщина перенесла детские инфекции и ОРВИ. Так, ОРВИ более четырех раз в год страдали почти 50% пациенток, что свидетельствует о сниженном иммунитете. Это дает возможность предположить наличие взаимосвязи между иммунодефицитным состоянием и возникновением кист яичников. Ветряную оспу перенесли 278 (91,2%), корь – 97 (31,8%), эпидемический паротит – 24 (7,9%), коклюш – восемь (2,6%), скарлатину – четыре (1,3%) пациентки.

Из соматических заболеваний в анамнезе наиболее часто имели место: хронические воспалительные процессы мочеполовой системы – у 235 (77,04%) больных, анемия – у 253 (82,9%), патология эндокринной системы – у 103 (33,70%), пороки развития – у 19 (6,2%).

При изучении сопутствующей соматической патологии при поступлении в стационар выявлено, что наиболее часто встречается патология эндокринной системы – у 253 (82,9%) исследуемых, в т.ч. эутиреоз у 15 (4,9%), гипертиреоз у 11 (3,6%), ожирение у 129 (42,3%), гипотиреоз у 98 (32,1%). Эти данные дают возможность



предположить эндокринную природу возникновения опухолевидных образований яичников.

Второе место по частоте встречаемости среди сопутствующей патологии занимает анемия – у 253 (82,9%) пациенток; на третьем месте патологии желудочно-кишечного тракта – у 60 (19,7%) лиц, в т.ч. гастродуодениты у 24 (7,9%), холециститы у 20 (6,6%), дискинезия желчевыводящих путей у 16 (5,2%). У пяти (1,6%) женщин обнаружены пороки сердца, в частности пролапс митрального клапана у трех (0,9%), дефект межпредсердной перегородки у двух (0,7%).

У 42 (13,8%) пациенток имели место специфические и у 214 (70,2%) – неспецифические воспалительные заболевания гениталий. У четырех (1,3%) больных лабораторно подтвержден диагноз сифилиса, у шести (1,9%) в анамнезе отмечались гонорея и трихомониаз, у 176 (57,7%) – бактериальный вагиноз. Кольпиты ранее перенесли 248 (81,3%) пациенток, сальпингоофориты – 45 (14,8%). Эти данные могут подтвердить роль инфекций, передающихся половым путем, как predisposing фактора в возникновении опухолевидных процессов и опухолей яичников.

Повторное оперативное лечение по поводу осложненных опухолевидных процессов яичников проводили у 47 (15,4%) женщин.

У 249 (81,6%) обследуемых с опухолевидными образованиями яичников менархе наступило в возрасте 12-13 лет. Большинство пациенток отмечали, что МЦ у них установился не сразу. В течение одного года МЦ нормализовался у 58 (19,01%) пациенток, в течение двух лет – у 109 (35,7%). У 114 (37,4%) больных после установления МЦ он был регулярным, у 191 (62,6%) – нерегулярным. Продолжительность МЦ и длительность менструального кровотечения не имеет особых отличий при различных видах опухолевидных образований, однако наиболее продолжительные менструальные кровотечения наблюдались при эндометриодных кистах. Чаще всего нарушения МЦ (от аменореи до метроррагии) обнаруживают при фолликулярных кистах.

Начали вести половую жизнь в возрасте до 20 лет 209 (68,5%), после 20 лет – 96 (31,5%) женщин.

При выяснении информации о предпочитаемых способах контрацепции выявлено, что только лишь 64 (20,9%) пациентки регулярно использовали оральные контрацептивы, 78 (25,6%) – пользовались барьерным методом контрацепции, 40 (13,1%) – не предохранялись в связи с бесплодием; 123 (40,3%) пациентки не предохранялись вообще либо использовали прерванный половой акт в качестве метода предохранения от незапланированной беременности.

При анализе гинекологического анамнеза исследуемых выявлено, что у 258 (84,6%) из них имелись аборты, у 184 (60,3%) – роды, у 40 (13,1%) – первичное или вторичное бесплодие.

Среди осложнений кист яичников разрыв кисты желтого тела наблюдался у 159 (52,1%) женщин, разрыв фолликулярных кист – у 84 (27,5%), разрывы эндометриодных кист – у 38 (12,5%). В состоянии геморрагического шока I-III степени поступило 39 (12,8%) па-

циенток. Перекрут ножки кисты диагностирован у 24 (7,9%) больных, поступивших в экстренном порядке с жалобами на острую боль внизу живота, появившуюся после физической нагрузки или после полового акта. У 82 (26,9%) женщин боль возникла остро; у 77 (25,2%) – отмечалась боль тянущего характера, интенсивность которой повышалась в течение суток, и лишь после этого женщины обращались за медицинской помощью.

У 105 (34,4%) пациенток опухолевидные процессы раньше (т.е. за 1-4 года до возникновения осложнений) были диагностированы на профилактических медосмотрах и подтверждены данными УЗИ. Соответствующее лечение было назначено 84 (27,5%) женщинам, из них 38 (12,5%) – принимали препараты неправильно в течение неполного курса, затем лечение прервали; 46 (15,08%) больных от предложенного лечения отказались сразу; 21 (6,9%) женщине лечение не назначали. В результате позже у них возникли описанные осложнения ранее диагностированных кист яичников.

Для диагностики опухолевидных процессов женщинам, поступившим в стационар с клиникой «острого живота» проводили вагинальное исследование и пункцию заднего свода влагалища с целью определения наличия свободной жидкости в брюшной полости. Четкой зависимости характера и интенсивности боли от размеров образований яичников не выявлено, хотя и отмечается, что при образованиях до 3 см в диаметре чаще наблюдалась тянущая боль и клинические проявления не выражены.

Во всех случаях основным методом лечения являлась операция. Ее объем зависел от размеров кисты и сохранности ткани яичника, а также от состояния второго яичника. Резекцию одного яичника произвели у 189 (62%) пациенток: у 114 (37,4%) – по поводу кисты желтого тела, у 60 (19,7%) – фолликулярной кисты, у 15 (4,9%) – эндометриодной кисты. Резекция обоих яичников выполнена у 92 (30,2%) больных: у 54 (17,7%) – с кистами желтого тела, у 25 (8,2%) – с фолликулярными кистами, у 13 (4,3%) – с эндометриодными кистами. Удаление одного яичника произведено 24 (7,9%) больным: двум (0,7%) – с эндометриодными кистами, 11 (3,6%) – с фолликулярными кистами, 11 (3,6%) – с кистами желтого тела. В ходе операции по поводу разрыва или перекрута ножки кисты у 230 (75,4%) пациенток была диагностирована кистозная дегенерация второго яичника. У 133 (46,6%) женщин разрыв кисты был диагностирован во время проведения операции по поводу эктопической беременности, у 26 (8,5%) – при проведении аппендэктомии. Количество резекций правого и левого яичников было примерно одинаковым, что дает возможность предположить несостоятельность гипотезы о повышении частоты опухолевидных образований правого яичника в связи с его анатомическим расположением.

Наибольшую группу – 248 (81,3%) пациенток – среди всех больных с опухолевидными образованиями яичников составили женщины репродуктивного



возраста, у которых были диагностированы кисты желтого тела и фолликулярные кисты яичников. Этой группе лиц мы уделили наибольшее внимание, так как кроме высокой частоты встречаемости таких образований, эти больные чаще всего нуждаются в оперативном лечении (резекции одного, обоих яичников или удалении одного яичника). Также кисты желтого тела и фолликулярные кисты играют значительную роль в этиологии и патогенезе эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста.

После хирургического лечения пациентки находились под диспансерным наблюдением в течение одного года с обязательным проведением циклической гормонотерапии препаратом линдинет 20 для нормализации гормонального статуса с целью профилактики рецидивов заболевания. Им проводили комплексную консервативную терапию: противовоспалительную, антигомотоксическую (галиум-хель, лимфомизот, энгистол), витаминотерапию (аевит), препараты растительного происхождения (ременс), биологически активные добавки (индиол).

Из 257 (84,3%) женщин, принимавших назначенную нами терапию в течение 4-6 мес, у 185 (60,7%) улучшилось общее состояние и нормализовался МЦ, у 115 (37,7%) — нивелировались проявления предменструального синдрома.

У 25 (8,2%) из 40 пациенток с бесплодием в анамнезе наступила беременность: у 12 (3,9%) — через 4 мес указанной терапии, у четырех (1,3%) — через 5 мес, у девяти (2,9%) — через 6 мес. Беременность у всех у них завершилась срочными родами.

У девяти (1,3%) женщин, получавших лечение, через 2 мес при проведении контрольного УЗИ было обнаружено кистозное опухолевидное образование яичника. Повторное оперативное лечение проведено шести (1,97%) больным.

У 48 (15,7%) женщин, не проходивших курс терапии в послеоперационном периоде, отмечалось нарушение общего состояния, сохранялись нарушения МЦ по типу метроррагии и предменструальный синдром. Повторное оперативное лечение в связи с вновь возникшими осложнениями опухолевидных процессов яичников проведено 42 пациенткам из этой группы. У 6 из 48 женщин, не проходивших терапию, при контрольном УЗИ через 2 мес не выявлено рецидива опухолевидных образований яичников.

Таким образом, на основании вышеизложенных данных можно заключить, что отсутствие терапии в послеоперационном периоде может обусловить рецидивы заболевания и привести к повторному оперативному лечению по поводу таких осложнений, как разрыв кисты или перекрут ножки кисты. Также у пациенток, не получавших лечение в послеоперационном периоде, сохраняются нарушения в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, ведущие к менструальной и репродуктивной дисфункции.

## Выводы

1. В возникновении опухолевидных образований яичников существенную роль играет целый ряд факторов: нарушение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции процессов фолликулогенеза и овуляции вследствие стресса, инфекции, неблагоприятных социально-бытовых и экологических условий жизни. Все это приводит к нарушению овуляции и выражается в виде различных нарушений МЦ.

2. Менструальная дисфункция является одним из основных, а иногда и единственным признаком наличия опухолевидного процесса яичников. При таких нарушениях у женщин репродуктивного возраста необходимо в обязательном порядке проводить УЗИ органов малого таза с целью раннего выявления опухолевидных процессов яичников.

3. Низкая выявляемость опухолевидных образований яичников на профилактических медицинских осмотрах свидетельствует об отсутствии четкой схемы диагностики этой патологии у женщин репродуктивного возраста, неадекватном лечении и профилактике осложнений; повышает показатель оперативных вмешательств по поводу рецидивов заболевания и в целом отрицательно влияет на репродуктивное здоровье женщин.

4. Применение разработанного метода профилактики и ранней диагностики, диспансерного наблюдения и лечения функциональных кист яичников приводит к излечению большинства пациенток, предупреждает возникновение осложнений (разрыв кисты, перекрут ножки кисты), а также значительно улучшает репродуктивное здоровье женщин, обеспечивая им нормальное качество жизни.

## Литература

1. Вовк І.Б., Кондратюк В.К. Сучасні принципи діагностики та лікування жінок репродуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників // Репродуктивне здоров'я жінки. — 2006. — № 2 (27). — С. 88-93.

2. Демидов В.Н., Рус А.И., Адамян Л.В. Кисты придатков матки и доброкачественные опухоли яичников / Практическое пособие. Вып. 2. Эхография органов малого таза у женщин. — М. — 2006. — С. 5-27.

3. Кулаков В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. — М.: Триада Х, 2005. — 21 с.

4. Рыбалка А.Н., Заболотнов В.А. Онкологическая гинекология. — Симферополь, 2006. — 616 с.

5. Рыбалка А.Н., Егорова Я.А. Морфологическое обоснование патогенеза и терапии фолликулярных кист яичников // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 7(35). — С. 44-47.

6. Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. — М.: Триада Х, 2001. — 268 с.



# Применение препаратов магния в амбулаторной гинекологии

М.В. Майоров, С.И. Жученко, заведующий женской консультацией Харьковской городской поликлиники № 5

**К**ак известно, магний — один из важнейших биогенных элементов, содержащийся в тканях животных и растений. Он участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот, в угнетении нейро-мышечной передачи. Являясь физиологическим природным антагонистом кальция, участвует в сопряжении процессов возбуждения и сокращения мышечных клеток. Можно сказать, что магний является элементом, контролирующим энергетику всего организма, поскольку необходим всем без исключения его системам; он «запускает работу» множества ферментов, участвующих в энергетическом, белковом, углеводном и жировом обмене.

Среди всех катионов по содержанию в клетке магний занимает второе место после калия, что составляет 0,027% от массы тела и соответствует примерно 21-28 г у взрослого человека. Его абсорбция в основном происходит в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. В среднем с продуктами питания усваивается до 35-50% магния. Почки являются основным регулятором поддержания его постоянного уровня в организме (с мочой выводится 30% магния, поступившего с пищей). До 53% данного макроэлемента концентрируется в костной ткани, дентине и эмали зубов и около 20% — в тканях органов с высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень, плацента).

Огромное значение магния заключается в том, что он является естественным антистрессовым фактором, тормозит развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе и снижает чувствительность организма к внешним воздействиям, облегчая симптомы беспокойства и раздражительности. Также магний предотвращает образование кальций-оксалатных камней, что является наиболее распространенной причиной возникновения мочекаменной болезни.

При всей своей значимости магний — самый уязвимый макроэлемент в нашем организме, уровень его содержания очень легко нарушается. Суточная потребность взрослого человека в магнии составляет 300-350 мг, но поскольку данный макроэлемент в организме самостоятельно не вырабатывается, то вся эта доза должна поступать с пищей. К сожалению, за последние 100 лет население стало получать магния гораздо меньше. Чаще всего это происходит из-за

неправильного питания: в современном рационе присутствует крайне мало продуктов с максимальным содержанием магния, а также свежих фруктов и овощей. Ситуацию усугубляет система питания fast food, в основу которой положены использование рафинированной пищи, избыток сахара и соли, а также продукты, способствующие выведению магния из организма (например ортофосфорная кислота, содержащаяся в кока-коле и других подобных напитках, различные консерванты и др.).

Дефицит магния может быть обусловлен следующими факторами:

- недостаточное потребление с пищей (плохое питание, низкокалорийная диета, употребление алкоголя, хроническая или длительная диарея);
- повышенная потребность в данном макроэлементе (периоды роста, беременность, кормление грудью);
- интенсивные физические нагрузки;
- стресс и повышенные психические нагрузки;
- период реабилитации после тяжелых заболеваний и травм;
- прием некоторых препаратов: диуретиков, сердечных гликозидов, антибиотиков (особенно аминогликозидов), кортикостероидов, оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, противовоспалительных средств и др.;
- низкая солнечная инсоляция (зимний период времени, работа в темных помещениях).

Установлено, что 80-90% населения страдает от дефицита магния. Первыми симптомами обычно являются повышенная утомляемость, раздражительность, хроническая усталость, склонность к депрессии. Также к проявлениям недостаточности данного макро-элемента относятся: ухудшение памяти, нарушение засыпания или бессонница, ночные судороги, подергивания век, иногда онемение участков тела, фибромиалгии, мигрень, головокружение, запоры, сердцебиение, перебои в области сердца, чувство нехватки воздуха, «ком» в горле, предменструальный синдром и другие симптомы/симптомокомплексы. При дефиците магния нередко возникает своеобразный порочный круг: недостаточное его количество приводит к развитию стресса, который в свою очередь снижает содержание данного макроэлемента.



Суточная норма магния составляет примерно 300 мг для женщин и 400 мг для мужчин. Для восполнения его дефицита необходимо ежедневно выпивать 3-4 л молока или съесть 1,5-2 кг мяса, что явно нереально. При частом употреблении слабительных препаратов, алкоголя, при интенсивных психических и физических нагрузках потребность в магнии увеличивается.

Впервые данный макроэлемент в качестве лечебного средства был применен французским акушером М. Бертраном (1906) для снятия судорог при эклампсии. Основными показаниями к его назначению у женщин были невынашивание беременности и эклампсия.

С развитием клинической нутрициологии был отмечен хронический магниевый дефицит, часто встречаемый у пациенток, особенно у беременных. Не следует смешивать две проблемы – применение магния в качестве токолитика (сульфат магния или хлорид магния в виде растворов для внутримышечного введения и внутривенных инфузий) и использование магния для нутрициальной поддержки при рациональном питании. Рациональное, сбалансированное питание способствует вынашиванию здорового плода и рождению здорового ребенка (Громова О.А. и соавт., 2008).

Женщины более всего страдают от недостатка магния в организме. По результатам проведенного в Германии исследования (Schimatschek H.F., 2001), в которое вошли 16 000 человек, распространенность гипомagneзиемии в популяции составляет 14,5%, суб-оптимальный уровень магния выявлен у 33,7% пациенток. Согласно недавно опубликованным данным, 30% россиян получают в день менее 70% от суточной потребности железа и магния. Жители Японии и Новой Зеландии, широко употребляющие в пищу рыбу, морепродукты и водоросли, максимально обеспечены магнием. Однако в любой стране существует популяция женщин с длительным и глубоким дефицитом данного макроэлемента. Это пациентки, испытывающие состояние хронического количественного и качественного голода, живущие в состоянии повышенной нервной, физической и эмоциональной напряженности, страдающие депрессией, алкоголизмом, инфекционными заболеваниями, бронхиальной астмой, остеопорозом, диабетом. Определенное значение имеет использование лекарственных препаратов: диуретиков (гидрохлортиазида, фуросемида), антибиотиков класса аминогликозидов, эстрогенов и др.

По мнению О.А. Громовой и соавт. (2008), ятрогении играют особую роль в дефиците магния. Беременность, наступившая непосредственно после отмены эстрогенсодержащих контрацептивов, чаще заканчивается рождением ребенка с недоразвитием нервной трубки. В результате регулярного приема оральных контрацептивов или препаратов заместительной гормональной терапии с эстрогенами возникает относительный дефицит пиридоксина и ионов магния. Результаты 12 двойных плацебо-

контролируемых исследований свидетельствуют, что применение оральных контрацептивов, содержащих высокие дозы эстрогенов, приводит к резкому снижению концентраций витамина В<sub>6</sub> в течение 1-3 мес их применения. Вместе с тем 25 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований подтвердили эффективность использования высоких доз витамина В<sub>6</sub> (до 100 мг/сут) для лечения предменструального синдрома, сочетающегося с депрессией, мигренозной головной болью, гиперчувствительностью и нагрубанием молочных желез. Простагландин Е<sub>1</sub>, β-адреноблокаторы замедляют поступление магния в клетку, а инсулин, кофеин, теобромин, эуфиллин, эфедрин приводят к его потере за счет выхода внутриклеточного магния во внеклеточную среду.

Магнийсодержащие ферменты и его свободные ионы, кроме поддержания разнообразных энергетических и пластических процессов, обеспечивают фазу покоя при проведении нейромышечных импульсов, участвуют в регулировании осмотического баланса, синтеза ряда нейропептидов головного мозга, в частности синтеза и деградации катехоламинов и ацетилхолина, являющихся важнейшими медиаторами физиологической реакции на стресс. При достаточном поступлении магния в клетки отрицательные эффекты влияния катехоламинов удается снизить, в результате чего повышается резистентность к стрессу.

Более всего от магния зависят ткани, клетки которых имеют максимальную плотность митохондрий, – плацента, матка, мозг, миокард и несколько меньше мышечная ткань. В мозге данный макроэлемент имеет более высокую концентрацию в сером веществе фронтальной коры. Оптимальный уровень магниеирии является необходимым для нормального функционирования эпифиза и супрахиазматических ядер, играющих роль биологических часов. При этом предполагается наличие центральных механизмов регуляции магниевого гомеостаза.

Дисфункция биологических часов, вызванная депривацией сна из-за работы в ночную смену, ночного образа жизни, частых авиаперелетов и пересечения часовых поясов, приводит к снижению уровня магния и создает предпосылки для возникновения различных хронопатологических заболеваний (фибромиалгии, синдрома хронической усталости, диссомнии, бронхиальной астмы). В обзоре M.S. Seelig и соавт. (1994) анализируются опубликованные факты о повышенной потребности организма в магнии при активации симпатической нервной системы, липолиза и при избыточном расходе АТФ.

Стрессу способствуют физические (высокая температура, простуда, случайная или операционная травма, ожог) и эмоциональные (боль, возбуждение, волнение, депрессия) факторы, которые повышают потребность организма в магнии. Дефицит данного элемента может усиливаться даже при внешне благоприятном рационе питания, например при избыточном потреблении жира и кальция. Стресс,



независимо от этиологии, вызывает снижение внутриклеточной концентрации магния и повышение его уровня в крови, что подтверждено различными исследованиями. Регуляция магниевого гомеостаза на клеточном и организменном уровнях осуществляется с помощью белков подсемейства transient receptor potential (TRP) – TRPM6 и TRPM7. Оба этих белка являются бифункциональными. С одной стороны, это ионный канал для двухвалентных катионов, с другой – они обладают киназной активностью. TRPM6 ответствен за магниевый гомеостаз на организменном, а TRPM7 – на клеточном уровнях. TRPM6 экспрессируется преимущественно в почках, кишечнике, легких, а TRPM7 – во всех органах и тканях. Пониженное содержание магния в пище приводит к повышению экспрессии гена TRPM6 в почках, что вызывает усиление его реабсорбции в восходящем колоне петли Генле. Магний оказывает значительное влияние и на состояние соединительной ткани. У беременных женщин, а также у плодов, детей, подростков в процессе интенсивного роста при недостатке данного макроэлемента нарушаются процессы формирования соединительной ткани. Это может привести к возникновению пороков развития митрального клапана сердца, суставов, разнообразных стигм развития соединительной ткани (проявления гипермобильного синдрома).

У молодых женщин с достаточным потреблением магния риск развития метаболического синдрома относительно невысок. В эксперименте дефицит магния через несколько дней вызывает клинически выраженный воспалительный ответ, характеризующийся лейкоцитозом, активацией макрофагов, выделением воспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления и чрезмерным производством свободных радикалов. Воспаление вызывает проатерогенные изменения в метаболизме липопротеинов, в эндотелиальной функции и тромбообразовании. Таким образом, дефицит магния ухудшает процессы метаболизма, создавая условия для формирования клинически выраженного метаболического синдрома.

При обсуждении вопросов о роли магния при беременности наиболее важными являются клинические проявления его дефицита в организме (преэклампсия и эклампсия, невынашивание беременности, преждевременные роды, нарушение толерантности к глюкозе, гестационный диабет, метаболический синдром с избыточной прибавкой массы тела во время беременности).

Менее изучено применение препаратов магния в гинекологии. Вместе с тем их использование при ряде гинекологических заболеваний, в частности в амбулаторной практике, является весьма аргументированным, целесообразным и эффективным.

В клинической практике дефицит магния чаще всего становится очевидным при следующих состояниях:

- предменструальный синдром;
- альгодисменорея;
- патологический климакс;

- гормональная контрацепция и заместительная гормональная терапия;
- различные нарушения овариально-менструального цикла;
- хронические воспалительные заболевания гениталий;
- миома матки;
- эндометриоз и др.

Препаратами выбора для лечения хронического дефицита магния являются лекарственные формы для приема внутрь. Органические соли данного макроэлемента не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными, реже дают побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта. Лечение будет более эффективным, если вводить одновременно магний с так называемыми «магнезиофиксаторами»: витаминами группы В (В<sub>6</sub> или В<sub>1</sub>), глицином, оротовой кислотой и особенно инсулином (строго по необходимости). Витамин В<sub>1</sub> в физиологических дозах (1-1,5 мг/сут) улучшает метаболизм магния, а магний входит в состав тиаминзависимых ферментов.

Магнезиофиксатор пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) весьма эффективен для усиления действия органической соли – повышает биодоступность, так как магний образует комплексы с витамином, которые всасываются лучше, чем сам магний. Витамин В<sub>6</sub> также способствует проникновению и сохранению магния внутри клеток. Кроме того, дефицит витамина В<sub>6</sub> и магния часто сочетаются друг с другом – дефицит пиридоксина сопровождается клиническими симптомами, которые часто наблюдаются при недостаточности магния. Немаловажным является и то, что в отличие, например, от оротовой кислоты, витамин В<sub>6</sub> транспортирует не один атом магния, а образует биokoординационную связь сразу с четырьмя атомами магния, что повышает его биодоступность. В комплексе с магнием пиридоксин значительно лучше проникает через липидный слой мембраны любых клеток. Так как витамин В<sub>6</sub> быстро абсорбируется из пищеварительного тракта, он подвергается биотрансформации в печени, окисляется до пиридоксала или превращается в пиридоксамин, после чего выводится с мочой. Магний же активизирует процесс биотрансформации пиридоксина до его активного метаболита пиридоксаль-5-фосфата.

Существует несколько хорошо всасывающихся в кишечнике галеновых форм, выпускаемых в виде различных препаратов: магния цитрат, магния глюконат, магния оротат, магния тиосульфат, магния лактат и магния пидолат. Максимальный лечебный эффект коррекции дефицита магния достигается при использовании потенцированных органических форм данного макроэлемента.

Одним из таких комбинированных препаратов, содержащий магний и витамин В<sub>6</sub>, является препарат Магвит В<sub>6</sub>. Он выпускается в виде кишечнорастворимых таблеток. Каждая таблетка Магвита В<sub>6</sub> содержит 470 мг магния лактата дигидрата (эквивалентного 48 мг магния) и 5 мг пиридоксина.

# Магвіт В<sub>6</sub>

Профілактика дефіциту магнію, що призводить до:

- ✓ Хронічної втоми
- ✓ Дратівливості
- ✓ Порушення сну
- ✓ Болю у м'язах



**Гармонія в собі – гармонія в житті!**



#### Коротка інформація про препарат Магвіт В<sub>6</sub>

**Показання до застосування.** Профілактика ускладнень, пов'язаних з дефіцитом магнію та/або вітаміну В<sub>6</sub>. Магвіт В<sub>6</sub> також застосовується з профілактичною

метою за наявності наступних станів: хронічна фізична та розумова втома, дратівливість, підвищений ризик стресу, депресія, розлади сну, міалгії, для профілактики атеросклерозу та інфаркту міокарда. Магвіт В<sub>6</sub> також застосовують при гіпомігнемії внаслідок тривалого паління та зловживання алкоголем, тривалого застосування проносних, контрацептивних засобів, деяких діуретиків або осмотичного діурезу у хворих на діабет з постійною гіперглікемією. Магвіт В<sub>6</sub> рекомендується застосовувати у комплексному лікуванні серцево-судинних захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність, аритмії серця, у хворих, які одужують після перелому кісток та у комплексному лікуванні остеопорозу.

**Спосіб застосування та дози.** Профілактика: дорослі та діти віком від 12 років – 2 таблетки раз на день або 1-2 таблетки 2 рази на добу. Лікування: лише за призначенням лікаря.

**Побічні реакції.** У разі додержання дозових рекомендацій повідомлень про побічні дії не було. Дуже рідко можуть спостерігатися розлади з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання та рідкі випорожнення, алергічні реакції – висипи на шкірі.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Тяжка ниркова недостатність, гіпермагнемія, гіпервітаміноз вітаміну В<sub>6</sub>, атріовентрикулярна блокада, міастенія гравіс, хвороба Паркінсона, яка лікується леводопой без супутнього застосування периферичних інгібіторів декарбоксілази леводопи, тяжка артеріальна гіпотензія, порушення всмоктуваності, діарея.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Питання про застосування препарату під час вагітності та годування груддю вирішується індивідуально щодо кожного пацієнта лише лікарем.

З повною інформацією про препарат ви можете ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

Додаткову інформацію про препарат можна отримати в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»: 03038, м. Київ, вул. Лінійна, 17; тел.: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-86. Р.П. № UA/8643/01/01 від 15.07.08

MGVT/01/UA/13.12.2010/4264



Как известно, всасывание магния осуществляется в тонком кишечнике. Поэтому важнейшим фактором, обеспечивающим эффективность применения магнийсодержащих препаратов, является целевой транспорт ионов магния непосредственно к месту абсорбции, что гарантирует максимальную защиту активного ингредиента в пищеварительном тракте и оптимальное использование принятой дозы. Наличие кишечнорастворимой формы позволяет эффективно обеспечить транспорт и выделение активных ингредиентов препарата Магвит В<sub>6</sub> непосредственно в тонком кишечнике (Бурчинский С.Г., 2004).

Одновременное применение магния и пиридоксина повышает скорость абсорбции магния в кишечнике, улучшает его трансмембранное проникновение в клетки вследствие образования хелатного комплекса «витамин В<sub>6</sub> – магний – аминокислота», повышает концентрацию данного макроэлемента в плазме крови и эритроцитах, а также снижает его экскрецию с мочой.

Магвит В<sub>6</sub> применяют по 1-2 табл 2 раза в день во время или после еды, запивая стаканом воды.

С осторожностью следует назначать данный препарат при умеренных нарушениях функции почек из-за риска развития гипермагниемии. При применении его у больных сахарным диабетом следует иметь в виду, что таблетки содержат сахарозу.

При совместном использовании тетрациклина и Магвита В<sub>6</sub> следует соблюдать трехчасовой интервал между приемами этих препаратов. Магний выделяется с грудным молоком, поэтому препарат не следует назначать в период лактации.

В течение последних лет нами достаточно широко и весьма успешно применялся Магвит В<sub>6</sub> как у беременных, так и при различных гинекологических заболеваниях, практически без клинически значимых побочных реакций.

Следует отметить, что применение Магвита В<sub>6</sub> не может заменить соответствующую патогенетическую и этиотропную терапию, но, как показывает практический опыт, значительно повышает эффективность комплексного лечения многих гинекологических заболеваний.

#### Литература

1. Бурчинский С.Г. Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции / С.Г. Бурчинский // Здоровье Украины. – 2004. – № 103.
2. Громова О.А. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды /

Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6, № 8.

3. Кошелева Н.Г. Обмен магния при применении его препаратов для лечения легких форм гестоза и других осложнений беременности / Н.Г. Кошелева // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 48-51.

4. Майоров М.В. Dach-syndrom, pmdd, ПМС (предменструальный синдром): проблемы патогенеза, особенности терапии / М.В. Майоров // Провизор. – 2007. – № 21. – С. 33-36.

5. Майоров М.В. Предменструальный синдром: загадки патогенеза, проблемы терапии / М.В. Майоров // Провизор. – 2001. – № 13. – С. 38-39.

6. Мартынов А.И. Роль магния в патогенезе и лечении артериальной гипертонии / Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. // Терапевтический архив. – 1999. – № 12. – С. 67-69.

7. Межевитинова Е.А. Роль магния в развитии предменструального синдрома / Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Назарова Н.М. // Гинекология. – 2003. – № 2. – С. 23-33.

8. Чекман И.С. Магний в медицине / Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. – Кишинев, 1992. – 101 с.

9. Шилов А.М. Метаболический синдром и «дефицит магния»: особенности течения и лечения / Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Сеницына Е.Н. и др. // Врач. – 2008.

10. Altura V.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief review / V.M. Altura // Magnesium & Trace Elements. – 1991. – V. 10. – P. 167-171.

11. Dipalma J.R. Magnesium replacement therapy / J.R. Dipalma // Amer. Pharm. Pract. – 1990. – V. 11. – P. 173-176.

12. Ebel H. Magnesium metabolism: a review / Ebel H., Gunther T. // J. Clin. Chem. & Clin. Biochem. – 1998. – V. 18. – P. 257-270.

13. Kovacs L. Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft / Kovacs L., Molnar B.C. // Geburtsh. Frauenhetir. – 1998. – N. 48. – P. 595-600.

14. Saris N.E.L. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects / Saris N.E.L., Mervaala E., Karppanen H. et al. // Clin. Chim. Acta. – 2000. – V. 249. – P. 1-26.

15. Spatling L. Magnesium in pregnant women and the newborn / Spatling L., Disch G., Classen H.D. // Magnesium Res. – 1989. – V. 2. – P. 271-280.

Статья подготовлена при поддержке компании «ГлаксоСмитКляйн».  
MGVT/10/UA/18.01.2011/4488

□





# Імунозалежні ускладнення вагітності у жінок із ревматичними захворюваннями



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

## Імунна система та вагітність

Плід відносно матері є напівалогенним трансплантатом, який успадковує половину батьківського набору антигенів. Існує чимало адаптаційних механізмів, що забезпечують виживання плода у фізіологічних умовах.

До них належать:

- імунологічно привілейована матка, в ній імунні реакції є значно слабшими;
- відокремлення плодово-маткового кровообігу з обмеженням (у фізіологічних межах) транспортом клітин в обох напрямках;
- специфічна будова трофобласта з неklasичними антигенами гістосумісності (зі слабо вираженою здатністю до презентації антигену) та чинниками, що викликають стійкість трофобласта до дії цитотоксичних антитіл і комплексів антиген-антитіло разом із комплементом;
- особлива імунна відповідь матері, яка приводить до синтезу захисних по відношенню до плода факторів;
- нагромадження до- і післяімплантаційних регуляторних (супресорних) Т-лімфоцитів в ендометрії/децидуальній оболонці матки;
- після імплантації зародка заселення децидуальної оболонки матки великими гранулярними лімфоцитами, які мають рецептори до Fc-фрагментів імуноглобулінів (FcγR) та CD56 (характерні для натуральних кілерів [НК-клітин]). Вони синтезують багато супресорних факторів (родина трансформуючого фактора росту [TGF-β]), які гальмують виникнення цитотоксичних Т-лімфоцитів (Tc) і активацію НК-клітин; блокують ушкоджуючий вплив вільних кисневих радикалів, що продукують макрофаги, та гальмують цитотоксичну дію туморнекротичного фактора α (TNF-α) [3, 28, 30].

У процесі імплантації велику роль відіграють два імунні фактори. Це фактор, інгібуючий лейкомію (LIF), та муцин (MUC1). LIF є цитокином, що належить до родини інтерлейкіну (IL)-6. Під час імплантації в ендометрії та на бластоцисті присутній LIF або рецептор до нього. Експресія LIF регулюється в ендометрії під час менструального циклу з піком на 19-25-й день, тобто в період можливої імплантації. Знижена

продукція LIF корелює з порушеннями імплантації чи звичними викиднями. MUC1 у жінки вкриває ендометрій. Він має властивості імуномодулятора, бере участь у запобіганні бактерійним інфекціям та охороняє від дії протеолітичних ензимів.

Загальновідомим постулатом є те, що вагітність характеризується місцевою імуносупресією та в той же час активованим імунним статусом матері. Імунологічний парадокс полягає в тому, що в період вагітності розвивається не стільки супресія, скільки збудження імунної відповіді матері, і ця реакція є необхідною для правильної імплантації зародка в стінці матки та для його подальшого розвитку [28].

Механізми супресії при вагітності є численними, вони залежать від материнських, плодових і плацентарних факторів. У нормі плід продукує цитокини, інгібуючі продукцію прозапальних цитокінів, що відповідають за перетворення Т-хелперів 1-го порядку (Th1) у Th2. На зміні імунного балансу можуть також впливати цитокини (в т.ч. TGF-β), гормони (кортикостероїди, естрогени, прогестерон, простагландини) та асоційовані з вагітністю білки (наприклад кальцитріол), які продукуються плодом/плацентою чи матір'ю. Кальцитріол – це гормональна форма вітаміну D, що інгібує Th, продукцію цитокінів та проліферацію лімфоцитів [13].

На початку вагітності відбувається пригнічення синтезу прозапальних цитокінів та хемокинів, в кінці гестаційного періоду – активізація [1].

Вагітність супроводжується посиленням дії естрогенів та прогестерону на тимус та Т-лімфоцити. Під час вагітності пришвидшується інволюція тимусу, а його розмір повертається до нормального в перший місяць після пологів. Протягом вагітності відбуваються активація гуморальної імунної відповіді (перехід на тип Th2) та пригнічення клітинної імунної відповіді (тип Th1) [58].

Однією з найпопулярніших в імунології репродукції є теорія Т. Wegmann (1993) щодо зсуву диференціювання Th в бік Th2 при фізіологічному перебігу вагітності. Вважалося, що переважний розвиток імунної відповіді за гуморальним типом менш небезпечний для плода, в той час як Th1-тип імунної відповіді зумовлює потенційно ворожий для плода клітинно-опосередкований



імунітет. На сьогоднішній день дані щодо вмісту Th1 та Th2 свідчать про те, що не можна однозначно трактувати зміну співвідношення Th. На ранніх строках неускладненої вагітності в крові та плаценті виявлено підвищення внутрішньоклітинного синтезу цитокінів як Th1 (CD4 + IL-2+, CD4 +  $\gamma$ -інтерферон+ [IFN- $\gamma$ ]), так і Th2 (CD4 + IL-4+, CD4 + IL-6+) при відносному переважанні імунної відповіді за типом Th2 [1].

Розвиток акушерської патології в III триместрі вагітності супроводжується зміною вмісту різних популяцій Th в периферичній крові жінок. Так, при гестозі рівень периферичних CD4 + IL-4+ Th2 значно вищий, ніж у групі жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Співвідношення Th1/Th2 в периферичній крові при гестозі є достовірно меншим, ніж при фізіологічній вагітності. Це підтверджує тезу про переважання імунної відповіді гуморального типу, що може зумовлювати прояв аутоімунних реакцій за даної акушерської патології [1].

### Аутоімунізація. Аутоімунні хвороби сполучної тканини

Аутоімунізація – це стан перманентного перебування в крові аутоантитіл та автореактивних лімфоцитів, скерованих проти власних антигенів господаря, що спричиняється вродженими або набутими дефектами імунної відповіді.

Аутоімунна патологія сполучної тканини дуже поширена і характеризується постійно прогресуючим перебігом. Це імунозалежні запальні захворювання, в основі яких лежить локальне та системне пошкодження сполучної тканини різних органів і систем. Найчастіше ці недуги називають ревматичними. В основі аутоімунного запалення при ревматичних захворюваннях лежить низка імунних процесів, що регулюються цитокінами. У їхньому патогенезі переважає активація Th1, які синтезують IL-2, IL-8, IL-17 та IFN- $\gamma$ . Патогенетичне значення має гіперпродукція прозапальних цитокінів моноцитарно-макрофагального походження – TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, яка переважає над синтезом протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ , антагоніста IL-1), що синтезуються Th2. Під впливом цитокінів, які продукуються активованими Th, проліферують та диференціюються В-лімфоцити, що посилено та некеровано синтезують аутоантитіла. Основним домінуючим механізмом розвитку аутоімунних захворювань є антитілозалежний механізм [2].

Аутоантитіла, особливо антинуклеарні, відносяться до лабораторних діагностичних критеріїв таких аутоімунних захворювань, як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, системна склеродермія [15, 60].

**Ревматоїдний артрит (РА)** – системне запальне захворювання сполучної тканини, що зустрічається в популяції з частотою 0,5-1%. Його параметри включають: клінічні ознаки артриту; продукцію аутоантитіл, у першу чергу, антитіл проти цитрулінованих пептидів (аССР) та Fc $\gamma$  фрагмента імуноглобуліну G (Ig G) – ревматоїдного фактора (RF) [6]. Артрит ревматоїдного генезу характеризується персистуючим запаленням синовіальної рідини, що містить синовіоцити, лейкоцити, макрофаги, активовані Т- і В-лімфоцити, ден-

дритні клітини та нейтрофіли. Роль Т-лімфоцитів у патогенезі РА є ключовою. Крім того, в даному патологічному процесі беруть участь синовіальні макрофаги, фібробласти та інші лімфоцити, апоптоз яких має вирішальне значення [36]. Останнім часом з'явилися дані стосовно того, що розвиток запалення при РА зумовлений неповноцінним апоптозом [49]. Оскільки основою аутоімунних захворювань є втрата толерантності до власних антигенів, внаслідок чого відбувається синтез аутоантитіл, апоптоз – це джерело власних антигенів. Патологічний процесінг апоптичних клітин може сприяти продукції аутоантитіл. Дефекти у функції Т-лімфоцитів можуть призвести до виживання потенційно автореактивних прозапальних клітин. У результаті втрати здатності імунної системи елімінувати активовані клітини пролонгується ефекторна функція Т-лімфоцитів – за сприяння їх ліганда CD40 виживають аутоантитіло-продукуючі В-лімфоцити та виділяються прозапальні цитокіни з макрофагів [16].

**Системний червоний вовчак (СЧВ)** – комплексне аутоімунне захворювання, що характеризується продукцією антинуклеарних аутоантитіл та залученням до клінічного процесу низки органів і систем з яскравими клінічними маніфестаціями (нефрит, неврологічні порушення, тромбози, артрити тощо). Здебільшого СЧВ вражає опорно-рухову систему, переважно у жінок. Характерною рисою цього захворювання є продукція патогенних аутоантитіл, специфічних до таких нуклеарних антигенів, як рибонуклеопротеїни та хроматин. Аутоантитіла відкладаються в органах-мішенях (нирках, серці та мозку) і можуть викликати запалення, що спричиняє пошкодження тканини. Тригер СЧВ – комплекс генетичних, екзогенних та гендерних факторів. Переважно захворювання розпочинається у жінок у репродуктивному віці [26]. У хворих продукується широкий спектр органонеспецифічних аутоантитіл [35].

Активовані *in vivo* Т-лімфоцити у пацієнток із СЧВ певним чином впливають на автореактивні В-лімфоцити. Дисфункція Т-лімфоцитів пов'язана з патологічною експресією сигнальних молекул, дефектами шляхів передачі сигналів та перманентними мітохондріальними порушеннями. Внаслідок цього знижується апоптоз Т-лімфоцитів у хворих на СЧВ та посилюється їх некроз. Лізати некротичних Т-клітин активують дендрити, що викликає підвищену продукцію  $\alpha$ -IFN, розвиток запалення та продукцію антинуклеарних антитіл [41]. Диференціювання В-лімфоцитів є частиною процесу підтримки толерантності до власних антигенів. Якщо В-лімфоцити не підлягають негативній селекції, вони можуть перетворитися у потенційно патогенні зрілі В-лімфоцити. У хворих на СЧВ зрілі В-лімфоцити є гіперреактивними і можуть стимулювати аутоімунізацію, виділяючи цитокіни та взаємодіючи з автореактивними Т-лімфоцитами чи патогенами, які перехресно реагують на аутоантигени [27]. У порівнянні з В-лімфоцитами здорових осіб вони синтезують велику кількість аутоантитіл [47].

**Системна склеродермія** – це системне захворювання сполучної тканини з фіброзом і дегенеративними



змінами у шкірі та інших внутрішніх органах. Унаслідок імунного запалення відбуваються дифузні зміни сполучної тканини – потовщення стінок капілярів, затвердіння та ущільнення шкіри внаслідок надлишкового утворення та перехресного зв'язування колагену. Для системної склеродермії характерними є як мікровакулярні порушення (телеангіектазії), так і пошкодження більших за розміром судин (синдром Рейно), а також фіброзні дегенеративні зміни різних внутрішніх органів (серця, легенів, нирок, органів гастроінтестинального тракту). Жінки хворіють у чотири рази частіше за чоловіків.

**Синдром Шегрена** – це симптомокомплекс невідомої етіології, що зустрічається здебільшого в жінок середнього та старшого віку. Він характеризується триадою симптомів: сухим кератокон'юнктивітом (поєднаним або не поєднаним зі збільшенням слізних залоз), ксеростомією (поєднаною або не поєднаною зі збільшенням слинних залоз) та ураженням сполучної тканини (найчастіше це РА, іноді СЧВ, системна склеродермія або поліоміозит). Синдром Шегрена має автоімунний генез [2].

### Роль жіночих статевих гормонів у розвитку системної автоімунної патології

Найбільш вивченою у даному контексті є роль пролактину та естрогенів.

Пролактин – пептидний гормон, який первинно виділяється гіпофізом під контролем гіпоталамуса (через дофамін). Його синтез стимулюють цитокіни IL-1, IL-2 та IL-6, при цьому IFN- $\gamma$  та ендотелін-3 інгібують його продукцію. Пролактин має багато імуномодулюючих ефектів та є промотором автоімунітету. Цей гормон відіграє важливу роль у репродукції, метаболізмі кальцію, осморегуляції та поведінкових реакціях. Може підлягати димеризації чи полімеризації та зв'язувати білок. Має такі ізоформи: мономерну, велику, (56 кД) та так звану макроформу (150-160 кД). Ген пролактину локалізується на короткому плечі 6-ї хромосоми і належить до регіону HLA-DRB1. Мутації цього гена асоційовані з автоімунними захворюваннями. Виявлено зв'язок у пацієнтів із СЧВ та РА між HLA-DRB1 алелями та мікросателітними маркерами, що належать до гена пролактину. Це свідчить про можливість виникнення гаплотипів, які містять HLA-DRB1, обумовлюють підвищення продукції пролактину, що в свою чергу призводить до розвитку РА чи СЧВ [45].

Естрогени – це група жіночих статевих гормонів, до якої входять естрадіол (17- $\beta$ -естрадіол, E<sub>2</sub>), естрон (E<sub>1</sub>) та естріол (E<sub>3</sub>). E<sub>2</sub> та E<sub>1</sub> синтезуються яєчниками, E<sub>3</sub> – плацентою та печінкою. Подібно до пролактину, естрогени посилюють імунну відповідь та є потенційними модуляторами імунної системи. Свою дію вони чинять через естрогенові рецептори, які знаходяться зовні на мембранах та всередині клітин різних тканин, включно з імунокомпетентними [47]. E<sub>2</sub> – це регулятор росту, диференціювання, виживання та функціонування багатьох тканин, що належать до чоловічої та жіночої репродуктивної, кардіоваскулярної та імунної систем [42]. E<sub>2</sub> посилює продукцію імуноглобулінів [5];

його дія опосередковується рецепторами естрогенів (ER), які знаходяться на поверхнях клітин селезінки, тимусу, мієлоїдних та лімфоїдних клітин. Ліганди ендогенних ER зв'язують також E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> та E<sub>3</sub>. E<sub>2</sub> є формою-попередником естрогенів у чоловіків та невагітних жінок; E<sub>3</sub> у високих концентраціях з'являється під час вагітності [42].

Естрогени впливають на експресію цитокінових генів та функцію Th, продукцію цитокінів антиген-презентуючими клітинами (моноцитами, макрофагами, дендритними клітинами) та презентацію антигенів, полегшуючи переключення типу імунної відповіді з Th1 на Th2 [42]. Більшість автоімунних захворювань є асоційованими з активністю Th1. Таким чином, висувається гіпотеза, що внаслідок впливу Th2 матері протягом гестації відбувається супресія захворювання, а пологи його посилюють в результаті перетворення Th2 в Th1 [13].

СЧВ у жінок репродуктивного віку зустрічається в порівнянні з чоловіками у співвідношенні 9:1, а помірною схильністю до гіперпролактинемії спостерігається у 15-33% пацієнтів із СЧВ обох статей. Установлено, що макропролактин та його мономерна форма корелюють з індексом активності СЧВ за шкалою Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI). Доведена залежність між гіперпролактинемією та активністю захворювання. Безперечно, в окремих осіб СЧВ є пролактинзалежною патологією, що може бути спричинена генетичними або імунологічними факторами. У пацієнтів із СЧВ виявлено комплекси пролактин-антипролактин (макроформа), але вони не мають біологічної активності. Вплив пролактину реалізується рецепторами до нього на лімфоцитах. Антитіла до пролактину можуть порушувати його секрецію та індукувати гіперпролактинемію [45].

Модель взаємодії гормонів із клітинами та органами імунної системи показана на рисунку 1.

Пролактин синтезується гіпофізом та імунними клітинами під впливом гормонального та цитокінового мікросередовища, його рівень підвищується разом із IL-1, IL-2, IL-6 та естрогенами. Високий рівень пролактину знижує індукований синтез фолікулостимулюючого гормону (FSH-синтез), у зв'язку з чим знижується продукція естрогенів яєчниками. Оскільки взаємодія між пролактином та естрогенами відбувається комплексно, то фізіологічні рівні пролактину є необхідними для реалізації естрогенами своєї імуностимулюючої дії на В-лімфоцити. У кістковому мозку естрогени та андрогени інгібують розвиток лімфоцитів. Пролактин посилює лімфопоез, але його дія є несуттєвою і компенсується іншими чинниками. У селезінці естрогени та пролактин зменшують кількість незрілих В-лімфоцитів, діючи на проміжну стадію Th1. У зв'язку з цим вони підтримують виживання та дозрівання автореактивних В-лімфоцитів, які у іншому разі повинні були б елімінуватися за принципом негативної селекції. Інгібуючи сигнальну молекулу В-клітинного рецептора (BCR) CD22 та фосфатази-1 (SHP-1) на мембранах В-лімфоцитів, естрогени підтримують дозрівання В-лімфоцитів до фенотипу маргінальної зони. На противагу цьому пролактин зсуває дозрівання

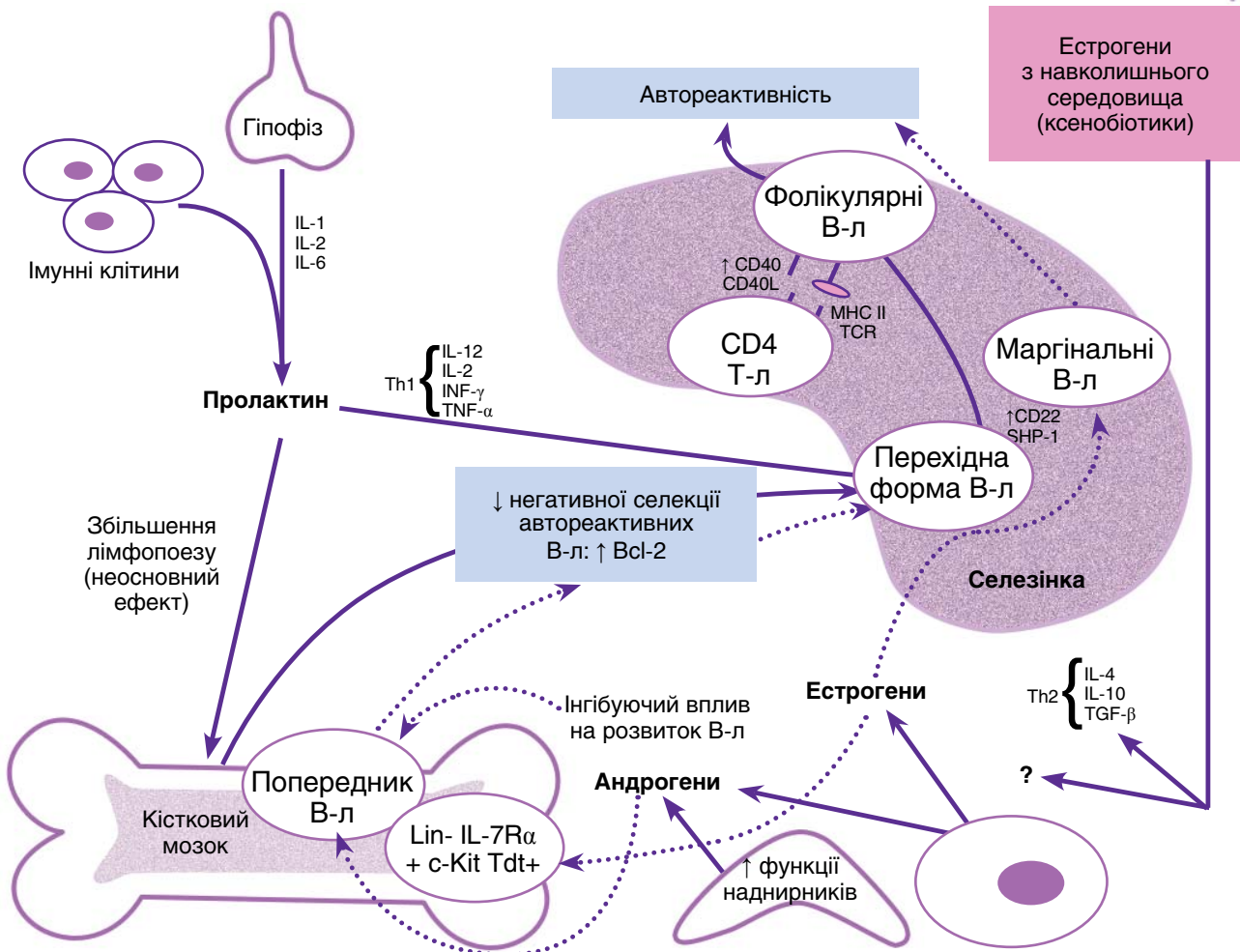


Рис. 1. Роль гормональних факторів у реалізації аутореактивності В-лімфоцитів

T-/B-л – T-/B-лімфоцити  
 T-/BCR – T-/B-клітинний рецептор  
 MHC II – головний комплекс гістосумісності 2-го класу  
 CD22 – поверхневі молекули на В-лімфоцитах, що належать до Ig-подібних білків, конститутивно зв'язані з В-клітинним рецептором

SHP-1 – негативний регулятор передачі сигналів від В-клітинного рецептора  
 CD40 – коstimулюючі молекули на поверхні В-лімфоцитів для контакту з молекулами CD28 на Т-лімфоцитах  
 Vcl-2 – білок з антиапоптичною активністю

В-лімфоцитів до фолікулярного фенотипу. Пролактин стимулює експресію CD40, посилює взаємодію Т-лімфоцитів із В-лімфоцитами, необхідну для виживання та активації останніх. Обидва типи В-лімфоцитів (і маргінальний, і фолікулярний) мають аутореактивні властивості. Інші гормональні опосередковуючі чинники також впливають на виживання, дозрівання, активацію та проліферацію В-лімфоцитів. Пролактин посилює продукцію цитокінів Th1, таких як IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  та IL-12; андроген дегідроепіандростерон (DHEA) підвищує продукцію IL-2 та знижує IL-10. На противагу цьому естрогени зсувають цитокіновий профіль у бік відповіді Th2, що характеризується підвищенням синтезу IL-4, IL-10 та TGF- $\beta$ . Естрогени з навколишнього середовища (деякі ксенобіотики мають подібну до естрогенів дію) можуть діяти на В-лімфоцити та цитокіни способом, що нагадує дію натуральних естрогенів [47].

При РА у відповідь на запалення знижується рівень кортизолу та підвищується секреція пролактину, що призводить до прогресування захворювання. У пацієн-

ток з РА виявлено високий рівень сироваткового пролактину в порівнянні з контролем. Ризик розвитку цієї патології підвищується у жінок після пологів та у тих, котрі годують груддю [45].

Гіперпролактинемія асоціюється з неврологічними, нирковими та гематологічними порушеннями, серозитами, появою антитіл до двоспіральної ДНК (dsDNA) та гіпокомplementемією. В окремих дослідженнях також виявлено кореляцію гіперпролактинемії з високими титрами антитіл до dsDNA, анти-SSA/Ro-антитіл, анти-SSB/La-антитіл, анти-Sm-антитіл та анти-RNP-антитіл.

Антиген анти-SSA/Ro – це рибонуклеопротеїн, що складається з однієї молекули РНК та двох молекул білка і надає матричній РНК трансляційної активності. Найчастіше асоціюється із синдромом Шегрена (40-95%). Виявляється також у пацієнтів, які страждають на різні аутоімунні захворювання: СЧВ (20-60%), цироз печінки (20%).

Антиген SSB/La – фосфопротеїн, 90% якого міститься в ядрі. Цей білок посилює РНК-полімеразу-III,



внаслідок чого синтезуються низькомолекулярні РНК (U6-RNA, pre-5sRNA, pre-tRNA, 7-2-RNA, Y-RNA). Під час транскрипції SSB зв'язується з новоутвореним РНК, а через деякий час від'єднується. Цей антиген виявляється значно частіше у жінок, ніж у чоловіків (29:1 відповідно), асоціюється із синдромом Шегрена (40-95%), СЧВ (10-20%). У хворих на синдром Шегрена антигіла проти SSA та SSB завжди виявляються разом.

Антигени U-п(nuclear)RNP та sm n (small nuclear) RNP належать до групи низькомолекулярних рибонуклеопротеїнів із високим вмістом уридину та мають каталітичну функцію. Виявляються при всіх колагенозах [2, 45].

### Статеві гормони, автоімунна патологія та вагітність

Жіночі гормони відіграють важливу роль у розвитку автоімунних захворювань, оскільки останні виникають після початку менструацій, стихають під час вагітності та загострюються після народження дитини (рис. 2) [14].

Автоімунні захворювання є типовими для більшості осіб жіночої статі. Роль статевих гормонів у відмінностях імунної відповіді чоловіків і жінок продовжує вивчатися. На моделі СЧВ у тварин доведено, що у самок видалення яєчників не змінило перебігу захворювання, подальша подача ДНКА знижувала рівень антитіл до ДНК і покращувала його прогноз, а лікування естрогенами посилювало захворювання і призводило до смерті. При цьому підвищувалися рівні антикардіоліпінових автоантитіл класу IgG та антитіл до dsDNA [58]. Статеві гормони по-різному впливають на розвиток цього захворювання: естрогени асоційовані з розвитком і прогресуванням СЧВ, а андрогени – з полегшенням перебігу патології [35]. Вважається, що за схильність до СЧВ відповідають гени, асоційовані зі статтю. Саме тому ключовими гормонами вважаються естрогени та пролактин. Доведено, що естрогени та пролактин

впливають на дозрівання та селекцію В-лімфоцитів й активують їх [10]. Клінічним прикладом імунного профілю з переважанням гуморальної імунної відповіді є СЧВ, при якому гуморальна імунна відповідь – це важливий патогенетичний фактор. Прояви СЧВ стихають під час вагітності. У протилежність до цього РА та множинний (розсіяний) склероз (МС) (порушення, що базуються на клітинному типі імунної відповіді Th1), можуть загострюватися під час вагітності. Це можна пояснити тим, що під впливом високих рівнів естрогенів, прогестерону та інших гормонів, наприклад пролактину, у вагітній з РА змінюється тип імунної відповіді – з клітинного на гуморальний. Також доведено, що протягом вагітності в крові знижується рівень імунореактивного гонадотропін-рилізінг-гормона, що виділяється гіпофізом [58].

Взаємозалежність між статевими гормонами та автоімунітетом продемонстровано не тільки на моделі мишей із СЧВ, а й на тваринних моделях інсулінозалежного цукрового діабету та автоімунного тиреоїдиту. На основі цього можна зробити висновок, що E<sub>2</sub> посилює прогресування автоімунних захворювань, залежних від гуморальної імунної відповіді, через посилення Th2, тоді як андрогени мають захисний ефект [58].

Лімфоцит-опосередковані автоімунні захворювання у людини, наприклад МС, РА, хвороба Грейвса, СЧВ та тиреоїдит Хашімото, переважають в осіб жіночої статі. Симптоми РА та МС часто зменшуються протягом вагітності, коли рівень естрогенів високий, і спалахують після пологів, коли рівень естрогенів знижується. На протигагу цьому стан хворих на СЧВ не покращується [5, 42]. У пацієнок із РА підвищений рівень естрогенів протягом вагітності часто асоціюється з полегшенням захворювання [47].

Естрогени здебільшого чинять інгібуючий вплив на Th1-опосередковану клітинну запальну імунну відповідь і стимулюючий вплив на Th2-опосередковану гуморальну імунну відповідь. Вважається, що автоімунні

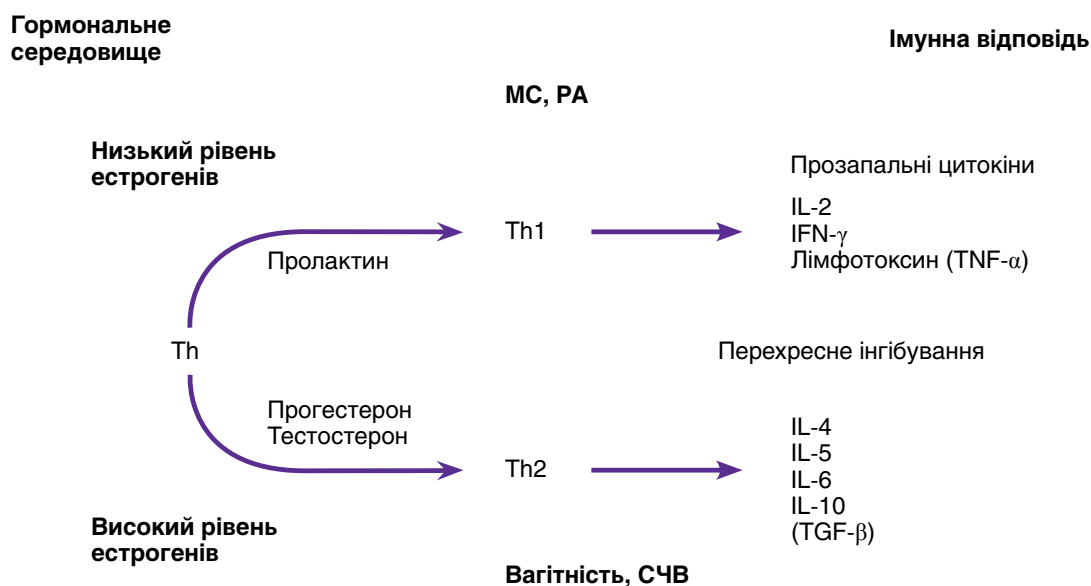


Рис. 2. Імунні та гормональні впливи, що переважають при автоімунних захворюваннях і вагітності (Devonshire V., Duquett P., Dwosh E. et. al)



захворювання, що розвиваються за типом Th1 (наприклад РА), стихають протягом вагітності, однак після пологів вони прогресують, коли рівень естрогенів повертається до норми. В експерименті тварин зі схильністю до аутоімунізації лікували естрогенами, після чого розвинулося Th2-опосередковане аутоімунне захворювання, оскільки естрогени здатні стимулювати продукцію антитіл як до гетеро-, так і до аутоантігенів [14].

Існують дані, що підвищення рівня естрогенів та пролактину призводить до зниження толерантності високоафінних ДНК-реактивних В-лімфоцитів та індукції люпус-фенотипу. Естрогени як стероїдні гормони та пролактин як пептидний гормон здатні регулювати автореактивні В-лімфоцити по-різному. Так, естрогени розширюють та активують маргінальні зони В-лімфоцитів, а пролактин активує фолікулярні В-лімфоцити. Естрогени нівелюють ауто толерантність, посилюючи виживання В-лімфоцитів, збільшуючи експресію Vcl-2 та послаблюючи сигнальну функцію BCR (це забезпечується посиленням експресії CD22 та SHP-1). Пролактин також підвищує рівень Vcl-2 та виживання В-лімфоцитів шляхом посилення експресії CD40, який запобігає делетції В-лімфоцитів та активації анти-ДНК-фолікулярних В-лімфоцитів [25]. Підвищення рівня естрогенів та пролактину стимулює дозрівання та активацію високоафінних автореактивних В-лімфоцитів. Ці гормони посилюють різні В-клітинні функції та негативно впливають на їхню ауто толерантність, навіть за відсутності генетичної схильності до аутоімунності [26].

Для пацієнок із СЧВ характерним є невиношування вагітності, а не порушення імплантації [31]. СЧВ – не єдине аутоімунне захворювання, яке знижує репродуктивну функцію жіночого населення. Наприклад, РА – класична аутоімунна патологія, що вражає переважно жінок, знижуючи у них плідність ще до того, як проявиться клінічно [43]. Це стосується і системної склеродермії, до якої особи жіночої статі також мають схильність – у таких хворих виявляють мікрохимеризм Т-лімфоцитів, асоційований із HLA-DQA1\*0501, генетичним маркером схильності до аутоантитілоутворення [34, 55]. Раніше вважалося, що плідність жінок знижують органоспецифічні захворювання (аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет 1-го типу та ендометріоз) [22]. У популяціях жінок Чехії та Данії зі звичними викиднями на фоні присутності антифосфоліпідних (АФА) та антитиреоїдних антитіл виявлено HLA-DR3-фенотип. Однак у популяції італійських жінок з АФА переважав HLA-DR7-фенотип [8]. Знайдено асоціації алелі HLA-DQB1\*0302 (DQ\*), типової для HLA-DR4, в осіб із генетичною схильністю до синтезу антитіл до β2-глікопротеїну-1 (β2-GP-1) з клінічною маніфестацією антифосфоліпідного синдрому у хворих на СЧВ. Проте ці асоціації не мають достовірного підтвердження [37, 46].

Під час вагітності імуносупресія проявляється пригніченням імунної відповіді, зниженням чутливості до інфекцій, посиленням схильності до пухлиноутворення, подовженням часу відторгнення трансплантата та ремісії аутоімунних захворювань. Загалом це стосується

ся РА, склеродермії, міастенії гравіс, СЧВ, захворювань щитоподібної залози та МС [13].

### Імунологічні причини спонтанних викиднів

Спонтанний викидень (тобто переривання вагітності до 24 тиж гестації) – це значний стрес для кожної жінки репродуктивного віку. Існує чимало причин спонтанних викиднів – генетичні, анатомічні, інфекційні, ендокринні, імунологічні і т.ін. (табл.).

Для виявлення причини втрати вагітності рекомендуються такі обстеження, як гістосальпінгографія, визначення каріотипу батьків, визначення вовчакового антикоагулянту та антикардіоліпінних антитіл, дослідження факторів згортання крові (мутації фактора V Leiden і гена протромбіну G20210A) [18] та біопсія ендометрія в лютеїновій фазі із повторенням у наступному менструальному циклі. Антифосфоліпідний синдром більшою мірою асоційований із втратою плода, ніж з преємбріональними чи ембріональними втратами [50].

Клінічне значення має наявність викиднів не менше трьох. Якщо у жінки в анамнезі їх було три, ймовірність четвертого становить від 32 до 47%. Із імунологічних причин (алоїмунних та аутоімунних) відбувається 30–80% викиднів.

*Алоїмунні причини.* Відомо, що імунна система відіграє важливу роль в імплантації та виживанні плода, оскільки він розпізнається імунною системою матері як напівчужорідний. Тому можливою є продукція імунною системою матері цитотоксичних антитіл проти батьківських антигенів, наявних у плода [12]. Чимало дослідників не вбачають значної кореляції між втратою вагітності та підвищеним індексом гістосумісності між подружжям, лейкоцитотоксичністю, наявністю блокуючих антитіл [54, 56] та активністю НК-клітин [40].

*Аутоімунні причини.* В організмі матері можуть бути присутні аутоантитіла, які опосередковано пов'язані з виникненням викиднів. Ці аутоантитіла діляться на дві категорії:

- органоспецифічні – АФА (вовчаковий антикоагулянт та антикардіоліпінні), антитіла до ДНК та інших нуклеарних антигенів [12];
- органоспецифічні – антитиреоїдні (антитіла до тиреопероксидази та тиреоглобуліну), антиваріальні, антитіла до статевих гормонів, зокрема FSH [12, 29].

Значне місце у виникненні та прогресуванні ускладнень аутоімунних захворювань посідають імунокомплексний та імунопроліферативний процеси. Як уже зазначалося вище, основним імунопатологічним механізмом при аутоімунній патології є антитілозалежний. У даній статті вже було проаналізовано зміни активності В-лімфоцитів, що призводили до гіперпродукції аутоантитіл та запуску опосередкованих ними імунопатологічних реакцій, які завершувалися пошкодженням та деструкцією тканин. При лімфоцит-опосередкованих аутоімунних захворюваннях важливими є різні механізми розвитку запальних процесів, що виникають після первинного зацікавлення Т-лімфоцитів. Можлива активація Th1, Th2 та Tc. Ці запальні зміни виникають під дією цитокінів, які продукуються Th, що місцево



Таблиця. Доведені та гіпотетичні причини втрати вагітності [19]

| Спорадичні викидні < 10 тиж гестації | Хромосомні порушення зачаття/розвитку плаценти  |
|--------------------------------------|---|
| Втрата плода                         | Хромосомні порушення у батьків  |
|                                      | Маткова анатомічна недостатність  |
|                                      | Антифосфоліпідний синдром   |
|                                      | Тромбофілія (мутації фактора V Leiden та гена протромбіну G20210A); резистентність до активованого протеїну C; дефіцит протеїну S |
|                                      | Внутрішньоматкові інфекції, особливо вірусні  |
|                                      | Неконтрольований цукровий діабет  |
|                                      | Маткова гіпертензія   |
| Втрати преембріонів та ембріонів     | Цервікальна неспроможність  |
|                                      | Хромосомні порушення у батьків  |
|                                      | Анатомічні набуті або вроджені вади розвитку матки  |
|                                      | Антифосфоліпідний синдром   |
|                                      | Численні хромосомні порушення при зачатті   |
|                                      | Молекулярно-генетичні порушення зачаття чи розвитку плаценти  |
|                                      | Дефекти лютеїнової фази   |
| Гіперсекреція лютеїнізуючого гормона |   |
| Тромбофілія                          |   |

активують інші клітини – макрофаги та Тс. Особливо небезпечною у своєму руйнівному впливі на тканину є антитілозалежна цитотоксичність, яку реалізують К-клітини. Вони відносяться до гетерогенної популяції, і серед них наявні недиференційовані Т-лімфоцити, моноцити, макрофаги, НК-клітини. Сьогодні добре відомо, що апоптоз (програмувана смерть клітин) відіграє значну роль у патогенезі аутоімунних захворювань [2, 28].

Доведено, що Th1-предиспозиція (схильність імунної системи жінки продукувати більше Th1, ніж Th2) асоційована з різними формами репродуктивних втрат. Таким чином, імунологічно індуковані репродуктивні втрати в більшості випадків є імунозалежними, а не поодинокими [9, 52].

Уневагітної жінки аутоімунні захворювання проходять із частою зміною загострень та ремісій. У періоди загострень імунна система продукує підвищену кількість гострофазових протеїнів та компонентів комплементу, за якими часто роблять висновок щодо призначення протизапальної терапії. У крові здорової вагітної виявлено інгібуючі комплемент білки, які сприяють збереженню вагітності, а також білок вагітності (pregnancy zone protein – PZP), макроглобулін вагітних; білки з групи β-глобулінів: SP-1, SP-2, SP-3; специфічний для вагітності α-глобулін та α-глікопротеїн, асоційований із вагітністю. Ці білки продукуються фізіологічно для попередження розвитку запального процесу. У жінки з аутоімунним захворюванням системного характеру функціонування цих білків перебуває під загрозою [3, 38, 53, 59].

Існує ще одна цікава теорія, сформульована в кінці 90-х років минулого століття. Згідно з нею, колагенози є надзвичайно подібними до хронічного захворювання «трансплантат проти господаря» і можуть бути ви-

кликани лімфоцитами плода, які після кількох років «пригадують», що організм матері є для них алогенним трансплантатом. Було доведено, що жінки зі склеродермією мали в 30 разів більше клітин плода, ніж здорові. Концепція ця є правдоподібною ще і з тієї точки зору, що особи жіночої статі значно частіше порівняно з чоловіками хворіють на колагеноз [28].

### Роль антифосфоліпідних та інших аутоантитіл у порушеннях репродуктивної функції жінки

У зв'язку з впливом естрогенів на імунну систему жінки більш схильні до аутоімунних захворювань ніж чоловіки. Аутоімунність може бути пов'язана з передчасним згасанням функції яєчників та спонтанними викиднями; зв'язок із первинним непліддям досліджений недостатньо [11]. Було виявлено аутоімунні механізми при виникненні ендометріозу та функціональної недостатності яєчників, які асоційовані з первинним непліддям, а також можуть бути основою прееклампсії та спонтанних викиднів [29].

Сучасні літературні дані свідчать про вплив АФА на репродуктивну функцію жінок. Наявність таких антитіл вважається симптомом аутоімунної природи, тобто їхнє визначення підтверджує той факт, що імунна система атакує фрагменти своїх тканин. Дискусійним є питання щодо впливу аутоімунного процесу в організмі на репродуктивну функцію жінки [24, 50].

Найбільшою підтримкою гіпотези про аутоімунний механізм спонтанних викиднів є виявлення у пацієнтки АФА. Проте це твердження неоднозначне, оскільки:

- методи лабораторного визначення АФА та антикардіоліпінових антитіл не стандартизовані;



- у всіх жінок з викиднями виявляли АФА, але у них також були знайдені антитиреоїдні, антинуклеарні та антиоваріальні антитіла [11].

Про асоціацію між АФА та втратою вагітності вперше повідомив Нільсон (Nilsson) 1975 р. Акушерські ускладнення антифосфоліпідного синдрому вперше були описані Сольєром (Soulie) та Боффа (Boffa) (1980). Ашерон (Asheron) назвав цей синдром антифосфоліпідним (1998). Глейчер (Gleicher) першим сформулював думку, що ефект автоімунності є швидше поліклональним, ніж моноклональним, і рівень автоантитіл пов'язаний із репродуктивними втратами [7]. Автоімунні механізми можуть атакувати плаценту, епітелій кровоносних судин або тромбоцити, котрі забезпечують кровопостачання плода. Ці механізми можуть бути скеровані проти різних антигенних детермінант. Антитіла до фосфоліпідів реагують з клітинами трофобласта, внаслідок чого утворюються апоптичні тільця. Апоптоз клітин трофобласта зумовлює вивільнення з мембран фосфоліпідів (найчастіше фосфатидилсерину) та їх презентації. Фіксація АФА у комплексі з  $\beta_2$ -GP-1 відбувається на клітинних мембранах тромбоцитів, ендотеліоцитів трофобласту і викликає їх пошкодження. Цей процес може бути опосередкований ІЛ-3. При цьому потрібно взяти до уваги, що цитокіни, які сприяють імплантації (в т.ч. ІЛ-3), при антифосфоліпідному синдромі виявляються у низьких концентраціях [55].

Інфекції можуть бути одним із факторів, що підвищують ризик розвитку антифосфоліпідного синдрому. У деяких експериментальних моделях на мишах отримували антитіла проти  $\beta_2$ -GP-1, імунізуючи тварин *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* або правцевим токсином. Поява таких антитіл у вагітної миші спричиняла антифосфоліпідний синдром із тромбоцитопенією, продовженням тромбопластинного часу та підвищенням ризику втрати плодів. Так само, як і ВІЛ-інфекція, вірусні гепатити А, В і С також асоційовані з утворенням антифосфоліпідних антитіл, більшість з яких не є  $\beta_2$ -GP-1-залежними [62, 63]. Механізм виникнення анти- $\beta_2$ -GP-1-антитіл при інфекціях ґрунтується на молекулярній мімікрії [7]. Дослідження гомології в структурі перехресних антитіл, наприклад між вірусними (цитомегаловірус) чи бактеріальними (золотистий стафілокок) антигенами, вказують на можливість індукції синтезу АФА. Було навіть введено термін «катастрофічний» антифосфоліпідний синдром, який має найтяжчий перебіг після інфекцій [4]. Підсумовуючи сказане, можна стверджувати, що випадкові інфекції вищепереліченими патогенами можуть індукувати молекулярну мімікрію та «патогенні» антитіла і призвести до виникнення антифосфоліпідного синдрому. Ця стимуляція особливо стосується пацієнтів, котрі з генетичних (природжена схильність до автоімунізації, дефіцит або дисфункція в системі гомеостазу) або набутих (присутні в крові АФА або перехресно-реагуючі постінфекційні антитіла) причин мають вже зсунути рівновагу системи гомеостазу в протромботичному напрямку [39, 57, 61].

АФА можуть спричинити безпосередньо втрату вагітності – впливати на адгезивні молекули, розташовані

між клітинними елементами синцитіотрофобласта (адже ці клітини експресують на своїх поверхнях фосфоліпіди), і таким чином пошкоджувати трофобласт незалежно від виникнення тромбозів. Також АФА діють опосередковано – ініціюють тромбози, впливаючи на баланс простагліцинів/тромбоксан та мобілізуючи адгезивні молекули між трофобластичними клітинами. Плацента має вразливі васкулосинцитіальні мембрани, тому інфаркти плаценти у жінок з антифосфоліпідним синдромом можуть бути вторинними щодо тромбозів [7]. Тромбогенний ефект АФА опосередковується внутрішньоклітинними адгезивними молекулами-1, судинними клітинними адгезивними молекулами-1 та Р-селектином [51]. У нормі клітини трофобласта захищені анексином-V, потенційним антикоагулянтом, який зв'язує фосфоліпіди мембрани, в т.ч.  $\beta_2$ -GP-1. Зв'язуючись з анексином-V, АФА індукують апоптоз в епітеліальних клітинах. Також при антифосфоліпідному синдромі виявляються високі рівні антипротромбінних та антипротеїнових Z-антитіл, однак їхній вплив на переривання вагітності не доведений [7].

Увага дослідників зосереджена на АФА, що є антитілами, скерованими проти білків плазми, зв'язаних із відповідними аніонними (не обов'язково фосфоліпідними) поверхнями біологічних мембран [19]. Установлено, що клінічно значущі АФА зв'язуються з білками з афінністю фосфоліпідів, найбільш важливим з яких є  $\beta_2$ -GP-1. Серед усіх АФА найбільше уваги приділяють вивченню антикардіоліпінових антитіл та вовчаковому антикоагулянту. Наявність вовчакового антикоагулянту пов'язують із виникненням як артеріальних, так і венозних тромбозів. Так, якщо у хворої присутні АФА без вовчакового антикоагулянту, асоціацій із тромбозами не повинно виникнути [20, 44]. У деяких пацієнок з АФА виявляли позитивні антинуклеарні автоантитіла та антитіла проти dsDNA, що були негативними прогностичними факторами збереження вагітності. Це підтверджує гіпотезу Gleicher щодо репродуктивного автоімунного синдрому втрати вагітності: група різних автоантитіл була виявлена у пацієнок зі звичними викиднями, котрі мали «широку» автоімунну відповідь [23].

У неплідних жінок мало місце значне підвищення маркерів автоімунного процесу в порівнянні зі здоровими, це стосується також і АФА. Результати досліджень показали, що особливості активації імунної системи створювали схильність до репродуктивних втрат. Із усіх тестів статистично достовірно підвищеним у всіх пацієнок був ізотип IgG АФА [22]. Існують дані стосовно того, що АФА чинили пряму дію на клітини трофобласта, культивовані *in vitro*, – інгібували секрецію ними людського хоріонічного гонадотропіну [52].

### Діагностика ризику невиношування та основні підходи до лікування

У репродуктивній медицині питання фертильності жінок з автоімунними захворюваннями вважається контрверсійним. Більшість спостережень свідчать, що пацієнтки з класичними автоімунними захворюваннями належать до популяції неплідних жінок ще





до прояву клінічних симптомів. Іншими словами, преклінічна стадія їхнього автоімунного захворювання пов'язана зі зниженням здатності до запліднення [21]. Фактично класичні автоімунні захворювання, такі як СЧВ та РА, не можна повністю підтвердити лабораторними тестами – для встановлення діагнозу необхідні їхні позитивні результати разом із клінічною маніфестацією. Так само не можна репродуктивні втрати пов'язувати тільки з автоімунними захворюваннями. Піддаються критиці стандарти визначення АФА при невиношуванні, оскільки вони рутинно виявляються також при СЧВ, ВІЛ-інфекції та багатьох інших станах [17]. Украй важливими є пошук та розробка тестів, специфічних для репродукції [33].

Доведено, що в групі неплідних жінок з недиагностованим СЧВ під час стимуляції овуляції для здійснення допоміжних репродуктивних технологій почали виникати симптоми цього захворювання [35].

Діагноз автоімунно-асоційованої репродуктивної втрати, а також СЧВ чи РА не можуть базуватися тільки на лабораторних тестах. Автоімунітет – процес поліклональний. АФА не завжди можуть бути присутніми. Виникає запитання: чи виявлено у пацієнтів докази поліклональної активації їхньої імунної системи, чи ні? Такі докази можуть бути АФА-позитивними або ні. Наприклад, було доведено, що у пацієнок із виявленими ІgM антикоксоплазмових антитіл спостерігалися хибнопозитивні результати щодо наявності АФА [17]. Принципово проблема полягає не в якості лабораторного виявлення АФА, а в інтерпретації результатів [24].

Дослідження порушень репродуктивної функції жінок із системною автоімунною патологією тривають. Ця проблема за останні роки набула особливої гостроти у зв'язку з широким упровадженням нових допоміжних репродуктивних технологій. Як показало вже не одне дослідження, наявність «класичного» автоімунного захворювання у жінки не дає їй змоги стати матір'ю навіть після виконання дорогої процедури штучного запліднення [32].

Жінка, яка має в анамнезі кілька спонтанних викиднів і страждає на автоімунне захворювання, повинна пройти поглиблене лабораторне обстеження.

До алгоритму лабораторного імунологічного обстеження хворої для виявлення схильності до автоантитілоутворення в першу чергу повинні входити імуногенетичні дослідження. Більшість автоімунних захворювань асоційовані з присутністю антигенів 2-го класу головного комплексу гістосумісності HLA-DR2,3,4,5: СЧВ – з HLA-DR2 та HLA-DR3; РА – HLA-DR4, в т.ч. з алелями В1\*0404 та В1\*0401, та раннім розвитком рентгенологічних ознак деструкції суглобів. Особи з гаплотипом HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 генетично схильні до системної склеродермії [55].

Дуже важливою є гормональна діагностика – визначення TSH (тиреотропного гормону), пролактину, FSH, лютеїнізуючого гормону, кортизону, E<sub>2</sub> та прогестерону (перша половина менструального циклу), адренкортикотропного гормону, інсуліну.

Рекомендовано провести імунологічні тести. Їхній підбір ґрунтується на гіпотезі, що більшість випадків

ідіопатичного непліддя та звичних викиднів – це результат імунологічно опосередкованих репродуктивних порушень. У клінічній практиці обстеження таких жінок зазвичай використовуються тести виявлення автоантитіл – АФА (включно з антитілами до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилхоліну, фосфатидилгліцеролу, фосфатидилінозитолу, фосфатидної кислоти; вовчакового антикоагулянту), антиспермальних, антиоваріальних, антиуреїдних, антинуклеарних антитіл, а також антитіл до гладких м'язів. Важливо провести фенотипування лімфоцитів – визначити кількість В- і Т-лімфоцитів та їхніх субпопуляцій (Th, Tc, регуляторних/супресорних Т-лімфоцитів), різні фенотипи НК-клітин. Для оцінки активності основного процесу бажано визначити активізаційні маркери. Для виявлення можливого зсуву у бік Th1 чи Th2 рекомендовано визначати рівні прозапальних чи протизапальних цитокінів у культуральних рідинах [1, 2, 33].

Підходи до лікування досить різноманітні, більшість з них представлені імунотерапією. Профілактика тромбозів малими дозами аспірину та гепарину є ефективною у лікуванні спонтанних викиднів, асоційованих із наявністю АФА, вовчакового антикоагулянту чи антикардіоліпінових антитіл. Якщо автоантитіл не виявлено, спонтанні викидні можна пояснити наявністю автоімунного бар'єра для нормальної плацентації. У численних дослідженнях доведено, що імуноглобуліни для доведеного введення підтримують вагітність у жінок, у яких в анамнезі були викидні. Проте терапія доведеними імуноглобулінами поки що викликає більше запитань, ніж відповідей на них. Зокрема, перш ніж починати планування такого лікування, необхідно абсолютно виключити наявність генетично зумовлених причин невиношування (див. табл.). Згодом пацієнтка повинна пройти імунологічне лабораторне обстеження, про яке мова йшла вище. Особливо важливою є оцінка цитокінпродукуючої здатності Т-лімфоцитів *in vitro*. Вирішальний етап полягає у визначенні дозування та періодичності введення імуноглобулінів. На сьогоднішній день стандартів такого лікування навіть у Європі не існує, тому потрібно діяти дуже обережно [11].

Оскільки доведено, що у більшості жінок із СЧВ захворювання є залежним від гормонів, подальше вивчення шляхів регуляції естрогенами та пролактином функцій В-лімфоцитів (зокрема антитілопродукуючої) повинно допомогти визначити терапевтичний підхід у лікуванні пацієнок із СЧВ з естроген- та пролактинзалежною формами захворювання [26]. У таких хворих існують порушення у метаболізмі естрогенів, зокрема підвищення рівня 16 $\alpha$ -гідроксиестрогену та метаболітів E<sub>2</sub>. Через те що у багатьох жінок із СЧВ виявляли гіперпролактинемію, проводилися клінічні дослідження хворих на СЧВ, у яких мала місце антигормональна терапія DHEA та бромокриптином, ефективність DHEA була підтверджена. Ідентифікація пацієнок із СЧВ за естроген- чи пролактинзалежністю в майбутньому може підвищити ефективність їхнього лікування [25].



## Висновки

Наведені у цій статті літературні дані щодо однієї з найважливіших в акушерській практиці проблем, напевно, викличуть багато запитань. Пошук відповідей на них проходить не лише в Україні, а й в цілому світі. Викликає занепокоєння те, що автоімунна патологія дуже «помолодшала» і на сьогоднішній день розвивається вже у 20-річних жінок. Соціальні причини змушують більшість пацієнок відкладати народження нащадка до періоду між 30 і 40 роками, коли, на жаль, захворювання уже незворотно змінило організм та негативно вплинуло на імунітет.

Найвагомішим аргументом у роботі акушера-гінеколога з жінками з ревматичними захворюваннями повинно бути переконання щодо можливості планування сім'ї у найсерйознішому сенсі цього поняття. Пацієнтка повинна знаходитись у ремісії основного захворювання не менше 3 міс перед настанням вагітності. Коли вагітність настала, їй рекомендовано перебувати під динамічним наглядом команди лікарів, що включає акушера-гінеколога, ревматолога та клінічного імунолога. При правильному спостереженні та веденні такої хворої є великий шанс на те, що механізми супресії імунної відповіді, властиві вагітності, виявляться сильнішими за механізми її активації, притаманні автоімунному захворюванню, і жінка щасливо доносить вагітність та народить здорову дитину.

## Література

1. Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю. Иммунология беременности // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 42-45.
2. Чоп'як В.В., Бойко Я.Є, Синенька М.Ю. Протокольний підхід з надання медичної допомоги хворим на автоімунні ревматичні хвороби. – Львів, 2007. – 47 с.
3. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory T-cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Natural Immunology* 2004; 5 (1); 266-271.
4. Asheron R.A., Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections/ *Ann. Rheumatology Diseases* 2003; 62 (1); 388-393.
5. Benten W.P.M., Stephan Ch., Wunderlich F. B-cells express intracellular but not surface receptors for testosterone and estradiol. *Steroids*, 2002, Vol. 67, P. 647-654.
6. Bokarewa M., Tarkowski A., Magnusson M. Pathological Survivin Expression Links Viral Infections with Pathogenesis of Erosive Rheumatoid Arthritis. *Scandinavian Journal of Immunology* 2007; 66:192-198.
7. Carp H.J.A. Autoantibodies and pregnancy loss. *Autoantibodies. Y.Shoenfeld, E.Gershwin, P.L.Meloni (eds.).- Elsevier. – 2007. – P. 809-814.*
8. Christiansen O.B., Ulcova-Gallowa Z., Mohapelova H., Krauz V. Studies on association between human leukocyte antigen (HLA) class II alleles and antiphospholipid antibodies in Danish and Czech women with recurrent miscarriages. *Human Reproduction* 1998; 13 (6); 3326-3331.
9. Choudhury S.R., Knapp L.A. Human reproductive failure. Immunological factors. *Human Reprod. Update* 2000; 7(1); 113-134.
10. Cohen-Solal J.F., Jeganathan V., Grimaldi C.M., Peeva E., Diamond B. Sex hormones and SLE: influencing the rate autoreactive B-cells/ *Curr Top Microbiol* 2006; 305: 67-88.
11. Collins J., Crosignani P.G. Physiopathological determinants of human infertility. *Human Reproduction Update*, 2002, vol.8, N 5, P. 435-447.
12. Dendrinou S., Papasteriades C., Tarassi K., Christodoulakos G., Prasinos G., Greatsas G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriage. *Gynecological Endocrinology* 2000; 14: 270-274.
13. Devonshire V., Duquette P., Dwosh E., Guimond C., Sadovnick The Immune System and Hormones: Review and Relevance to Pregnancy and Contraception in Women with MS. *The International MS Journal* 2003;10: 44-50.
14. Ding J., Zhu B.T. Unique effect of the pregnancy hormone estradiol on antigen-induced production of specific antibodies in female BALB/c mice. *Steroids* 73 (2008) 289-298.
15. Dugawson C.E., Nelson J.L., Koepsell T.D. Evaluation of the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis in a cohort a newly diagnostic female patients. *Arthritis Rheumatology* 1990; 33 (9); 1042-1046.
16. Eguchi K. Apoptosis in Autoimmune Diseases. *Internal Medicine* 2001;40: 275-284.
17. Foler M.L. Most Obs unaware of 1997 toxoplasmosis diagnosis advisory // *Obstetricians and Gynecologists News. – 2000. – P. 13.*
18. Galli M. Phospholipid autoantibodies (non-anticardiolipin) – antiprotrombin antibodies. *Autoantibodies. Y.Shoenfeld, E.Gershwin, P.L.Meloni (eds.). – Elsevier. – 2007. – P. 747-753.*
19. Galli M., Barbui T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16 (3); 211-225.
20. Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. Anti-β<sub>2</sub>GPI, antiprotrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102(9); 2717-2723.
21. Gleicher N., Barad D. Unexplained infertility: does it really exist? *Human Reproduction* 2006; 21 (8); 1951-1955.
22. Gleicher N., Lih C., Dudkiewicz A. What do we really know about autoantibody abnormalities and reproductive failure: a critical review. *Autoimmunity* 1993; 16(2); 115-140.
23. Gleicher N., el-Roeiy A. The reproductive autoimmune failure syndrome. *American Journal Obstetricians and Gynecologists* 1988; 159 (14); 223-227.
24. Gleicher N., Vidali A., Karande V. The immunological “Wars of the Roses”: disagreements amongst reproductive immunologists. *Human Reproduction* 2002;17(3); 539-542.
25. Grimaldi C.M. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18 (5): 456-461.
26. Grimaldi C.M., Hill L., Xu X., Peeva E., Diamond B. Hormonal modulation of B cell development and repertoire selection. *Molecular Immunology* 42 (2005) 811-820.
27. Grimaldi C.M., Jeganathan V., Diamond B. Hormonal Regulation of B Cell Development: 17β-Estradiol



Impairs Negative Selection of High-Affinity DNA-Reactive B Cells at More Than One Developmental Checkpoint. *The Journal of Immunology* 2006; 176: 2703-2710.

28. Golab J., Kaminska-Kozar K. *Immunologia rozrodu*. In: Golab J., Jakobisiak M., Lasek W., Stoklosa T. *Immunologia Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN. – 2007. – 511 s.*

29. Haller K., Mathieu Ch., Rull K., Matt K., Bene M.C., Uibo R. Ig G, Ig A and Ig M Antibodies against FSH: Serological Markers of Pathogenic Autoimmunity or of Normal Immunoregulation? *American Journal of Reproductive Immunology*, 2005, Vol. 54, P. 262-269.

30. Hill J.A. Immunological mechanisms of pregnancy maintenance and failure: a critique of theories and therapy. *American Journal Reprod/ Immunology* 1990; 22 (5); 33-42.

31. Hill G.A. It's not what you don't know that makes you look like a fool. It's what you do know ain't so. *Fertil. Steril* 2000; 74(2); 637-638.

32. Hill G.A., Scott R.T. Immunologic tests and IVF: "Please enough already. *Fertil. Steril.* 2000; 73 (6); 439-442.

33. Kallen C.B., Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception? *Current Opinion in Obstetricians and Gynecology* 2003; 15 (4); 225-231.

34. Lambert N.C., Evans P.C., Hashizumi T.L. Cutting edge: persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1\*0501: implications for autoimmunity/ *Immunology* 2000; 164 (7); 5545-5548.

35. Lerner-Geva L/, Burke M., Vardinon N., Lessing J.B., Amit A. Undiagnosed Systemic Lupus Erythematosus in a Cohort of Infertile Women. *American Journal of Reproductive Immunology* 2004; 51 (1); 336-340.

36. Liu H., Pope R.M. The role of apoptosis in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Pharmacology* 2003; 3: 317-322.

37. McInyre J.A., Wagenknecht D.R., Faulk W.P. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. *Progr. Lip. Response.* 2003; 42 (1); 176-237.

38. Mellor A.L., Sivakumar J., Chandler P. Prevention of T-cell-driven complement activation and inflammation by tryptofan catabolism during pregnancy. *Natural Immunology* 2001; 2 (3); 64-68.

39. Meroni P.L., Tincani A., Spatola L. Immunologic abnormalities in the antiphospholipid syndrome / In: Asheron R., Cervera R., Piette J.C., Schoenfeld Y. (Eds.): *The Antiphospholipid Syndrome*. CRC Press. Inc. 1996; 235-247.

40. Morikawa M., Yamada H., Kato E.H. NK cell activity and subsets in women with a history of spontaneous abortion. Cause, number of abortion, and subsequent pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Investigation* 2001; 52 (8); 163-167.

41. Nagy G., Perl A. T- and B-cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Crit Rev Immunol.* 2005; 25 (2): 123-140.

42. Nalbandian G., Kovats S. Understanding Sex Biases in Immunity. *Immunologic Research* 2005; 31/2: 91-106.

43. Nelson J.L., Koepsell T.D., Dugowson C.E. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (5); 452-456.

44. Nielsen H.S., Christiansen O.B. Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in women with recurrent miscar-

riage negative for the lupus anticoagulant. *Human Reproduction* 2005; 20 (6); 1720-1728.

45. Orbach H., Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews* 6 (2007) 537-542.

46. Pengo V., Biasiolo A., Pegorano C., Iliceto S. A two-step coagulation test to identify anti-b-2glycoprotein 1 lupus anticoagulants. *Journal of Thromb. Haemost.* 2004; 2 (6); 1-6.

47. Peeva E., Zouali M. Spotlight on the role of hormonal factors in the emergence of autoreactive B-lymphocytes. *Immunology Letters* 101 (2005) 123-143.

48. Pope R.M. Apoptosis as a therapeutic tool in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol* 2002; 2: 527-535.

49. Porter T.F. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Practice and Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005; 19 (1); 85-101.

50. Pirangeli S.S., Espinola R.G., Liu X., Harris E.N. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin. *Circulating Response* 2001; 88 (5); 245-250.

51. Quenby S., Mountfield M.S., Cartwright J.E. Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. *Fertility and Sterility* 2005; 83 (3); 691-698.

52. Salmon J.E. A noninflammatory pathway of pregnancy loss: innate immune inactivation? *Journal of Clinical Investigation* 2004; 114 (5); 15-17.

53. Scott J.R., Rote N.S., Branch D.W. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstetricians and Gynecologists* 1987; 70 (5); 645-656.

54. Shoenfeld Y., Sherer Y., Fishman P. Interleukin-3 and pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Scand. J. Rheumatol. Suppl* 1998; 107 (4); 19-22.

55. Smith J.B., Cowchock F.S. Immunological studies in recurrent spontaneous abortion: effects of immunization of women with paternal mononuclear cells on lymphocytotoxic and mixed lymphocyte reaction blocking antibodies and correlation with sharing of HLA and pregnancy outcome. *Journal of Reproductive Immunology* 1988; 14 (3); 99-113.

56. Szmyrka M. Zespół antyfosfolipidowy. *Nowa Klinika* 2001; 8; 1153-1159.

57. Tanriverdi F., Silveira L.F.G., MacColl G.S., Bouloux P.M.G. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity. *Journal of Endocrinology* (2003) 176, 293-304.

58. Xu C., Mao D., Holers V.M. A critical role for murine complement regulator carry in fetomaternal tolerance. *Science* 2000; 287 (6); 498-501.

59. Zabek J. Standaryzacja metod oznaczania autoprzeciwciał markerowych w ramach ECFC – cele a realne efekty. *Rheumatologia* 2005; 43 (4); 179-182.

60. Zabek J. Przeciwciała antyfosfolipidowe I antyko-faktorowe – immunochemia, patomechanizmy, metody oznaczania. *Polski Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2005; 151 (9); 60-65.

61. Zabek J., Krzewska I., Pyka J., Palacz A. Infections and antiphospholipid syndrome. *Reumatologia* 2007; 39 (7); 5-18.

62. Zimmermann-Gorska i. Krteria klasyfikacyjne dla zespołu antyfosfolipidowego – koleina modyfikacja. *Polski Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2006; 5; 396-400.



# Линдинет 20 – контрацепция для тех, кто боится поправиться

А.А. Процепко, д.м.н.; А.В. Полторак, к.м.н.  
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Один из первых вопросов, который задают женщины во время консультирования по поводу выбора гормональной контрацепции: будет ли стабильным вес на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК)? Это связано с тем, что наиболее распространенным страхом, заставляющим порой отказаться от использования КОК, является боязнь прибавки массы тела. При выборе метода контрацепции врачи сталкиваются с тремя основными ситуациями: первая – когда у женщины нормальный вес, но она боится поправиться; вторая – при нормальном весе существует риск его увеличения из-за наследственной предрасположенности или конституциональных особенностей; третья – при наличии избыточного веса или ожирения. Пристальное внимание к проблеме избыточной массы тела у женщин не случайно. Ожирение ассоциировано с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2-го типа, онкологических заболеваний, в частности рака эндометрия и молочной железы. Как известно, жировая ткань – эндокринный орган, одной из функций которого является участие в синтезе и метаболизме стероидных гормонов. Нарушение стероидного обмена в жировой ткани обуславливает высокую частоту дисфункций репродуктивной системы у женщин, особенно с избыточной массой тела.

Наиболее изучены КОК 2-го и 3-го поколения, и, согласно результатам многочисленных исследований, они не являются причиной увеличения веса у женщин.

Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований показал отсутствие доказательств существования связи между увеличением массы тела и приемом гормональных контрацептивов (Gallo M.F., Lopez L.M. et al., 2006). Данные последнего Кокрановского обзора подтверждают, что современные КОК практически не влияют на вес (Gupta S., 2000; Gallo M.F. et al., 2004, 2008).

В некоторых случаях увеличение веса может быть обусловлено действием следующих факторов:

- эстрогенным компонентом (задержка жидкости, метаболический эффект). Прием высокодозированных КОК 1-го и 2-го поколения часто

приводил к увеличению массы тела в связи с негативным влиянием на метаболизм достаточно высокой дозы этинилэстрадиола (ЭЭ). Появление КОК с натуральными эстрогенами требует дальнейшего изучения их влияния на вес. На данный момент не выявлено существенной разницы в эффектах и преимуществах от применения ЭЭ над натуральными эстрогенами (Захурдаева Л.Д., 2010);

- прогестероновым компонентом (метаболический эффект). Увеличение веса может происходить на фоне использования контрацептивов, содержащих медроксипрогестерона ацетат (Mags E. et al., 2010);
- изменением режима и рациона питания, снижением физической нагрузки, стрессовым фактором и т.д.

Несмотря на полученные в результате многолетнего использования убедительные доказательства отсутствия у КОК влияния на массу тела, у некоторых врачей и пациенток все же остаются необоснованные опасения по этому поводу. Это связано с тем, что случаи увеличения веса от 0,5 до 2 кг не были объяснены исследователями. Прежде всего увеличение массы тела может быть связано с особенностями питания. Женщины, использующие КОК, начинают потреблять пищу, богатую жирами и углеводами, не замечая при этом изменения своего пищевого поведения (Eck L.H., Bennet A.G., 1997). Также прибавка в весе может быть связана с задержкой жидкости. Кроме того, влияние современных КОК на липидный спектр зависит не только от их химической структуры, дозировки и способа применения, но и от исходного уровня липидов у конкретной женщины (Simkin-Silverman L.R., Wing et al., 1998; Захурдаева Л.Д., 2010). В увеличении массы тела существенным является влияние факторов наследственности (Жук С.И., Захурдаева Л.Д., 2010). Незначительная прибавка в весе может наблюдаться на протяжении первых 3 мес приема препаратов с последующей его нормализацией. Поэтому в течение этого периода следует придерживаться диеты. В 3% случаев незначительное увеличение массы тела может быть легко скорректировано изменением рациона и занятиями фитнесом. На сегодняшний день



не существует единой системы оценки веса. Именно поэтому не следует сравнивать данные разных исследований и проводить прямую связь полученных результатов с эффектами КОК. В этих исследованиях не использовались строго установленные методики измерения массы тела, наблюдалось варьирование в градуировке шкалы весов или разница в технике взвешивания (измерение массы тела в разное время суток, натощак или на сытый желудок). Кроме того, применялись КОК 1-го и 2-го поколения, которые обладают анаболической активностью (Международный центр медицины, основанный на доказательствах East Tennessee State University, 2008).

По данным ВОЗ, в 2005 г. во всем мире приблизительно 1,6 млрд взрослых (в возрасте старше 15 лет) имели избыточный вес, а 400 млн – страдали ожирением. По прогнозам специалистов, к 2015 г. примерно 2,3 млрд взрослых будут иметь избыточный вес и более 700 млн – страдать от ожирения.

В настоящее время отмечается резкий рост числа людей с избыточным весом и ожирением в странах с низким и средним уровнем дохода, особенно в городской местности. Разве все они принимали КОК? – Безусловно, нет. Поэтому основной причиной ожирения и избыточного веса является энергетический дисбаланс между потребляемыми и расходуемыми калориями, а также повышенное потребление энергоемких продуктов питания с высоким содержанием жиров и углеводов и небольшим количеством витаминов, минералов и других питательных веществ на фоне снижения физической активности (ВОЗ, 2005).

Ожирение возникает исключительно вследствие неправильного пищевого поведения, а именно:

- прием пищи без чувства голода;
- повышение аппетита во время волнений и стрессов;
- снижение физической активности.

Влияние КОК на обмен веществ является результатом сложного взаимодействия компонентов препарата с метаболическими системами женского организма. Под действием эстрогенов происходит распределение жира по женскому (гиноидному) типу с акцентом на область молочных желез, ягодиц, бедер и нижних отделов живота. Эти гормоны действуют на активность ферментных систем печени, стимулируя синтез целого ряда белков, в т.ч. протеинов, участвующих в процессах жирового и углеводного обмена. Эстрогены понижают концентрацию в плазме крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов. Гестагены 2-го поколения (например левоноргестрел, который входит в состав микрогинона), имеющие остаточную андрогенную активность, выступают как антагонисты эстрогенов. В отношении углеводного обмена и эстрогены, и гестагены, входящие в состав КОК, действуют однонаправленно, снижая чувствительность тканей к инсулину. Учитывая тот факт, что влияние совре-

менных КОК на липидный спектр зависит не только от химической структуры прогестинов, их дозировки и способа применения, но и от исходного уровня липидов у конкретной женщины, нам интересно было изучить влияние препарата Линдинет 20 на массу тела. С этой целью мы провели исследование, разделив женщин на три равные группы (по 40 человек), средний возраст которых составил  $22 \pm 2$  года.

В первую группу вошли женщины с нормальным весом, индекс массы тела (ИМТ) 18,5–22 согласно классификации массы тела, разработанной Международной группой по борьбе с ожирением (рис. 1), нерожавшие, живущие регулярной половой жизнью, с боязнью поправиться.

Вторую группу составили пациентки с аналогичным стилем жизни, нормальным или высоким нормальным весом, ИМТ 22–24,9, у которых существует риск поправиться (наследственная предрасположенность, конституциональные особенности). По мнению С.И. Жук (2009), предрасположенность к избыточной массе тела выше у тех женщин, конституциональный тип которых формировался преимущественно под влиянием эстрогенов.

В третью группу вошли женщины с избыточным весом (ожирение I степени), ИМТ 25–29,9.

Исследование завершили 114 участниц. Из первой группы выбыли две (5%) пациентки по причине межменструальных кровянистых выделений. Их перевели на прием препарата Линдинет 30. Хотя они продолжили применение гормональных контрацептивов, разная дозировка ЭЭ в препаратах Линдинет 20 и Линдинет 30 исключала возможность их участия в исследовании. Во второй группе четыре (10%) женщины не явились на осмотр, и их дальнейшая судьба неизвестна.

В исследование не вошли лица, занимающиеся спортом, фитнесом, а также с ИМТ > 30 (ожирение IIa степени). Это связано с тем, что высокий ИМТ у спортсменов не свидетельствует об ожирении (рис. 2). В норме на мышцы приходится 42% от общей массы тела, на кости скелета – около 16%, на кожу – 18%, на внутренние органы – приблизительно 8%, на жировые отложения – 16%. Женщины, которые участвовали в исследовании, взвешивались в одно и то же время (утром перед завтраком) на одних и тех же весах. В ходе исследования мы не только проводили оценку веса и ИМТ, но и измеряли окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) и определяли соотношение ОТ/ОБ.

Женщины добровольно выбирали гормональный метод контрацепции и не имели противопоказаний к его применению. Они принимали КОК на протяжении 6 мес в режиме 21 день приема и 7 дней перерыв. Пациенток, вошедших в исследование, обследовали до начала приема КОК и на 3-й и 6-й месяц регулярного их использования. В эти же периоды определяли ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост (м)<sup>2</sup>. Кроме того, измеряли ОТ, ОБ, соотношение ОТ/ОБ. Перед назначением КОК проводили общее и гинекологическое обследование, включая ультразвуковую и



| Градация                                      | ИМТ       |
|---|-----------|
| Недостаточная масса тела                      | < 18,5    |
| Нормальный диапазон массы тела                | 18,5-24,9 |
| I степень (избыточная масса тела)             | 25,0-29,9 |
| IIa степень (ожирение)                        | 30,0-34,9 |
| IIb степень (резко выраженное ожирение)       | 35,0-39,9 |
| III степень (очень резко выраженное ожирение) | > 40      |

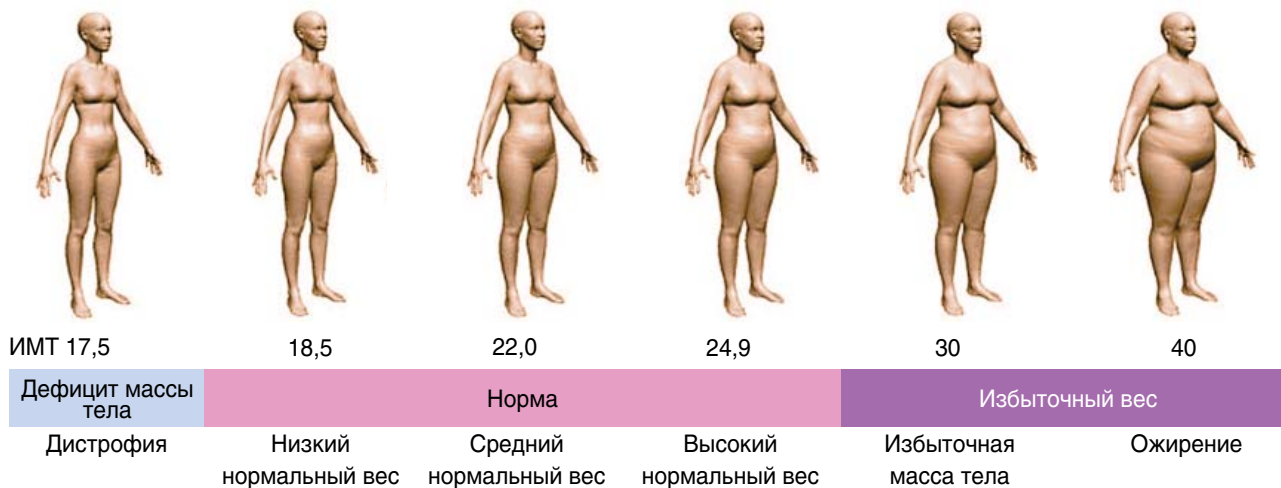


Рис. 1. Классификация массы тела, разработанная Международной группой по борьбе с ожирением (IOTF)



ИМТ 36,6 (а)

ИМТ 41,4 (б)

Рис. 2. Высокий ИМТ при ожирении (а) и чрезмерном развитии мышечной массы (б)

общеклиническую диагностику, для выявления возможных противопоказаний к назначению данного метода контрацепции. Женщинам был предложен современный КОК – Линдинет 20, так как он содержит минимальное количество эстрогенного (20 мкг ЭЭ) и гестагенного (75 мкг гестодена) компонентов. Для препарата Линдинет 20 характерны фармакологические эффекты при минимальных дозах гор-

монов, метаболическая нейтральность, 100% биодоступность, отсутствие первичного метаболизма в печени, «мягкий» антиминералокортикоидный эффект, отсутствие глюкокортикоидного действия (Kuhl H., Drugs, 1996; Tyrer L., 1999). Как известно, глюкокортикоиды регулируют уровень инсулина в крови, при их избытке развивается инсулинорезистентность и, как следствие, ожирение (рис. 3).

Гестоден за счет 100% биодоступности и отсутствия глюкокортикоидного эффекта, первичного метаболизма в печени не претерпевает метаболического преобразования, что минимизирует его возможное влияние на углеводный и жировой обмен.

При снижении дозы эстрогенного компонента до 0,02 мг частота осложнений, связанных с метаболическими нарушениями, резко снижается, и показатели здоровья у женщин, принимающих КОК, не отличаются от таковых в популяции (Кузнецова И.В., 2007). У пациенток с гиперэстрогенией и/или гиперэстрогемией часто наблюдается

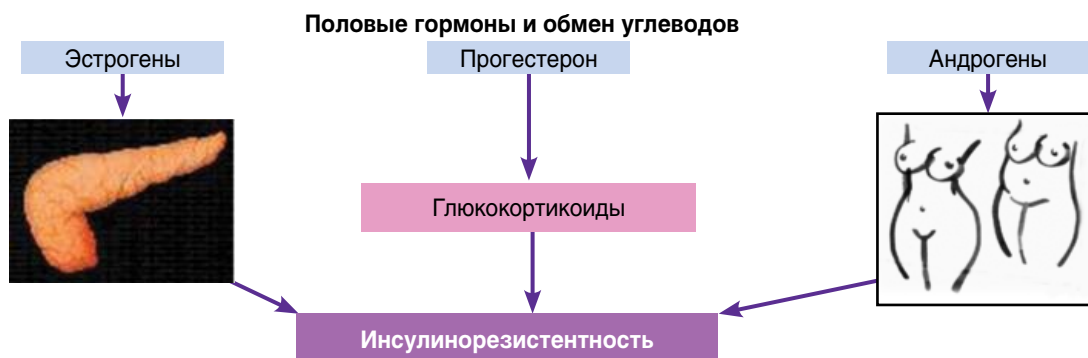


Рис. 3. Участие половых гормонов в регуляции углеводного обмена



избыточный вес, так как это один из основных механизмов формирования инсулинорезистентности и нарушений жирового обмена. Препарат Линдинет 20 содержит не только минимальное количество ЭЭ, но и гестаген (гестоден), обладающий выраженным антиовуляторным индексом, что приводит к снижению уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола в крови до нормальных показателей, соответствующих ранней пролиферативной фазе менструального цикла. Поэтому Линдинет 20 обладает антиэстрогенным эффектом, что приводит к нормализации уровня эстрогенов в крови и препятствует возникновению эстрогензависимых побочных эффектов, связанных с задержкой жидкости в тканях. «Мягкое» антиминералокортикоидное действие дополняет антиэстрогенный эффект гестодена, что обуславливает снижение уровня циркулирующего ренина и купирование таких симптомов гиперэстрогении, как напряжение молочных желез, изменение артериального давления и массы тела. Гестоден не нарушает обмен натрия и калия, не влияет на вес за счет перераспределения жидкости, не является производным 17- $\alpha$ -спиролактона. Это производное 19-нортестостерона, имеющее в данной группе наибольшее сходство антиминералокортикоидного и других фармакологических эффектов с прогестероном (Kirkman R.J.E., 1991; Асецкая И.Л., Белоусов Ю.Б., 2001).

Естественно, что для женщин с избыточной массой тела более предпочтительным будет назначение микродозированного КОК Линдинет 20 с минимальным влиянием эстрогенного и гестагенного компонентов на показатели метаболизма.

Цель нашего исследования состояла в оценке влияния препарата Линдинет 20 на массу тела и показатели метаболизма. Для этого определяли уровень общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицеридов, провели глюкозотолерантный тест (определение уровня сахара крови натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы). Одновременно с уровнем глюкозы измеряли концентрацию в плазме крови иммунореактивного инсулина натощак и после нагрузки. По показателям глюкозы и инсулина, измеряемым натощак, определяли индекс НОМА (глюкоза  $\times$  инсулин/22,5), который характеризует инсулинорезистентность.

В первой группе увеличение массы тела наблюдалось у двух (5,3%) женщин, в среднем до 1,5 кг ( $1,4 \pm 0,1$  кг). ИМТ оставался в нормальном диапазоне 18,5-23 (до приема препарата 18,5-22). Избыточный вес у данных лиц не выявлен, они перешли из низкого в средний нормальный вес. Увеличение массы тела во второй группе было незначительным у двух (5,6%) женщин, в среднем до 1 кг ( $0,6 \pm 0,4$  кг). ИМТ оставался в нормальном диапазоне 22-24,9. Избыточный вес у этих пациенток также не отмечался. Прибавка в весе в третьей группе обнаружена у одной (2,5%) женщины, до 1 кг.

**Линдинет 20**  
75 мкг гестодена 20 мкг этинилэстрадиола

*Легкость мотылька!*

**Современный микродозированный  
комбинированный оральные  
контрацептив от "Рихтер Геденон"**

- Надежная и безопасная контрацепция**  
«...Комбинация 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена является вполне достаточной для торможения овуляции...»  
(Fitzgerald C. et al., 1994)
- Не влияет на обмен веществ и массу тела при длительном применении (в течение нескольких лет)**  
« Такие побочные эффекты оральных контрацептивов, как гиперкоагуляция, повышение артериального давления, изменения в метаболизме липопротеидов и углеводов, головная боль и прибавка массы тела значительно уменьшаются для препаратов, содержащих комбинацию 75 мкг гестодена и 20 мкг этинилэстрадиола...»  
(Bloemenkamp K.W.M., Helmerhorst F.M. et al., 1998)
- Хороший контроль цикла**  
«...21-дневный режим применения комбинации 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена позволяет обеспечить надежную контрацепцию, достаточный контроль цикла и имеет хорошую переносимость».  
(J.Endrikat, M.Cronin et al., 2001; Archer D.F., Gast V.J., 1998)
- Упаковка рассчитана на 3 цикла**

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

**Рихтер Геденон**  
Richter Gedeon  
www.richter.com.ua

Представительство "Рихтер Геденон" в Украине: 01054, г. Киев, ул. Тургеневская, 17-Б.  
Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-19(-11), e-mail: ukraine@richter.kiev.ua  
Информация для специалистов. Подробная информация о препарате содержится в инструкции для медицинского применения и листке-вкладыше. Самолечение опасно для вашего здоровья.



Уменьшение массы тела выявлено во второй группе у восьми пациенток (22,2%), в третьей – у девяти (22,5%) и в среднем составило  $2,8 \pm 0,9$  кг. У большинства женщин (80,7%) не зафиксировано изменений в весе – ни прибавки, ни его снижения; прибавка веса наблюдалась у пяти (4,4%) пациенток, снижение – у 17 (14,9%). Увеличение массы тела было незначительным (колебания в пределах нормы) и, вероятнее всего, было связано с изменением в режиме питания и не служило причиной отказа от метода контрацепции. Наоборот, у некоторых лиц прибавка в весе была желательна. При анализе биохимических показателей на фоне приема препарата Линдинет 20 у пациенток первой группы не было выявлено никаких изменений и отклонений от нормы. У женщин второй и третьей групп не отмечалось изменений в биохимических показателях крови (табл.). Показатели третьей группы достоверно не отличались от показателей второй.

Препарату Линдинет 20 присуща относительная нейтральность в отношении жирового и углеводного обмена. Его можно принимать женщинам не только с нормальной, но и с избыточной массой тела (ожирением I степени). Как известно, КОК обладают профилактическими эффектами относительно возникновения рака эндометрия, яичников и доброкачественных заболеваний молочных желез. Таким образом, Линдинет 20 можно назначать не только с целью контрацепции, но и для коррекции гормональных нарушений – при альгодисменорее, дисгормональных заболеваниях молочных желез, эндометриозе. Эти патологии наблюдаются у лиц с избыточным весом или у тех, чей конституциональный тип сформирован под преимущественным влиянием эстрогенов. В данном случае применение препарата Линдинет 20 с целью контрацепции будет оправданным, поскольку он не вызывает увеличения веса и метаболических нарушений. Для тех женщин, которым требуется высокая доза ЭЭ (30 мкг) с целью устранения межменструальных выделений и хорошего контроля цикла назначают Линдинет 30. В нашем исследовании пациентки, принимающие Линдинет 30, не отмечали увеличения веса и продолжили его прием на протя-

жении одного года. Линдинет 30 можно назначать тем женщинам, у которых конституциональный тип сформирован под влиянием эстрогенов, в возрасте 25–35 лет, когда необходим переход с препарата Линдинет 20 на Линдинет 30, контрацепция с целью реабилитации при воспалительных и невоспалительных заболеваниях органов малого таза (Жук С.И., Захурдаева Л.Д., Дзысь Н., 2009).

Для женщин, желающих использовать метод гормональной контрацепции, можно предложить следующие рекомендации.

1. Стартовый препарат должен обладать минимальной гормональной нагрузкой на цикл приема, например Линдинет 20.

2. При назначении КОК следует отдавать предпочтение препаратам, содержащим низкие дозы гормонов и прогестины последних поколений (Линдинет 20).

3. Необходимо определить, относится ли пациентка к категории лиц с избыточным весом или ожирением (гиноидный или андроидный тип), а также выявить у нее наличие предрасположенности к нарушению липидного и углеводного обмена.

4. С осторожностью назначать КОК женщинам с андроидным типом ожирения, при исходных нарушениях жирового и углеводного обмена. Это связано с высокой метаболической активностью висцерального жира.

5. Влияние современных КОК на вес может зависеть не только от их химической структуры, дозировки и способа применения, но и от исходного уровня липидов у конкретной пациентки.

6. Очень важно предупредить женщину о возможных колебаниях веса и методах решения этой проблемы (соблюдение диеты, поддержание надлежащего уровня физической нагрузки с помощью занятий фитнесом).

7. Незначительное увеличение массы тела не является критичным для женщин и может иметь место даже без применения КОК.

8. Небольшая прибавка в весе может наблюдаться на протяжении первых 3 мес приема КОК с последующей нормализацией.

**Таблица. Биохимические показатели у женщин второй и третьей групп на фоне приема препарата Линдинет 20**

| Показатели                              | Вторая группа |              | Третья группа |              |
|---|---------------|--------------|---------------|--------------|
|   | До приема     | 6 мес приема | До приема     | 6 мес приема |
| Общий холестерин, ммоль/л               | 4,11 ± 0,17   | 4,13 ± 0,12  | 5,07 ± 0,2    | 4,96 ± 0,4   |
| Триглицериды (сыворотки крови), ммоль/л | 1,11 ± 0,07   | 1,12 ± 0,04  | 1,14 ± 0,19   | 1,15 ± 0,12  |
| ХС ЛПВП, ммоль/л                        | 1,24 ± 0,12   | 1,2 ± 0,11   | 1,16 ± 0,1    | 1,1 ± 0,1    |
| ХС ЛПНП, ммоль/л                        | 2,73 ± 0,2    | 2,71 ± 0,4   | 2,96 ± 0,3    | 2,74 ± 0,2   |
| Глюкоза натощак, ммоль/л                | 4,6 ± 0,11    | 4,66 ± 0,14  | 5,07 ± 0,12   | 4,92 ± 0,15  |
| Глюкоза через 2 ч, ммоль/л              | 5,44 ± 0,34   | 5,54 ± 0,3   | 5,6 ± 0,23    | 5,4 ± 0,19   |
| Инсулин натощак, мкЕд/мл                | 17,4 ± 1,19   | 18,0 ± 1,2   | 17,7 ± 2,73   | 16,1 ± 2,6   |
| Инсулин через 2 ч, мкЕд/мл              | 43,0 ± 10,1   | 44,3 ± 11,6  | 44,9 ± 11,0   | 43,7 ± 10,7  |
| Индекс НОМА                             | 3,54 ± 0,21   | 3,7 ± 0,3    | 3,97 ± 0,34   | 3,52 ± 0,23  |





9. Польза от применения КОК (профилактика рака эндометрия, яичников, колоректального рака, уменьшение проявлений предменструального синдрома, лечение эндометриоза) намного выше риска незначительного увеличения веса на фоне гормональной контрацепции.

10. Лицам с андронидным типом ожирения, нарушениями жирового обмена и ИМТ > 30 следует рекомендовать другие виды контрацепции, например только прогестинсодержащие контрацептивы (Лактинет), так как имеются данные, что применение медроксипрогестерона может увеличивать вес.

### Выводы

На фоне приема препарата Линдинет 20 не отмечено увеличения веса и метаболического

дисбаланса. Колебания массы тела находились в пределах нормы. Вероятнее всего, они были связаны с изменением в режиме питания женщин, так как не наблюдались нарушения жирового и углеводного обмена. Прибавка в весе не служила причиной отказа от метода контрацепции, более того, у некоторых исследуемых она была желательной. В тех ситуациях (ИМТ > 30, андронидный тип ожирения, ожирение II степени), когда КОК, согласно рекомендациям ВОЗ, имеют критерий преимущества 2 (метод показан к применению, польза превышает риск, но требуется дополнительное наблюдение), можно рекомендовать только прогестинсодержащие контрацептивы с критерием приемлемости 1 (Лактинет).



## ДАЙДЖЕСТ



### Новые препараты для контрацепции и для лечения рака молочной железы, утвержденные FDA (США) в 2010 г.

**Halaven.** Японской компанией Eisai Inc. разработан оригинальный инъекционный препарат halaven (эрибулина месилат) для лечения рака молочной железы в качестве третьей линии терапии после двух типов химиотерапии. В его состав входит синтетический аналог галахондрина В, полученный из морской губки. Принцип действия препарата состоит в торможении роста раковой клетки. Безопасность и эффективность halaven оценивали в клинических исследованиях с участием 762 женщин. Средняя выживаемость пациенток, принимавших этот препарат, составила 13,1 мес в сравнении с 10,6 мес у тех, кто его не получал. Примерно 25% женщин испытывали побочные эффекты: выпадение волос, усталость, тошнота, поражения периферической нервной системы, запоры, лейкоцитопения, анемия, нейтропения с лихорадкой или без нее.

**Natazia** (эстрадиол + диеногест) Bayer AG – первый пероральный четырехфазный гормональный контрацептив. Безопасность и эффективность препарата изучали в ходе двух клинических исследований с участием 1867 женщин. Выявлены серьезные побочные эффекты: тромбоз глубоких вен, инфаркт миокарда, узловатая гиперплазия печени, лейомиома матки и разрыв кисты яичника. Наиболее часто ( $\geq 2\%$ ) имели место головная боль (в т.ч. мигрень), метроррагия и нерегулярные менструации, боль в груди, дискомфорт или болезненные ощущения, тошнота или рвота, акне и увеличенный вес. Препарат был одобрен в Европе в мае 2009 г. и распространяется под торговым названием qlaira.

**Ella** (улипристала ацетат, HRA Pharma/Watson Pharmaceuticals Inc.) – новый пероральный препарат для экстренной контрацепции (ЭК), благодаря которому пациентка может предотвратить наступление незапланированной беременности в течение 120 ч после незащищенного полового акта или неудачного применения другого контрацептивного средства (другие существующие средства для ЭК эффективны при приеме в течение 72 ч); был одобрен в августе 2010 г.

Новый контрацептив представляет собой таблетки, содержащие 30 мг агониста/антагониста прогестерона, который подавляет овуляцию или отодвигает ее сроки. Продукт ранее уже был представлен в Европе под маркой ellaOne в мае 2009 г. В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность и безопасность препарата. Общественные группы, выступающие против абортов, требовали отклонить заявку на препарат, отмечая сходство по химической структуре улипристала с мифепристоном, используемым для медикаментозного аборта. Однако группа экспертов FDA не обнаружила доказательств abortивного действия препарата при использовании его в рекомендуемой дозе 30 мг. Среди побочных эффектов улипристала отмечают: головная боль, тошнота, боль в животе, дисменорея, усталость и головокружение. Средства ЭК, содержащие левоноргестрел, ранее утвержденные FDA, имеют схожие негативные последствия. Улипристал не назначают женщинам с установленной или предполагаемой беременностью, а также пациенткам, кормящим грудью. Препарат будет отпускаться по рецепту врача.

*Robert Lowes, St. Louis, Missouri  
FDA Approves Emergency Contraceptive With  
5-Day Time Frame  
<http://www.medscape.com/viewarticle/726937>*



# Случай трихомоноза у беременной и ее новорожденной девочки

Г.И. Мавров, д.м.н., профессор, директор

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», г. Харьков

Т.В. Осинская, Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

В литературе сведения о распространенности трихомоноза среди беременных, рожениц и новорожденных малочисленны, неоднородны, а нередко и противоречивы. В структуре заболеваемости среди инфекций, передающихся половым путем (ИППП), трихомоноз у женщин детородного возраста отмечается в 30%, а у беременных — в 40% случаев. Нередко существует угроза прерывания беременности (36,7%), самопроизвольного аборта, мертворождения, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. В большинстве случаев идентификация инфекционного агента остается незарегистрированной. Примерно 5-7% детей, родившихся от матерей, инфицированных *Trichomonas vaginalis*, заражаются интранатально. Также существуют единичные сообщения о выявлении *T. vaginalis* в околоплодной жидкости и легких новорожденных [1-9].

Предлагаем вашему вниманию собственное клиническое наблюдение. Больная Г., 27 лет, поступила на дородовую госпитализацию и родоразрешение в родильный дом г. Харькова на сроке беременности 40 нед. Нами были проанализированы особенности анамнеза жизни, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности, родов и послеродового периода, исхода беременности и раннего неонатального периода новорожденной.

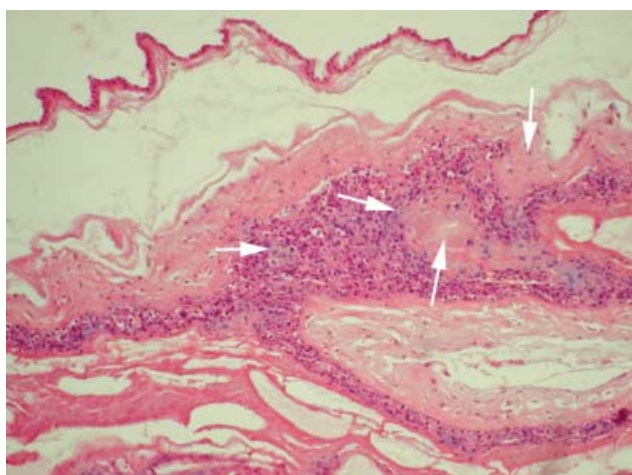
Из анамнеза: менструальная функция — с 14 лет, без особенностей. Половую жизнь пациентка начала с 16 лет вне брака, применяла барьерные методы контрацепции для предохранения от неплановой беременности. Последние 2 года находится в зарегистрированном браке, внебрачные сексуальные контакты отрицает. Перенесла такие заболевания, как детские инфекции, ОРЗ, бронхит. Сопутствующая патология — диффузный зоб I степени. Аллергологический анамнез не отягощен. Со слов женщины, ранее болезнью Боткина, туберкулезом, венерическими заболеваниями не страдала. Обследования для выявления ИППП и гемотрансфузии до беременности ей не проводили. Муж по поводу ИППП не обследовался и не лечился. Вредные привычки отрицает. Из гинекологического анамнеза: до беременности отмечались хронический двусторонний оофорит, поликистоз яичников, первичное бесплодие, кольпит неясной этиологии. Из акушерского анамнеза: первая беременность, первые роды,

фетоплацентарная недостаточность, анемия беременных I степени. Стала на учет в женской консультации по поводу беременности на сроке 14 нед. По данным УЗИ (на сроке 35 нед), выявлены признаки фетоплацентарной недостаточности. При поступлении в роддом общее состояние удовлетворительное, температура тела 36,6 °С, пульс 80 уд/мин, АД 130/80 мм рт. ст. Имелись жалобы на умеренные выделения из влагалища слизистого характера без запаха, усилившиеся во время беременности. Периодически беспокоит зуд в области половых органов; самостоятельно не лечилась. При осмотре отмечено, что кожные покровы и видимые слизистые розовые, чистые; влагалище нерожавшей, слизистая умеренно гиперемирована; вагинальное отделяемое в умеренном количестве слизистого характера, без запаха. Эрозивные процессы на шейке матки не наблюдаются. Плодный пузырь цел. Опухолевых образований в малом тазу не выявлено. Уретра без особенностей, отделяемого из уретры после массажа не обнаружено. Живот овоидной формы, равномерно увеличен за счет беременной матки. При исследовании на ИППП и TORCH-инфекции во время беременности возбудители не выявлены. В мазке из влагалища отмечены лейкоциты (10-12 в поле зрения), эпителиальные клетки (6-8 в поле зрения), умеренное количество слизи. Общее количество микроорганизмов умеренное, доминирующие морфотипы — грамположительные кокки. В материале из половых путей роженицы при бактериологическом исследовании была обнаружена *T. vaginalis*. Клинический анализ мочи и крови в норме.

Пациентке провели дородовую санацию влагалища 0,05% хлоргексидином и психопрофилактическую подготовку. Роды были самостоятельными на сроке беременности 40 нед (I период — 9 ч, II — 35 мин, III — 10 мин). Также были произведены амниоцентез и амниотомия. В связи с осложнениями при родах — угрозой разрыва промежности — выполнены эпизиотомия и эпизиоррафия. Отмечаются все оболочки, пуповина 50 см; потеря крови 200 мл. Послеродовой период протекал без особенностей, состояние швов промежности удовлетворительное, повышение температуры тела не отмечалось. По данным послеродового УЗИ, состояние миометрия полости матки соответствовало физиологическому течению послеродового периода.



При культуральном исследовании в околоплодной жидкости была обнаружена *T. vaginalis*. Также было проведено морфологическое исследование амниотической оболочки. При макроскопическом исследовании отмечены слегка тусклые, полупрозрачные амниотические оболочки с наличием белесоватых включений; при гистологическом – выраженные дистрофические изменения в эпителии амниона, наличие полей десквамации, ядра эпителия, теряющие свою ориентацию относительно базальной мембраны (рис. 1). В целом клетки эпителия лежат беспорядочно за счет некробиотических изменений, неодинаковых размеров (варьируют от мелких до крупных), что придает эпителию выраженный полиморфизм. Цитоплазма большей части эпителиоцитов – с выраженной базофилией, что можно рассматривать как начальные некробиотические изменения.

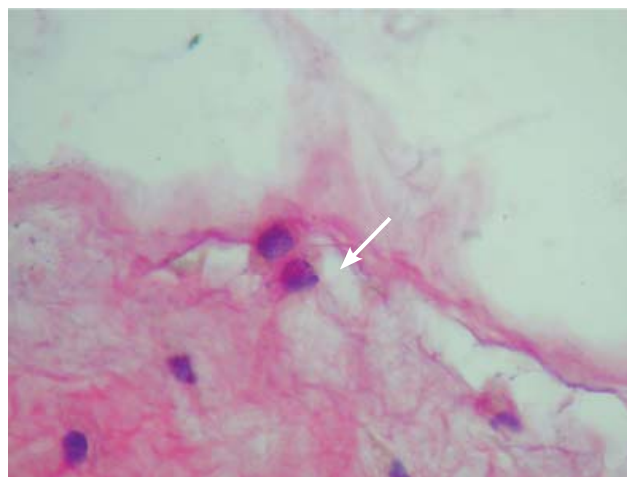


**Рис. 1. Результаты гистологического исследования амниотической оболочки. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x 100**

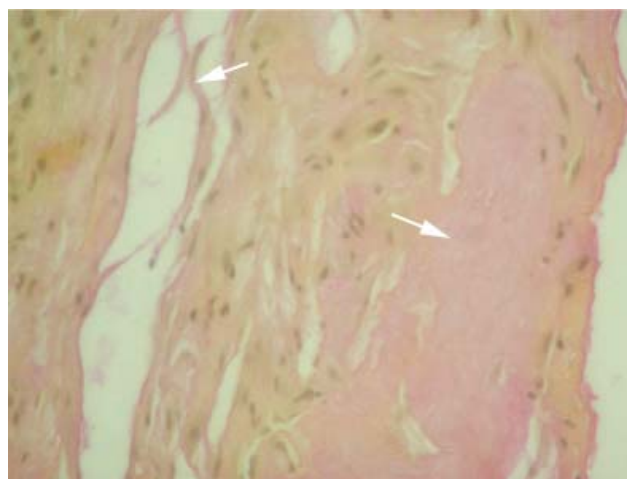
Вместе с тем отмечается появление массивных фибриноидных образований, вокруг которых возникают очаговые лейкоцитарные инфильтраты; клеточные элементы, окружающие поля фибриноидного некроза (миобласты, фибробласты, клетки Кашенко – Гофбауэра), с просветленной вакуолизированной цитоплазмой.

Следует отметить, что среди эпителиоцитов наблюдаются одиночные некрупные клетки треугольной формы с наличием округлого ядра; их цитоплазма базофильна. Некробиотические процессы в эпителии, степень воспалительных реакций наиболее выражены вокруг таких клеток. Описанные клетки являются трихомонадами. При этом в воспалительном инфильтрате преобладают макрофаги, количество лейкоцитов невелико (рис. 2).

Базальная мембрана амниона неравномерна. Встречаются участки ее выраженного утолщения, гомогенизации. При окраске по ван Гизону в этих участках визуализируется грубоволокнистая соединительная ткань. В то же время имеются зоны резкого истончения базофильной мембраны, в этих участках ее наличие угадывается из-за присутствия тонких пикрофуксинофильных волокон, выявляемых при окрашивании по ван Гизону (рис. 3).



**Рис. 2. Наличие среди очагов фибриноидных изменений *T. vaginalis* (клетки с треугольными очертаниями и округлым ядром). Окраска гематоксилином и эозином, ув. x 1000**



**Рис. 3. Неравномерная толщина базальной мембраны с наличием очагов разволокнения, утолщения, гомогенизации. Окраска по ван Гизону, ув. x 400.**

Вместе с тем отмечается некоторое утолщение губчатого слоя. Соединительнотканые волокна губчатого слоя с явлениями умеренно выраженного отека и разволокнения интенсивно пикрофуксинофильны при окрашивании по ван Гизону. В зонах, прилежащих к полям фибриноидного некроза, коллагеновые волокна сливаются в толстые пучки, с трудом дифференцируемые даже при окраске пикрофуксином.

Эндотелий сосудов десквамирован, стенка сосудов резко утолщена, в одних случаях гомогенизирована, в других – интенсивно инфильтрирована лимфоидными элементами. Гомогенизация стенок мелких артерий отмечается за счет гиалинизации. Одновременно в периваскулярном пространстве таких волокон отмечается выраженный периваскулярный склероз.

На основании вышеизложенного можно констатировать, что наличие *T. vaginalis* в околоплодных водах приводит к морфо-функциональным изменениям плодных оболочек с развитием хориоамнионита, что характеризуется массивными фибриноидными некрозами, склеротическими изменениями губчатого вещества, активной макрофагальной реакцией. Степень выраженности указанных изменений,



по всей видимости, зависит как от вирулентности возбудителя, так и от состояния иммунных механизмов в системе мать-плацента-плод. При определенных условиях трихомонадная инфекция может не вызывать никакой реакции или обусловить только слабовыраженное воспаление. Наиболее выраженные изменения характеризуются формированием массивных зон фибриноидного некроза, высокой активацией макрофагальной системы защиты. Формирование масс фибриноидного некроза, пожалуй, можно рассматривать не как усиление физиологической инволюции плодных оболочек, а как исход воспалительного процесса с проявлением реакций активации неспецифического иммунитета. Последствием таких изменений в плодных оболочках при трихомонадной инфекции могут быть нарушение функции гепатоцеллюлярных барьеров и параплацентарного обмена, задержка внутриутробного развития плода, преждевременное прерывание беременности.

Исход родов: живая, доношенная девочка с массой тела 3900 г, ростом 53 см, оценка по шкале Апгар 7-8 баллов. Состояние ребенка удовлетворительное (температура тела 36,6 °С, ЧД 40', ЧСС 140 уд/мин). Крик громкий. Грудь сосет активно. Видимых пороков развития нет. Мышечный тонус достаточный. Рефлексы периода новорожденности средней живости. Большой родничок 1 x 1 см. Кожа и видимые слизистые розовые, чистые. Пуповинный остаток мумифицируется. В легких дыхание пуэрильное. Тоны сердца чистые, ритмичные. Живот мягкий, печень и селезенка не увеличены. При осмотре наружных половых органов отмечено следующее: незначительная отечность вульвы, слизистая не гиперемирована, клитор относительно больших размеров, вход во влагалище закрыт вязкой слизью. Стул и мочеиспускание в норме. Физиологическая потеря веса в пределах нормы. Ребенку произведена профилактика гонобленореи, противотуберкулезная вакцинация. Результаты клинического исследования крови и мочи в норме. При культуральном исследовании вагинального отделяемого, взятого на 3-й день жизни девочки, была обнаружена *T. vaginalis*. Санацию и контроль излеченности матери и ее новорожденной дочери проводили согласно Приказу МЗ Украины № 286 и методическим рекомендациям [3, 6].

У данной женщины с отягощенным гинекологическим и акушерским анамнезом в период беременности не был этиологически верифицирован кольпит, поскольку отсутствовали классические симптомы урогенитального трихомоноза, а исследование на трихомонадную инфекцию (обычно проводимое только бактериоскопическим методом) не дало возможности обнаружить *T. vaginalis*. Поскольку урогенитальные инфекции как в период планирования, так и во время беременности не диагностировали, антимикробную терапию не назначали. Предродовая санация родовых путей беременной, проводимая раствором хлоргексидина 0,05% для эрадикации *T. vaginalis*, оказалась недостаточной. Состояние половых органов ребенка расценивалось нами как проявление пограничного

состояния у новорожденных — полового криза [2]. Отсутствие клинических признаков урогенитального трихомоноза у девочки в раннем неонатальном периоде, очевидно, связано с транзиторной эстрогемией, особенностями строения эпителиального покрова вульвы и влагалища новорожденных, кислой средой влагалища, а также наличием материнских антител, прошедших через плацентарный барьер. Полученные нами результаты совпадают с немногочисленными литературными данными [1, 2, 7, 9].

### Выводы

Этот клинический случай подтверждает, что выявление трихомонадной инфекции среди беременных, рожениц и новорожденных в значительной степени зависит от используемых диагностических методов. На основании вышеизложенного можно сделать выводы о том, что наличие *T. vaginalis* в околоплодных водах приводит к морфофункциональным изменениям плодных оболочек и к развитию хориоамнионита. Наличие *T. vaginalis* не только в родовых путях матери, но и в околоплодной жидкости и оболочках обуславливает возможность как интранатального, так и внутриутробного инфицирования плода. Практическую значимость имеет выделение групп риска среди данного контингента женщин с целью их лечения во время беременности для предупреждения инфицирования новорожденных.

### Литература

1. Клименко Б.В. Трихомоноз мужчин, женщин и детей / Клименко Б.В., Авазов З.Р., Барановская В.Б., Степанова М.С. — СПб, 2001. — 184 с.
2. Коколина В.Н. Гинекология детского возраста / В.Н. Коколина. — М.: Медпрактика, 2003. — 268 с.
3. Кисина В.И. Урогенитальные инфекции, передаваемые половым путем, у детей: клинические аспекты диагностики и лечение / В.И. Кисина // Лечащий Врач. — 2004. — № 5.
4. Мавров Г.І. Урогенітальний трихомоніаз: новітні підходи до діагностики і лікування (методичні рекомендації) / Мавров Г.І., Степаненко В.І., Чінов Г.І. та ін. — К., 2004. — 22 с.
5. Малова И.О. Влагалищные выделения у девочек: этиология, клиника, диагностика, лечение / И.О. Малова. — Media consilium, 2004.
6. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития / Под ред. академика РАМН, проф. В.И. Кулакова, проф. Е.В. Уваровой. — М.: Триада, 2004. — С. 50-56.
7. Фадеев А.С. Патоморфологические исследования последов на наличие признаков внутриутробного инфицирования / А.С. Фадеев, Н.В. Суслонова, Л.И. Герасимова // Социально-гигиенический мониторинг практика применения и научное обеспечение. — М., 2000. — С. 122-124.
8. Хаммершлаг М.Р. Заболевания, передаваемые половым путем у детей / М.Р. Хаммершлаг // ИППП. — 1999. — Т. 3. — С. 4-11.
9. Saurina G.R. Trichomoniasis in pregnancy / Saurina G.R., Mc Cormack W.M. // Sex Transm Dis. — 1997. — № 24. — P. 361-2.



# МОВАЛІС

МЕЛОКСИКАМ



## ШВИДКО ВПЕВНЕНО НАДІЙНО



 **Boehringer  
Ingelheim**

Представництво компанії Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ: 01054, Київ, вул. Турґеневська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05  
Реєстраційні посвідчення: UA/2683/03/01, UA/2683/02/02, UA/2683/01/01, UA/2683/02/01.



# Частота мутации генов MTHFR у беременных с гестозом

Ф.Т. Ибрагимова, А.А. Абдуллаева, к.м.н., старший научный сотрудник  
НИИ акушерства и гинекологии МЗ Азербайджанской Республики, Баку

Одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, проявляющимся полиорганной функциональной недостаточностью, развитием гипертензии, отеков и протеинурии после 20 нед гестации, является гестоз, который занимает ведущее место в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на многочисленные исследования последних лет, до сих пор не выяснены патогенетические механизмы развития данной патологии.

В последние годы интенсивно изучается роль наследственных форм тромбофилии как фактора риска развития тромбозов и тромботических осложнений при беременности. Доказано, что гипергомоцистеинемия может приводить к привычным выкидышам, преэклампсии, задержке внутриутробного развития плода и другим осложнениям беременности [1, 4]. По мнению авторов, роль гипергомоцистеинемии в патогенезе гестоза связана с развитием дисфункции эндотелиальных клеток и дисбалансом факторов гемокоагуляции [2, 3, 5].

Наиболее распространенной причиной гипергомоцистеинемии являются мутации генов, контролирующих активность ферментов, в частности метилентетрагидрофолатредуктазы (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR), участвующих в метаболизме гомоцистеина. К настоящему времени обнаружено 17 вероятных точечных мутаций этих генов, из которых наиболее частой и клинически значимой является С677Т. Данная мутация приводит к замене аланинового остатка на валиновый в молекуле белка MTHFR. В результате этого аномальный белок становится более чувствительным к температуре и теряет свою активность, что и вызывает гипергомоцистеинемия [5, 6].

Целью настоящей работы является изучение частоты мутаций гена, контролирующего активность MTHFR, и уровня гомоцистеина плазмы беременных с гестозом различной степени тяжести.

## Материалы и методы исследования

Были обследованы 83 женщины в возрасте от 26 до 41 года с легким и среднетяжелым клиническим течением гестоза. Диагноз гестоза у них установлен на основании ведущих клинических симптомов различной степени выраженности – наличие протеинурии, отеков и гипертензии. Степень тяжести данной

патологии оценивали по бальной системе Г.М. Савельевой. При оценке степени тяжести гестоза среди обследованных у 45 пациенток была диагностирована легкая степень заболевания и у 38 – среднетяжелая. Контрольная группа состояла из 50 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности.

Определение содержания гомоцистеина в плазме проводили с помощью коммерческого иммуноферментного набора фирмы Axis-Shield (Великобритания). Забор крови у пациенток производили натощак, плазму отделяли центрифугированием на холоде в течение 15–30 мин после венепункции. Определение мутации С677Т гена MTHFR осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием технологии биочипов. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistika 6.0.

## Результаты и их обсуждение

Частота исследуемой мутации у здоровых беременных и у пациенток с гестозом различной степени тяжести представлена в таблице 1.

Как показывают данные таблицы 1, у здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью частота генотипа С/Т составляет 38%, гомозиготного генотипа Т/Т аллели С677Т – 6,0%. У пациенток с легким и среднетяжелым течением гестоза частота генотипа С/Т составляет 42,2 и 39,5% соответственно, а частота встречаемости генотипа Т/Т в этих группах обследованных несколько отличается от аналогичных показателей в группе здоровых беременных – 4,4 и 10,5% соответственно.

При сравнении частоты генотипов между этими группами обследованных статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Частота мутации аллели Т С677Т гена, кодирующего активность MTHFR, у пациенток с легким течением гестоза составила 25,5%, у женщин с формой гестоза средней тяжести – 30,2%, а у здоровых беременных – 25,0%.

Несмотря на повышение частоты встречаемости гомозиготного генотипа Т/Т у беременных со среднетяжелым течением гестоза, по сравнению с таковой у лиц с легким течением гестоза и здоровыми беременными, разница в показателях встречаемости полиморфизма С677Т гена, кодирующего активность MTHFR, в этих группах обследованных недостоверна ( $p > 0,05$ ).



**Таблица 1. Частота генотипов и аллелей МТНFR у пациенток с гестозом различной степени тяжести и здоровых беременных**

| Группа обследованных                     | Частота генотипов |       |      | Частота аллелей |       |
|--|-------------------|-------|------|-----------------|-------|
|  | генотип           | число | %    | С               | Т     |
| Здоровые беременные                      | С/С               | 28    | 56,0 | 0,750           | 0,250 |
|  | С/Т               | 19    | 38,0 |                 |       |
|  | Т/Т               | 3     | 6,0  |                 |       |
| Пациентки с легкой формой гестоза        | С/С               | 24    | 53,3 | 0,745           | 0,255 |
|  | С/Т               | 19    | 42,2 |                 |       |
|  | Т/Т               | 2     | 4,4  |                 |       |
| Женщины с формой гестоза средней тяжести | С/С               | 19    | 50,0 | 0,697           | 0,302 |
|  | С/Т               | 15    | 39,5 |                 |       |
|  | Т/Т               | 4     | 10,5 |                 |       |

Таким образом, в проведенных нами исследованиях не было выявлено различий в частоте распределения гомозиготных и гетерозиготных форм аллели С677Т гена, кодирующего активность МТНFR, у здоровых беременных и у женщин с гестозом различной степени тяжести.

Учитывая литературные данные о токсическом и атерогенном действии гомоцистеина на эндотелий сосудов и о возможном повышении содержания гомоцистеина в крови пациенток с полиморфизмом С677Т, нами изучено содержание гомоцистеина у лиц с гестозами различной степени тяжести, гомо- и гетерозиготных носителей этой мутации.

Средние показатели содержания гомоцистеина у больных гестозом различной степени тяжести и у здоровых беременных, гомо- и гетерозиготных носителей мутации С677Т гена, кодирующего активность МТНFR, представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, средний уровень гомоцистеина у беременных с генотипом Т/Т выше, чем у пациенток с генотипами С/Т и С/С. Средний уровень гомоцистеина у женщин с легким и среднетяжелым течением гестоза и генотипом С/Т более чем в 1,5 раза выше, чем у здоровых беременных. Однако разница в средних показателях гомоцистеина в этих группах обследованных статистически не достоверна ( $p > 0,05$ ).

Кроме того, в группе пациенток с легким течением гестоза и с генотипом Т/Т уровень гомоцистеина достоверно выше, чем в группе здоровых беременных с аналогичным генотипом ( $p < 0,05$ ).

Весьма существенно, что самые высокие показатели содержания гомоцистеина наблюдаются у лиц с относительно тяжелым течением гестоза. Среднее содержание гомоцистеина у них составляет  $22,5 \pm 2,26$  мкмоль/л и превышает его уровень в группе пациенток с физиологически протекающей беременностью на 13 мкмоль/л. Таким образом, на основании полученных данных можно прийти к заключению, что наличие Т-аллели гена, кодирующего активность МТНFR, у больных гестозом приводит к повышению уровня гомоцистеина.

Необходимо отметить, что причины повышения уровня гомоцистеина у пациенток могли быть связаны как с наличием Т-аллели гена, кодирующего активность МТНFR, так и со взаимодействием генотипа с факторами окружающей среды (особенности питания, экономические и социальные условия, образ жизни). Известно, что взаимодействие генотипа с факторами окружающей среды может привести к различным фенотипическим проявлениям наследственной предрасположенности.

Результаты исследований некоторых авторов свидетельствуют, что одной из главных причин повышения уровня гомоцистеина является недостаточность фолатов [6]. Авторы продемонстрировали возможность снижения уровня гомоцистеина в крови и улучшения клинического состояния больных после терапии витаминами В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислотой. В литературе также имеются сведения о незначительной роли гомоцистеина в патогенезе гестоза, а также связи гомоцистеина с основными

**Таблица 2. Средние показатели содержания гомоцистеина (мкмоль/л) у пациенток с гестозом и здоровых беременных в зависимости от генотипа МТНFR**

| Генотипы | Здоровые беременные     | Женщины с легким течением гестоза | Пациентки со среднетяжелым течением гестоза |
|----------|-------------------------|-----------------------------------|---|
| С/С      | $8,1 \pm 0,05$ (n = 28) | $10,5 \pm 1,32$ (n = 24)          | $12,6 \pm 0,9$ (n = 19)                     |
| С/Т      | $8,9 \pm 1,2$ (n = 19)  | $13,9 \pm 0,98$ (n = 19)          | $15,0 \pm 1,0$ (n = 15)                     |
| Т/Т      | $9,5 \pm 3,84$ (n = 3)  | $16,7 \pm 4,03$ (n = 2)           | $22,5 \pm 2,26$ (n = 4)                     |



факторами риска развития тромбоза [7]. Предполагается, что дефицит фолатов независимо от других факторов может играть роль в развитии осложнений беременности, вызывая гипоперфузию плаценты. Исследователи считают, что установить различия в концентрации фолатов в плазме беременных крайне сложно из-за широкого применения поливитаминов в пренатальном периоде.

Литературные данные, посвященные изучению взаимосвязи полиморфизма гена, кодирующего активность МТНFR, с развитием гестоза, противоречивы. Среди многочисленных сообщений относительно частоты встречаемости мутации С677Т гена, кодирующего активность МТНFR, у пациенток с гестозом имеются работы, где авторы выявили повышение частоты этой аномалии при данном осложнении беременности. Таким образом, они сделали заключение о повышении риска развития гестоза у женщин – носителей данной аномалии [6]. Другие авторы с целью анализа ассоциаций между частотой встречаемости исследуемой мутации и гестозом у беременных вычисляли степень риска. В результате этого было доказано, что повышение риска развития гестоза у носителей аллели МТНFR С677Т по сравнению со здоровыми женщинами статистически незначимо [7].

Полиморфизм С677Т гена, кодирующего активность МТНFR, приводит к возникновению термолабильности и снижению конверсии гомоцистеина в метионин и таким образом к повышению уровня гомоцистеина в крови. В связи с этим было высказано предположение, что гипергомоцистеинемия, оказывая повреждающее действие на эндотелиальные клетки, способствует развитию эндотелиальной дисфункции при гестозе. Ряд авторов считает, что при гипергомоцистеинемии может возникать резистентность к активированному протеину С в результате ковалентного соединения гомоцистеина с активированным фактором Va свертывания крови [8]. Снижение устойчивости Va фактора к активированному протеину С, как правило, приводит к повышению склонности организма к тромботическим осложнениям и эндотелиальной дисфункции [9].

Таким образом, остается открытым вопрос, является ли полиморфизм С677Т гена, кодирующего

активность МТНFR, самостоятельным фактором риска развития гестоза или повышение уровня гомоцистеина – это следствие других состояний, предрасполагающих к развитию осложнений беременности. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли наследственной тромбофилии, обусловленной мутацией С677Т гена, кодирующей активность МТНFR, в патогенезе гестоза.

#### Литература

1. Макацария А.Д. Тромбофилия и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М., 2003.
2. Мурашко Л.Е. Влияние гипергомоцистеинемии на тяжесть гипертензии у беременных и перинатальные исходы / [Мурашко Л.Е., Бадоева З.Т., Бадоева Ф.С. и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – С. 24-29.
3. Kosmas I.P. Association С677N polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with hypertension in pregnancy and preeclampsia: a meta-analysis / Kosmas I.P., Tatsioni A., Ioannidis J.P. // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22, № 9. – P. 1655-1662.
4. Hague W.M. Homocystein and pregnancy // Best. Pract. Res. Clin. Obstetr. Gynecol. – 2003. – Vol. 17, № 3. – P. 459-469.
5. Myatt L. Vascular biology of preeclampsia / Myatt L., Webster R.P. // J. Thromb. Haemost. – 2009. – Vol.7, № 3. – P. 375-384.
6. Fodinger M. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolat reductase / Fodinger M., Hori W., Sundrer-Plassmann G. // J. Nefrology. – 1999. – Vol. 13. – P. 1-17.
7. Kahn S.R. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia study / Kahn S.R., Platt R., McNamara H. et al. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 200, № 151. – P. 11-151.
8. Coppola A. Homocystein, coagulation, platelet function and thrombosis / Coppola A., Davi G., DeStefano V. et al. // Semin. Thromb. Haemost. – 2000. – Vol. 26. – P. 245-254.
9. Undas A. Homocystein inhibits inactivation of factor Va by activated protein C / Undas A., Williams E.B., Butenas S. et al. // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 4389-4397.





# Особливості ремоделювання та діастолічної функції лівих відділів серця у вагітних з гіпертензивними розладами

В.Є. Лавринюк, к.м.н.; А.В. Белкіна, завідувачка відділення екстрагенітальної патології вагітних;  
М.М. Токарчук, головний лікар Луцького клінічного пологового будинку

**Г**іпертензивні розлади (ГР) у вагітних залишаються однією з найактуальніших проблем перинатальної медицини. Частота вказаного ускладнення гестаційного процесу сягає 18% і не має тенденції до зниження. Традиційно ГР вагітних посідають друге-третє місце у структурі причин материнської смертності. Перинатальна смертність при них коливається від 10 до 30% [3, 5, 7].

Ехокардіографія (ЕхоКГ) є безпечним і чутливим методом оцінки структурних змін серця, в т.ч. ранніх доклінічних проявів патологічних процесів та адаптивних компенсаторних змін під час вагітності.

Для пацієнок з артеріальною гіпертензією (АГ) одним із найбільш характерних є розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ), порушення його ремоделювання та виникнення діастолічної дисфункції. Під час гестації створюються додаткові передумови для перевантаження серця об'ємом, що саме по собі здатне викликати певні структурно-функціональні особливості роботи серцево-судинної системи [12]. Однак незважаючи на безумовну клінічну значимість зазначених факторів для перебігу АГ, їхня прогностична цінність щодо перебігу власне вагітності є недостатньо з'ясованою.

Мета нашої роботи полягала у вивченні особливостей структурного ремоделювання лівих відділів серця, в оцінці діастолічної функції ЛШ при різних формах ГР у вагітних, а також у спробі встановити прогностичну залежність перебігу вагітності від вираженості структурної перебудови камер лівих відділів серця та функціональної спроможності міокарда.

## Матеріали і методи дослідження

Нами було обстежено 130 вагітних із ГР віком 23-34 роки (в середньому  $27,2 \pm 2,2$  року) на строках гестації 30-36 тиж. У залежності від градації АГ всі досліджувані були розподілені на три групи. До першої групи ( $n = 64$ ) ввійшли пацієнтки з хронічною АГ (ХАГ), м'якою чи помірною, з тривалістю гіпертензивного анамнезу 1,5-12 років (в середньому 5,2 року), АГ без ознак уражень екстракардіальних органів-мішеней. Другу групу ( $n = 22$ ) становили

особи з гестаційною АГ (ГАГ), м'якою чи помірною, (виникнення АГ вперше в житті після 20-го тижня даної вагітності), на фоні якої при подальшому спостереженні не розвинулася прееклампсія. До третьої групи ( $n = 24$ ) ввійшли жінки з явищами прееклампсії від легкого до важкого ступеня без гіпертензивного анамнезу в минулому. Критерієм виключення з дослідження був прийом з гіпотензивною метою  $\beta$ -адреноблокаторів та антагоністів кальцію (за необхідності корекцію артеріального тиску проводили за допомогою метилдофи).

Діагноз встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України № 676 та згідно зі встановленими клінічними протоколами.

Групу контролю становили 20 нормотензивних осіб аналогічного віку, строку гестації та антропометричних даних (площі поверхні тіла), причиною обстеження яких були аускультативні шуми серця без підтверженої надалі кардіологічної патології.

Не включали в дослідження пацієнок з обтяженим анамнезом щодо ревматизму, вроджених чи набутих клапанних аномалій, операцій на серці, з індексом маси тіла на момент дослідження понад  $35 \text{ кг/м}^2$ , за наявності стійкої тахікардії (частота серцевих скорочень [ЧСС] у спокої понад 90 уд/хв). До групи хворих на ХАГ не входили пацієнтки із симптоматичною АГ.

Структурно-функціональний стан лівих відділів серця оцінювали у спокої у положенні пацієнок на лівому боці методом ЕхоКГ на апаратах Toshiba Nemio та Ultima Pro з допомогою датчика 2,5-4,0 мГц у стандартних позиціях за загальноприйнятою методикою [6]. При проведенні ЕхоКГ дотримувались рекомендацій Американської асоціації ехокардіографістів.

Кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ визначали у мілілітрах як відстань між лівим контуром міжшлуночкової перегородки (МШП) і поверхнею ендокарда задньої стінки (ЗС) на рівні зубця R на ЕКГ. Кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ вимірювали у мілілітрах як мінімальну відстань між стінками ЛШ в місці найбільшого зближення ЗС ЛШ і МШП. Товщину МШП визначали в кінці діастолі



між лівим і правим контурами МШП на рівні зубця R на ЕКГ. Товщину ЗС ЛШ в кінці діастолі вимірювали як відстань від ендо- до епікардіальної поверхні задньої стінки на рівні зубця R на ЕКГ. Кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систоличний об'єм (КСО) ЛШ розраховували у мілілітрах за модифікованою моделлю Сімпсона. Індокси відповідних показників отримували шляхом їхнього співвідношення з площею поверхні тіла.

Розраховували масу міокарда ЛШ та її відношення до площі поверхні тіла – індекс маси міокарда (ІММ) [4]. Визначали характер структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за А. Ganau (1992) за ІММ ЛШ та відносною товщиною стінок міокарда. Використовували розрахункові індокси співвідношень отриманих розмірів до площі поверхні тіла. Визначали передньо-задній розмір ЛШ парастернально по довгій осі ЛШ в М-режимі. Об'єм лівого передсердя (ЛП) вимірювали в кінці діастолі передсердь із чотирикамерної апікальної позиції за модифікованою моделлю Сімпсона.

Для оцінки діастолічної функції ЛШ визначали такі параметри: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (Е), максимальну швидкість передсердної систоли (А), співвідношення Е/А, час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення (DT), час ізводемичного розслаблення (IVRT) [8].

У залежності від змін показників мітрального кровотоку виділяли декілька його варіантів: аномальну релаксацію (Е/А < 1 і/або подовження DT, і/або подовження IVRT), псевдонормалізований (Е/А > 1, нормальні DT і IVRT, але при проведенні проби Вальсальви Е/А < 1 і при аналізі доплерограм потоків у легеневиx венах переважав ретроградний потік крові), рестриктивний (Е/А ≥ 2, і/або скорочення DT і IVRT). Оцінку ступеня вираженості порушень діастолічної функції ЛШ проводили індивідуально для кожної пацієнтки з урахуванням її віку та ЧСС. При оцінці діастолічної функції дотримувались рекомендацій робочої групи з діастолічної серцевої недостатності Європейської спільноти кардіологів [13].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 5,5 (StatSoft, США). Середні величини представлені у вигляді ( $M \pm m$ ), де М – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього значення. При порівнянні середніх значень використовували t-критерій Стьюдента. Результати вважали статистично достовірними при значеннях  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Унаслідок проведеного дослідження було виявлено певну неоднорідність структурно-функціональних змін серцево-судинної системи вагітних при різних формах ГР (табл.).

При аналізі об'ємних показників лівих відділів серця спостерігається невелике розширення ЛШ у пацієнток груп із ХАГ та прееклампсією порівняно

з контролем. У 14 з 64 (21,9%) представниць першої групи (з ХАГ) індокси КДР та КДО виявились вищими за норму. У випадку прееклампсії підвищення цих показників було зареєстровано у 17 з 24 (70,8 %) обстежуваних. При ГАГ лише у трьох із 22 (13,6 %) жінок констатували невелику дилатацію ЛШ, що практично є на рівні контрольних показників (10%).

Функціональні показники скоротливої здатності ЛШ виявились в межах норми (фракція викиду [ФВ] понад 58%) у переважній більшості досліджуваних – у 123 з 130 (93,8%). Однак якщо для контролю типовим є переважно гіперкінетичний тип гемодинаміки (середньогруповий показник ФВ майже 67%), то за наявності ГР він стає нормокінетичним, а у випадку з прееклампсією – з виразною тенденцією до зниження систолічної функції міокарда. У семи з 24 (29,1%) осіб цієї групи спостерігалася ФВ менше 58%, проте в жодному випадку не було відмічено зниження ФВ до 52%. Зазначені зменшення ударного та хвилинного об'ємів при розвитку прееклампсії відповідають літературним даним [1, 2, 12, 14].

При оцінці товщини стінок ЛШ виявлено ознаки гіпертрофії міокарда у групі жінок із ХАГ: у середньому у цій групі показник ІММ становив 124,4 г/м<sup>2</sup> (норма до 110 г/м<sup>2</sup>). Індекс Penn-convention виявився підвищеним у 19 з 64 (29,7%) представниць цієї групи. Аналогічне, але незначне підвищення ІММ ЛШ спостерігалася також у групі вагітних із прееклампсією (середньогруповий показник 115,5 г/м<sup>2</sup>). Проте слід зауважити, що висновок щодо наявності гіпертрофії ЛШ у вагітних за результатами розрахунку ІММ ЛШ за методикою Penn-convention є не досить коректним, оскільки суттєво залежить від розміру порожнини (КДР) ЛШ, який вагомо зростає наприкінці вагітності. До того ж маса тіла жінок під час гестації не є сталою величиною.

При оцінці геометрії ЛШ також спостерігаються деякі групові особливості. Так, у групі жінок із ХАГ на фоні підвищеного ІММ ЛШ можна відмітити наявність ексцентричної гіпертрофії міокарда ЛШ у 17 з 19 випадків (індекс відносної товщини стінок [ВТС] до 0,45), у двох пацієнток гіпертрофія мала концентричний характер, ще в одному випадку виявлено концентричне ремоделювання (ВТС понад 0,45 у поєднанні з нормальною масою міокарда ЛШ). Крім того, середньогруповий показник ВТС у пацієнток цієї групи має відчутну тенденцію до підвищення у порівнянні з іншими групами. Отже, при постгестаційному спостереженні за умов зниження ОЦК слід очікувати подальшого підвищення цього показника і відповідно наростання концентричного ремоделювання міокарда, ЛШ, що, як відомо, є прогностично несприятливим фактором [10]. Натомість геометричне моделювання пацієнток інших груп не мало суттєвих відмінностей від групи контролю, що відповідає даним літературних джерел [9, 11, 14].



Таблиця. Структурно-функціональні зміни лівих відділів серця у пацієток при різних типах ГР під час вагітності

| Показники                        | Перша група<br>(n = 64) ХАГ | Друга група<br>(n = 22) ГАГ | Третя група<br>(n = 24)<br>Преєклампсія | Група контролю<br>(n = 20) |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|----------------------------|
| Передньо-задній розмір ЛП, см    | 3,89 ± 0,45                 | 3,73 ± 0,47                 | 3,92 ± 0,55                             | 3,54 ± 0,33                |
| Індекс ЛП, мм/м <sup>2</sup>     | 29,3 ± 4,2*                 | 27,6 ± 3,5                  | 29,5 ± 5,2*                             | 24 ± 4,6                   |
| КДР ЛШ, мм                       | 53,5 ± 4,3                  | 51,1 ± 5,0                  | 55,6 ± 4,2                              | 48,6 ± 4,9                 |
| Індекс КДР ЛШ, мм/м <sup>2</sup> | 2,82 ± 0,44                 | 2,75 ± 0,40                 | 2,9 ± 0,54                              | 2,58 ± 0,35                |
| КДО ЛШ, мл                       | 114,4 ± 3,5                 | 109,5 ± 4,6                 | 122,6 ± 6,2*                            | 98,4 ± 2,7                 |
| Індекс КДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup> | 63,3 ± 4,0                  | 60,6 ± 4,1                  | 67,8 ± 5,8*                             | 54,2 ± 3,3                 |
| КСР ЛШ, мм                       | 34,6 ± 3,5                  | 33,4 ± 3,0                  | 36,9 ± 3,8*                             | 29,8 ± 2,7                 |
| КСО ЛШ, мл                       | 42,3 ± 3,3*                 | 39,4 ± 4,3                  | 48,2 ± 4,1*                             | 33,8 ± 4,1                 |
| Ударний об'єм ЛШ, мл             | 72,1 ± 3,8                  | 70,1 ± 3,0                  | 74,7 ± 3,6                              | 64,6 ± 3,6                 |
| ФВ, %                            | 63,3 ± 3,4                  | 64,5 ± 4,2                  | 61,1 ± 3,5*                             | 66,8 ± 4,4                 |
| МШП, мм                          | 9,2 ± 0,57*                 | 8,0 ± 0,54                  | 8,2 ± 0,66                              | 7,2 ± 0,55                 |
| ЗС ЛШ, мм                        | 9,7 ± 0,63*                 | 8,3 ± 0,55                  | 8,4 ± 0,56                              | 7,7 ± 0,82                 |
| ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>         | 124,4 ± 6,2*                | 94,5 ± 5,2                  | 115,5 ± 6,0*                            | 82,2 ± 4,5                 |
| ВТС                              | 0,36 ± 0,04*                | 0,32 ± 0,03                 | 0,3 ± 0,06                              | 0,3 ± 0,05                 |
| Е, см/с                          | 82,0 ± 15,5                 | 77,1 ± 13,3                 | 78,9 ± 16,4                             | 74,2 ± 14,2                |
| А, см/с                          | 64,4 ± 8,7*                 | 50,3 ± 9,0                  | 62,6 ± 8,5*                             | 43,6 ± 8,6                 |
| Е/А                              | 1,28                        | 1,54                        | 1,26                                    | 1,72                       |
| IVRT, мс                         | 99,3 ± 25,6                 | 97,8 ± 23,3                 | 98,3 ± 22,3                             | 93,4 ± 18,1                |

\* – у відмічених випадках  $p < 0,05$

Результати доплерівського дослідження трансмітрального потоку свідчать про тенденційне зменшення діастолічного розслаблення ЛШ в групах пацієток із ХАГ та преєклампсією і наростанням передсердного компонента діастолічного наповнення ЛШ. Діастолічна дисфункція ЛШ за типом аномальної релаксації зареєстрована в 12 з 64 (18,8%) випадків ХАГ. Отже, розширення лівого передсердя у цих групах зумовлене не лише збільшенням ОЦК, але й латентної (а в частині випадків і клінічно маніфестної) діастолічної дисфункції міокарда ЛШ.

Таким чином, для ГАГ характерний гіперкінетичний тип гемодинаміки. Особливостями розвитку преєклампсії є суттєве розширення порожнин серця, що пояснюється затримкою рідини в організмі та зміною гіперкінетичного типу гемодинаміки на еукінетичний, а в тяжких випадках і на гіпокінетичний, ехокардіографічним проявом чого є зниження скоротливої здатності міокарда ЛШ.

Натомість у жінок із ГАГ, у яких преєклампсія не розвинулася, зберігається гіперкінетичний тип гемодинаміки.

Із літературних джерел [11, 12, 14] відомо, що маніфестація клінічних проявів преєклампсії відбувається на фоні доповнення до вказаних змін вагомим підвищенням периферичного судинного опору, що додатково зменшує серцевий викид (у критичних випадках до  $< 3$  л/хв).

При ХАГ структурно-функціональними передумовами до виникнення преєклампсії є початкове (допреєклампсійне) розширення камер серця з відсутністю гестаційного гіперкінезу стінок, збільшення маси міокарда з порушенням нормального діастолічного наповнення ЛШ і, як наслідок вказаних змін, – дилатація порожнини лівого передсердя.

### Висновки

1. ГР під час вагітності зумовлюють структурно-функціональні особливості роботи лівих відділів серця.

2. У вагітних із ХАГ спостерігається чітка динаміка в збільшенні маси міокарда ЛШ, розвитку діастолічної дисфункції за типом аномальної релаксації, початкового розширення камер ЛШ та лівого передсердя.

3. У пацієток із преєклампсією найбільш типовою рисою ремоделювання є збільшення об'ємів порожнин лівих відділів серця, що супроводжується зміною гіперкінетичного типу гемодинаміки на еукінетичний, а в тяжких випадках і на помірно гіпокінетичний тип.

4. У разі виникнення ГАГ дилатаційні зміни лівих відділів серця мають незначний характер, не супроводжуються порушенням функції розслаблення ЛШ. Головною ехокардіографічною відмінністю ГАГ від преєклампсії є збереження гіперкінетичного типу гемодинаміки (високої ФВ).



5. За наявності ГАГ, що супроводжується суттєвим збільшенням розмірів порожнин лівих відділів серця і/або відносним зниженням скоротливої здатності міокарда (ФВ в межах до 62%), з вищою ймовірністю слід очікувати формування преєклампсії. Відповідно такі пацієнтки потребують більш детального спостереження та профілактичних заходів.

### Література

1. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Дифференцированный подход к ведению больных с артериальной гипертензией // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 1. – С. 9-15.

2. Маркін Л.Б., Черепанін Р.О. Диференційована терапія гестаційної гіпертензії // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 2. – С. 98-102.

3. Медведь В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. – К.: Авиценна, 2004. – 167 с.

4. Митьков В.В., Сандрикова В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 1998. – Т. 5. – 360 с.

5. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. – СПб: Издательский дом СПб МАПО, 2005. – 207 с.

6. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. – Видар, 1999. – 512 с.

7. Шалина Р.И. Гестоз. Современное состояние вопроса // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 27-32.

8. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М.: Практика, 2005. – С. 344.

9. Bosio P.M., McKenna P.J., Conroy R., O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 978-984.

10. Braunwald E. Heart Disease / W.B. Saunders. – Philadelphia, 2005. – 1124 p.

11. Bridges E.J., Womble S., Wallace M. et al. Hemodynamic monitoring in high-risk obstetrics patients, I: expected hemodynamic changes during pregnancy. *Crit Care Nurse.* August 2003; 23: 53-62.

12. Easterling T.R., Benedetti T.J., Schmucker B.C. et al. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 1061-1069.

13. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* 2006. – Vol. 19. – P. 990-1003.

14. Sibai В.М., Mabie W.C. Hemodynamics of preeclampsia. *Clin Perinatol.* 1991; 18: 727-747.

### ДАЙДЖЕСТ



### Преконцепційний прийом фолієвої кислоти запобігає розвитку вроджених ваг

Вживання фолієвої кислоти (ФК) до зачаття і на ранніх строках вагітності (до 12 тиж) запобігає розвитку вроджених дефектів у дитини.

ФК – синтетична форма фолату, що входить до складу добавок і збагачених нею продуктів харчування (пшеничне і кукурудзяне борошно). Вживання цього вітаміну знижує ризик виникнення дефектів нервової трубки (ДНТ). До них відносяться *spina bifida* (або ущелина хребта) – вада внутрішньоутробного розвитку, при якій у новонародженого частина спинного мозку і його оболонки з'яє через один або декілька отворів у хребцях, і аненцефалія – незакриття переднього нейропоруча нервової трубки.

Вживання добавок із ФК рекомендовано жінкам у прекоцепційному періоді та до 12 тиж вагітності. Крім того, спеціалісти ВООЗ радять жінкам репродуктивного віку щотижня приймати препарати заліза в комбінації з ФК, особливо в тій популяції, де поширеність анемії понад 20%. Застосування цих добавок також може знизити ризик інших уроджених вад, таких як заяча губа, вовча паша, вроджені серцево-судинні дефекти. Нещодавно 5-метил-тетрагідрофолат (5-МТНФ) був запропонований як альтернатива добавкам із ФК. Це пояснюється тим, що більшість харчового фолату і сама ФК метаболізуються до 5-МТНФ. У деяких жінок наявна генетична схильність до зниженого рівня фолату в сироватці крові.

У липні 2010 р. був проведений огляд Кокранівської бази даних, а також результатів роботи міжнародних організацій з метою виявлення висновків

усіх поточних і неопублікованих рандомізованих і квазі-рандомізованих клінічних досліджень, в яких оцінювали вплив прекоцепційного вживання добавок ФК окремо або в комбінації з іншими вітамінами і мінералами жінками незалежно від віку.

Було проведено аналіз п'яти клінічних досліджень за участю 6105 жінок, з яких у 1949 – в анамнезі відмічалися випадки ДНТ. У цілому огляд показав наявну протективну дію щодо профілактики розвитку цієї патології. Так, позитивний ефект виявлено у групі осіб, які щоденно вживали добавки ФК до зачаття і протягом 12 тиж вагітності в дозах від 0,36 мг (360 мкг) до 4 мг (4000 мкг) на добу (окремо або в комбінації з іншими вітамінами і мінералами) в порівнянні з групами, що приймали плацебо або вітаміни і мінерали без ФК (відношення ризиків [ВР] 0,28; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,15-0,52). Прийом ФК має істотний захисний ефект щодо попередження повторного виникнення ДНТ (ВР 0,32; 95% ДІ: 0,17-0,60), проте не було знайдено статистично значущих доказів щодо запобігання виникненню вовчої пащі, заячої губи, серцево-судинних вад, викиднів або будь-яких інших вроджених дефектів. Не виявлено жодних короткострокових побічних ефектів у пацієнток, які вживали добавки з ФК.

Таким чином, прийом ФК окремо або у поєднанні з вітамінами і мінералами запобігає ДНТ, однак доказів щодо попередження розвитку інших вроджених дефектів недостатньо.

<http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab007950.html>



# Клинические и генетические аспекты коарктации аорты у беременных

П.Н. Веропотвелян, к.м.н., заслуженный врач Украины, заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека; Н.П. Веропотвелян, к.м.н., главный врач Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог  
Л.Н. Юрьева, заведующая отделением реанимационной кардиологии клинического санатория «Жовтень», Киев

**К**оарктация аорты (КА) занимает особое место как в структуре всей экстрагенитальной патологии беременных, так и у пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) в частности. КА (код по МКБ Q 25.1) – врожденное сегментарное сужение аорты, создающее препятствие кровотоку в большом круге кровообращения. КА встречается у 7% лиц с врожденной патологией сердца. При этом мужчины страдают от этого заболевания в два раза чаще, чем женщины. Кроме того, КА часто обнаруживают у пациентов с дисгенезией гонад. По результатам исследования патологоанатомического материала (Банкл Г., 1980), частота КА составляет 8,4%. У детей первого года жизни это заболевание занимает четвертое место среди всех врожденных пороков сердца.

Термин «коарктация» (лат. *coarctatus* – суженный) предложен Mercier в 1838 г. Однако впервые эта клиническая патология была описана J.F. Meckel еще в 1750 г.

КА – стеноз перешейка аорты. Врожденное сужение аорты может наблюдаться на всем ее протяжении, а в 95% случаев порок обусловлен уменьшением диаметра аорты именно в области ее перешейка, на границе дуги и нисходящего отдела аорты, дистальнее места отхождения левой подключичной артерии. У 60-70% пациентов грудного возраста с КА наблюдается тубулярная гипоплазия дуги или перешейка аорты. Значительно реже (примерно в 2% случаев) участок коарктации расположен в нижней части грудной или брюшной части аорты. Выделяют два основных вида коарктации в зависимости от ее расположения по отношению к артериальному потоку: преддуктальный («инфантильный») и постдуктальный («взрослый» тип). Этот порок встречается у женщин с частотой 1:1000-1:3000. Среди всех врожденных пороков сердца у беременных КА наблюдается в 6-11% случаев.

Согласно результатам исследований М.М. Шехтмана (2005) [1], среди всех врожденных пороков сердца КА обнаруживают у 4,99% небеременных женщин и у 2% беременных. Таким образом, КА у беременных встречается довольно редко – один случай на 4500 родов. Однако среди всех врожденных пороков у таких пациенток именно КА пред-

ставляет интерес для клиницистов, поскольку является самым опасным. При этом заболевании наблюдается наиболее высокий уровень материнской и перинатальной смертности, прежде всего в антенатальном периоде (до 60%).

Клинические проявления КА зависят от локализации и протяженности стенозированного участка и наличия сопутствующих аномалий сердца. К таким состояниям относят: двустворчатый клапан аорты, врожденный стеноз устья аорты, открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки и недостаточность левого предсердно-желудочкового клапана (митральную недостаточность).

Если диффузное сужение аорты находится проксимальнее артериального протока, то уже во внутриутробном периоде у плода возможно развитие гипертрофии правого желудочка, а в ранние сроки после рождения часто наблюдаются легочная гипертензия и застойная сердечная недостаточность. В результате преимущественного сброса ненасыщенной кислородом артериальной легочной крови через открытый артериальный проток в нижнюю часть тела развивается дистальный цианоз (acroцианоз).

Во время беременности возможно развитие застойной сердечной недостаточности, кровоизлияние в мозг. В конце беременности и в первые дни после родов отмечается высокий риск расслоения аорты и развития инфекционного эндокардита с вовлечением аномального клапана аорты.

А.Е. Lin et al. (1998) и С.Н. Cravholt (2002) указывают, что развитие КА наблюдается при синдроме Шерешевского – Тернера [2, 3]. Помимо КА, этот синдром включает отставание в росте, нарушение функции яичников, недостаток половых гормонов и бесплодие. Часто наблюдаются обструктивное поражение левого желудочка, аортальный клапан с двумя полулунными заслонками с более или менее выраженным его стенозом.

С.Н. Cravholt отмечает, что в настоящее время в лечении пациенток с синдромом Шерешевского – Тернера используют гормон роста и заместительную терапию женскими половыми гормонами [3]. А.Е. Lin et al. провели исследование 241 пациентки с данной хромосомной аномалией, у 41% из них была выявлена КА [2]. По данным трех исследований



Т.С. Naqel, L.G. Tesch (1997), в которых под наблюдением находилось небольшое число беременных с синдромом Шерешевского – Тернера, не было выявлено случаев расслоения или разрыва аорты [4]. Позже те же авторы описали два клинических случая, когда беременные с данной патологией умерли от расслоения аорты.

J.E. Osteberg et al. (2005) указывают, что сравнение толщины внутренней и средней оболочки сонных артерий пациенток с синдромом Шерешевского – Тернера и первичной аменореей с таковой у здоровых женщин позволило выявить тот факт, что дефицит эстрогенов связан с достоверным увеличением толщины внутренней оболочки и диаметра артерий, отходящих от места коарктации [5].

В.А. Петрухин, С.Р. Мравян, А.А. Зарудский (2008) предполагают, что состояние гиперэстрогении, отмечаемое при беременности, обуславливает возможность истончения внутренней оболочки артерий, что при наличии артериальной гипертензии (АГ) приводит к относительно высокой частоте эпизодов расслоения аорты или разрывов аневризм мозговых артерий [6].

Препятствие току крови в аорте влияет на гемодинамику: повышается систолическое давление в левом желудочке и значительно повышается – во всех артериальных ветвях, отходящих от аорты проксимальнее места коарктации. При этом в патогенезе возникновения гипертонии определенную роль играет ишемия почек. Давление в артериях, отходящих от аорты дистальнее участка коарктации, нормальное, незначительно снижено или повышено.

В состоянии покоя максимальное увеличение сердечного выброса составляет 30–45% от его величины до беременности. На начальных сроках беременности происходит повышение этого показателя – уже на 4–8-й неделе его величина может превышать средний показатель сердечного выброса для здоровых небеременных женщин на 15%. Согласно данным литературы, максимальное увеличение сердечного выброса происходит на 20–24-й, 28–32-й и на 32–34-й неделе [6].

Необходимо отметить, что увеличение количества вырабатываемых эстрогенов приводит к увеличению сердечного выброса еще на ранних сроках беременности. Увеличение сердечного выброса обуславливает общее ремоделирование функционирования ССС. В значительной мере гемодинамические изменения в ССС возникают вследствие дилатации. Процессы дилатации затрагивают сердце, аорту, артериолы надпочечников и плаценты, а также сосуды венозной системы. При сдавливании полой вены беременной маткой повышается периферическое венозное давление, что, возможно, способствует ухудшению кровотока в конечностях.

Таким образом, увеличение сердечного выброса повышает нагрузку на сердце, особенно в случае повышения частоты сердечных сокращений. В этих условиях энергозатраты миокарда увеличиваются, хотя потребление кислорода снижается. Увеличение энергоза-

трат ускоряет кровоток. При КА усиливается кровоток через суженный участок, что приводит к возникновению участка низкого давления в зоне, расположенной дистальнее места стеноза. Этот участок стенки аорты может быть особенно чувствителен к бактериальной инфекции, особенно при повреждении эндотелия током крови, что отмечается в случае коарктации.

По данным аутопсий, у детей старше 2 лет инфекционный эндокардит при КА выявлен в 16–22% случаев. Однако большинство этих случаев было описано в то время, когда антибиотики еще не использовались в клинической практике.

При локализации бактериального процесса в области коарктации чаще всего развивается эмболическая (или микотическая) аневризма, при которой летальность составляет 59% [7]. Большинство описываемых авторами больных составляли дети, и только 33% пациентов были старше 18 лет.

КА обычно диагностируется поздно. Зачастую женщины впервые узнают о своем диагнозе только лишь во время беременности, несмотря на то что выявить эту патологию достаточно легко даже с применением обычных методов физикального обследования. Необходимо лишь не забывать о существовании КА.

При КА стадия декомпенсации развивается в возрасте 20–30 лет, часто – уже в первый год жизни ребенка. С 20 лет осложнения нарастают, и к 30–40 годам большая часть пациенток погибает. У большинства женщин молодого возраста с изолированной юкта- или постдуктальной КА выраженная симптоматика отсутствует. Пациентки с КА обычно не предъявляют жалоб. Иногда их беспокоит головная боль, носовые кровотечения, незначительная одышка, усталость или боль в ногах при физической нагрузке, зябкость ног.

В норме АД на нижних конечностях выше на 15–20 мм рт. ст., чем на соответствующих верхних конечностях. Для установления диагноза основополагающими являются такие признаки: отсутствие, снижение или отсроченность пульсации в бедренных артериях; низкое или неопределяемое АД на нижних конечностях при наличии АГ на верхних конечностях. В межреберных промежутках на передней поверхности грудной клетки, в подмышечных ямках или сзади в подлопаточных областях пальпируются расширенные пульсирующие коллатеральные сосуды. Даже при отсутствии АГ нельзя исключить возможности КА.

По клинической картине можно предположить КА – преддуктальную либо постдуктальную. Так, определение пульса на ногах и наличие цианоза свидетельствуют в пользу преддуктальной коарктации, а наличие высоких цифр АД, отсутствие пульса на ногах – о постдуктальном варианте КА.

Пациентки обычно хорошо развиты физически, особенно их верхняя половина тела (иногда в ущерб нижней). Над всей поверхностью сердца выслушивается грубый систолический шум, распространяющийся на сонные артерии, межлопаточную область и (что особенно характерно) на



реберные дуги по парастернальной линии. Над аортой выслушивается акцент II тона.

На ЭКГ отмечаются отклонение электрической оси сердца влево, гипертрофия левого желудочка, нередко блокады левой ножки пучка Гиса. Могут наблюдаться высокие зубцы T в грудных отведениях V5 и V6.

При рентгенологическом исследовании отмечаются увеличение левого желудочка и узурация нижних краев ребер за счет расширенных межреберных артерий. Однако этот метод исследования у беременных применяется лишь по строгим показаниям.

ЭхоКГ обычно дает исчерпывающую информацию для верификации диагноза. При двухмерном ультразвуковом сканировании из супрастернального доступа диагностируется сужение в области перешейка аорты при расположении коарктации в типичном месте. Косвенные ультразвуковые признаки КА следующие: гипертрофия миокарда левого желудочка, гиперкинезия задней стенки левого желудочка, увеличение левого предсердия.

При доплероэхокардиографии выявляются турбулентное ускорение потока крови за суженным участком и наличие градиента давления над местом сужения и после него.

Ангиокардиография и аортокардиография – наиболее достоверные методы диагностики КА, однако их проведение во время беременности противопоказано. Объем циркулирующей крови (ОЦК) увеличивается уже в I триместре беременности и достигает максимума к 29-36-й неделе. В родах изменение ОЦК обычно не происходит, но он заметно уменьшается (на 10-15%) в раннем послеродовом периоде. Однако женщины с заболеваниями ССС часто страдают от отеков, в т.ч. от так называемых внутренних. ОЦК может увеличиваться за счет поступления в кровеносное русло большого количества внесосудистой жидкости, и это может привести к развитию сердечной недостаточности, вплоть до отека легких. Из-за резкого выключения маточно-плацентарного кровообращения и устранения сдавливания нижней полой вены сразу после рождения ребенка происходит быстрое увеличение ОЦК, а сердце при КА не в полной мере может обеспечить увеличение сердечного выброса.

Потребление организмом кислорода во время беременности увеличивается и перед родами превышает исходный уровень на 15-30%. Это связано с ростом метаболических потребностей плода и матери, а также с повышением нагрузки на материнское сердце. Кроме того, выявлена прямая зависимость между массой тела плода и степенью увеличения потребления кислорода матерью. В самом начале родов происходит увеличение потребления кислорода на 25-30%, во время схваток – на 75-100%, во втором периоде родов – на 80-85%, на высоте потуг – на 130-155%. В раннем послеродовом периоде потребление кислорода все еще остается увеличенным на 30% по сравнению с родовым уровнем. Резкое увеличение потребления кислорода во время родов является значительным фактором риска для рожениц с КА.

Mercado et al. (2002) установили, что аневризма мозговой артерии при КА встречается чаще, чем в целом в популяции, а диагноз КА часто устанавливается после субарахноидального кровоизлияния [8].

A.M.L. Anderson et al. (2005) рекомендуют проводить магнитно-резонансную томографию, которая является неинвазивным, безопасным и высокоинформативным методом визуализации грудной части аорты и мозговой артерии при КА у беременных [9].

Значительно более серьезной проблемой у беременных является расслаивание и разрыв аорты при КА. Именно поэтому беременность противопоказана женщинам, не оперированным в связи с КА, в том случае, если не удастся поддерживать АД на уровне менее 160/90-100 мм рт. ст. Регуляция ритма сердца осуществляется вегетативной и центральной нервной системой посредством ряда гуморальных и рефлекторных воздействий. Беременность сопровождается существенным повышением содержания в крови целого ряда гормонов, прежде всего эстрадиола, прогестерона и окситоцина. Вызывает интерес влияние этих гормонов на образование, захват и распад норадреналина – основного медиатора симпатической части вегетативной нервной системы. С.В. Karkanas, A.V. Etgen (1993) считают, что действие эстрадиола на симпатическую часть вегетативной нервной системы связано с модуляцией выработки норадреналина  $\alpha_2$ -адренорецепторами и облегчением его захвата [16].

Эстрадиол также увеличивает выработку норадреналина в гипоталамусе и облегчает его нейротрансдукцию. Кроме того, повышение содержания эстрогенов при беременности, которые потенцируют изменения внутренней и, возможно, средней оболочки аорты, способствует ее расслоению, а иногда и разрыву. Фактором риска является и наличие при КА у некоторых пациенток аневризмы в системе артериального круга большого мозга (виллизиев круг) [6]. По данным ряда авторов, материнская смертность при некорригированной КА составляет около 3% и повышается при наличии сопутствующего порока сердца, аортопатии или при длительно существующей АГ. В одной из работ сообщалось о разрыве аорты у восьми из 14 умерших женщин, который произошел в основном в III триместре беременности или в послеродовом периоде. В более поздней работе имелась информация о 87 беременных с КА, среди которых случаев смерти в связи с наличием этой патологии не было [10].

Множество исследователей считает, что лечение АГ при некорригированной КА представляет определенную проблему, поскольку гипотензивное действие препаратов приводит к снижению АД ниже сужения, что может влиять на развитие плода. При КА нередко отмечаются самопроизвольное прерывание беременности, синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВУР). Вопрос о возможности планирования и вынашивания беременности лучше всего решать после оперативного лечения порока. Однако следует помнить, что хирургическое лечение при КА уменьшает, но не исключает расслоение и разрыв аорты [11].



L.M. Beauchesne, A.M. Connolly, N.M. Ammash (2001) сообщают о 50 беременных с КА, наблюдавшихся в период с 1985 по 2000 г. [12]. У 30 женщин КА была скорригирована до беременности, у десяти – после беременности, у четырех – до и во время беременности, шесть пациенток по поводу КА не были оперированы. У 19 (38%) лиц отмечена гемодинамически значимая КА (градиент давления более 20 мм рт. ст.), 16 (36%) женщин родоразрешены путем кесарева сечения. Одна пациентка с синдромом Шерешевско-го – Тернера умерла на 36-й неделе беременности.

Janku K. et al. (2000) в клинике г. Брно (Чехия) за период 1964-1998 г. наблюдали 34 беременных с КА: семь неоперированных женщин в общей сложности забеременели 14 раз, а у 20 оперированных пациенток было зарегистрировано 50 беременностей [13]. Случаев материнской смертности отмечено не было, однако авторы полагают, что отсутствие коррекции порока является фактором риска разрыва аневризмы аорты и мозговых артерий во II и III триместрах, в потужном периоде родов и в послеродовом периоде. Рекомендуется проведение гипотензивной терапии и кесарева сечения. В случае корригированного порока и систолического АД ниже 160 мм. рт. ст. проводить кесарево сечение не обязательно. Авторы рекомендуют вести роды через естественные родовые пути, сокращая второй период родов, при необходимости применяя акушерские щипцы или вакуум-экстрактор. Вместе с тем проведение кесарева сечения в таких случаях является обычным в акушерской практике.

J.W. Vriend et al. (2005) информируют, что беременность после операций, проведенных по поводу КА, протекает достаточно благополучно. Так, при обследовании 54 прооперированных женщин, включенных в Национальный регистр Голландии, у 14 из них выявили АГ и еще у четырех – развилась преэклампсия. Случаев смерти матерей не отмечалось, зафиксированы два случая смерти детей в неонатальном периоде.

Хирургическая коррекция КА должна проводиться в I или во II триместре беременности, причем пластика аорты с применением дакрона является фактором риска развития ее аневризмы. У десяти из 39 оперированных больных выявлен разрыв аорты, причем у трех – во время беременности [6-8].

Khairy, D.W. Ouyang, S.M. Fernandes et al. (2006) описывают неонатальную патологию и ее исходы в целом при врожденных пороках сердца, а именно: недоношенность новорожденных (20,8%), респираторный дистресс-синдром (8,3%), внутрижелудочковые кровоизлияния (1,4%), антенатальные и неонатальные случаи внезапной смерти (1,4%) [14].

Целесообразно заострить внимание кардиологов-реаниматологов и акушеров-гинекологов на том, что при КА адаптация ССС к условиям беременности является фактором, с одной стороны, провоцирующим процессы ремоделирования аорты и мозговых артерий с последующим их расслаиванием и разрывом; с другой – создающим условия для повреждения эндо-

телиа сосудов с развитием микотических аневризм и инфекционного эндокардита (Moll W., 2001) [15].

K. Janku et al. (2000) провели оценку осложнений в отношении новорожденных у 41 пациентки с КА, семь из которых не были оперированы [13]. У семи неоперированных женщин, родивших в течение жизни 12 детей, только в одном случае у новорожденного отмечен СЗВУР. Из 42 детей, родившихся у женщин, которым была проведена хирургическая коррекция КА, описана смерть одного новорожденного с СЗВУР.

Как правило, КА у плода диагностировать весьма трудно и удается только в единичных наблюдениях. Несмотря на то, что более половины случаев КА сопровождается диспропорцией размеров желудочков и обычно выявляется на поздних сроках беременности при изучении четырехкамерного среза сердца плода, во многих исследованиях КА не была диагностирована ни у одного плода. Так, согласно результатам скринингового ультразвукового обследования 20248 плодов на сроках беременности 19-22 нед в крупном регионе Германии (1990-1994 гг.), из семи случаев пренатальный диагноз КА не был установлен ни в одном наблюдении.

В наших исследованиях в течение 35 лет в рамках «генетической кардиологии» применяли клинико-генеалогический метод исследования для выявления вероятной роли наследственных факторов в возникновении КА.

Так, у 122 беременных с заболеваниями ССС при обследовании выявлено наличие различной сердечной патологии в трех поколениях (мать, отец, братья, сестры, дедушки, бабушки, дяди, тети, племянники). За все эти годы 57 пациенток с сердечно-сосудистой патологией проходили санаторно-курортную реабилитацию в кардиологическом отделении санатория «Жовтень». Наиболее распространенными пороками, которые были диагностированы у наблюдаемых нами 122 женщин, были дефекты сердечных перегородок 66 (54%). Из них дефект межпредсердной перегородки выявлен у 19 (15,5%) пациенток, дефект межжелудочковой перегородки – у 11 (9%), открытое овальное окно – у 9 (7,3%). У остальных женщин также наблюдалась различная сердечная патология: аномалия развития аортального клапана, стеноз устья аорты и недостаточность аортального клапана, тетрада Фалло и в частности КА у 13 (10,6%) лиц. У всех 13 беременных выявлен отягощенный семейный анамнез по КА, часто при этом ассоциирующийся с другими наследственно обусловленными кардиологическими заболеваниями. Все пациентки обращались по поводу прогноза здоровья внутриутробного плода.

Представляет интерес беременная Тамара П., 27 лет, обратившаяся в наш медико-генетический центр в 1977 г. У нее при сборе семейного анамнеза было выявлено, что врожденную сердечную патологию она унаследовала от своей матери. Хирургическая коррекция КА была проведена на сроке беременности 21 нед в Лондоне (Англия). Пациентка была родоразрешена путем кесарева сечения на сроке 34 нед беременности плодом женского пола





с массой 2350 г, выписана в удовлетворительном состоянии со здоровым ребенком.

Пробанд Татьяна Ж., 33 лет, направлена на медико-генетическую консультацию в связи с невынашиванием беременности. Цель обращения — определение вероятного прогноза наличия КА у потомства. Настоящая беременность — на сроке 13 нед. В родословной пациентки отмечен врожденный порок развития (КА), унаследованный вертикально по аутосомно-доминантному типу. Проведена хирургическая коррекция КА в Гаване (Куба) в 1978 г. Пациентка родоразрешена в акушерском стационаре путем кесарева сечения на сроке беременности 35 нед, родился мальчик весом 2650 г.

Беременная Ирина Т., 27 лет, обратилась в медико-генетический центр в 1979 г. с целью прогноза данной патологии у потомства. Это было связано с тем, что родственники по отцовской линии в двух поколениях страдали от различных сердечных заболеваний. Из анамнеза установлено, что двоюродный брат пробанда в возрасте 29 лет скоропостижно умер от сердечной патологии. Тетя по отцовской линии в возрасте 33 лет также внезапно умерла от острой сердечно-сосудистой недостаточности. У данной пациентки хирургическую операцию по поводу КА не проводили. На сроке 36 нед она была родоразрешена через естественные родовые пути, родилась девочка весом 2790 г.

Пациентка Тамара Б. в возрасте 27 лет, первобеременная, на сроке 23 нед обратилась в медико-генетический центр в 1997 г. с целью прогноза потомства. Это было вызвано тем, что она страдает КА. Впервые диагноз был установлен в возрасте 22 лет в Национальном научном центре «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины». Из анамнеза известно, что родственники пробанда первой и второй степени родства страдали от различных заболеваний ССС; внезапной смерти в семейном анамнезе не было выявлено. Диагноз: выраженная КА. Во время беременности ухудшения состояния не отмечалось. Пациентка родоразрешена в Институте педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины (г. Киев) на сроке беременности 39 нед путем кесарева сечения с применением наркоза, родился мальчик весом 3150 г; оценка по шкале Апгар 9 баллов.

Первобеременная (срок 17 нед) Анастасия В., 28 лет, обратилась к нам в 2007 г. с целью прогноза потомства. В семейном анамнезе имелись патологии ССС среди родственников первой и второй степени родства, а также случай внезапной смерти у двоюродной сестры по материнской линии в возрасте 32 лет. Пациентка ранее обследовалась в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва). Там ей проводили суточное мониторирование ритма сердца по Холтеру и оценку основных нормативов variability ритма сердца (BPC). Для оценки общей BPC анализировали следующие показатели:

- SDNN — среднее квадратическое отклонение величин интервалов RR на ЭКГ за весь рас-

сматриваемый период. NN означает ряд нормальных интервалов RR с исключением экстрасистол;

- HRv<sub>i</sub> — триангулярный индекс (общее количество NN-интервалов, деленное на высоту гистограммы всех NN-интервалов с шагом 7,8125 мс).

Также для оценки низкочастотных составляющих BPC определяли SDANN — стандартное отклонение средних значений RR, вычисленных за 5 мин при 24-часовой записи ЭКГ. А для оценки высокочастотных составляющих BPC — RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар нормальных интервалов RR.

У нашей пациентки временные параметры BPC не были нарушены и почти соответствовали показателям здоровых беременных. Проведена ЭхоКГ. Заключение: КА, гипертрофия левого желудочка. Осложнений, обусловленных состоянием ССС, во время беременности не отмечалось.

Родоразрешена на сроке 39 нед беременности путем кесарева сечения с применением наркоза.

Пациентка Агнесса К., 23 лет, обратилась в медико-генетический центр в 2008 г. на сроке беременности 24 нед с целью прогноза потомства. Из анамнеза выявлено, что у родственников I и II степени родства имелись различные заболевания ССС, случаев внезапной смерти не отмечалось. Родоразрешена на сроке беременности 38 нед путем кесарева сечения в специализированном акушерском центре. Масса ребенка женского пола 3350 г, оценка по шкале Апгар 9 баллов.

Пробанд Александра П., в возрасте 23 лет, первобеременная на сроке 21 нед, обратилась в наш центр в 2009 г. с целью прогноза потомства. При изучении семейного анамнеза в родословной пациентки установлен случай врожденной сердечной патологии — внезапная смерть двоюродного брата в возрасте 27 лет (вторая степень родства по материнской линии). До беременности женщина увлекалась спортом, физическую нагрузку переносит хорошо. Объективное ее состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет. В нашем центре при УЗИ возникло подозрение наличия КА у плода на сроке 22 нед, которая более четко проявилась в III триместре беременности. В кардиологическом центре г. Санкт-Петербурга у плода установлен диагноз: КА, гипертрофия левого желудочка. Женщина родоразрешена в 2009 г. в Санкт-Петербурге ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН на сроке беременности 39 нед под общей анестезией. Масса ребенка 3400 г, диагноз КА подтвердился. Ребенок был проперирован через 48 ч после рождения в специализированном кардиологическом центре.

О семейном анамнезе остальных пяти беременных точных сведений у нас не имеется, но по данным опроса родственников установлено, что у четырех женщин беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на сроках от 15 до 22 нед. У одной беременной внезапная смерть наступила во время родов. Таким образом, основываясь на данных



клинико-генеалогического метода исследования, у всех 13 беременных выявили генетическую предрасположенность КА среди ближайших родственников пробанда. Наряду со значением этого направления исследования для развития дальнейших представлений о своевременной диагностике КА у беременных, представленные нами результаты могут служить основой совершенствования врачебной стратегии и тактики с учетом более широкого внедрения современных технологических средств, как например МРТ, которая является неинвазивным, безопасным и информативным методом визуализации грудной части аорты и мозговых артерий при КА у беременных [9].

Согласно данным мультицентрового анализа, осуществленного в 12 европейских странах, точный пренатальный диагноз изолированной КА в конце 90-х годов прошлого века был установлен только в девяти (15,8%) из 57 случаев. Средний срок обнаружения изолированной КА составил 22 нед, при этом семь из девяти случаев были выявлены до 24 нед беременности. При сочетании КА с экстракардиальными пороками и хромосомными аномалиями точность ее пренатальной диагностики была существенно выше за счет расширенного ЭхоКГ исследования плода и составила 52%. Помимо преобладания размера правого желудочка, другим важным ультразвуковым признаком возможной КА у плода является 1,5-2-кратное превалирование диаметра дилатированной легочной артерии над восходящей аортой, оцениваемое в сечениях через выходные тракты желудочков и через три сосуда. Еще одним косвенным ЭхоКГ-признаком, нередко ассоциируемым с КА, является визуализирующаяся дополнительная левая верхняя полая вена. Тем ни менее точно судить о КА у плода можно только при визуализации участка коарктации и оценке продольного среза через дугу аорты, особенно с применением метода доплеровской ЭхоКГ. В то же время пренатальная диагностика КА не всегда возможна даже при проведении экспертной фетальной ЭхоКГ с применением новейших ультразвуковых технологий, поскольку нередко окончательное формирование КА происходит постнатально после закрытия артериального протока. Хирургическое лечение обычно заключается в удалении сегмента коарктации с наложением анастомоза конец в конец. Смертность варьирует от 0 до 24%, составляя в среднем 12% [17]. В последние годы все шире используется эндоваскулярная баллонная дилатация аорты. Она применяется как самостоятельно, так и может предшествовать проведению открытой кардиохирургической операции, что значительно снижает смертность от этой патологии. КА — мультифакторная патология с вероятностью наследования около 10%.

На основании многочисленных исследований материнская летальность от расслаивания аорты в случаях некорригированной коарктации (или рекоарктации) не превышает 3% и зависит от выраженности АГ и градиента давления [6].

В соответствии с проектом приказа Министерства здравоохранения Украины противопоказанием

к вынашиванию беременности при КА является ее сочетание с сердечной недостаточностью IIБ стадии (III функциональный класс) или постстенотическим расширением аорты [18].

Мы полагаем, что материал представленный в этой статье, окажется интересным и полезным для врачей разных специальностей и с учетом актуальности этой проблемы послужит стимулом для дальнейшего ее изучения.

### Литература

1. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / Шехтман М.М. — М., 2005. — С. 61-78
2. Lin A.E. Further delineation of aortic dilation dissection and rupture in patients with turner syndrome / Lin A.E, Lippe B., Rosenfeld R.C. // *Pediatrics*. — 1992. — № 102. — P. 12.
3. Cravholt C.H. Turner syndrome and the heart: cardiovascular complications and treatment strategies / Cravholt C.H. // *Am. J. Cardiovasc Drugs*. — 2002. — № 2. — P. 401-413
4. Nagel T.C. ART and risk patients! / T.C. Nagel, L.C. Tesch // *Fertile Steril*. — 1997. — № 68. — P. 748-749.
5. Osteberg J.E. Vasculopathy in Turner syndrome: arterial dilatation and intimal thickening without endothelial dysfunction / Osteberg J.E, Donald A.E. Halcox J.P. et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2005. — № 90. — P. 5161-5166
6. Петрухин В.А. Течение и осложнения коарктации аорты у беременных / Петрухин В.А., Мравян С.Р, Зарудский А.А. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2008. — Т. 8, № 6. — С. 37-39.
7. Brickner M.E. Congenital heart disease in adults / Brickner M.E., Hillis L.D., Lange R.A. // *N Engl J Med*. — 2000. — № 342. — P. 256-263.
8. Mercado R. Intracranial aneurysms associated with unsuspected aortic coarctations / Mercado R., Lopez S., Cantu C. et al. // *J Neurosurg*. — 2002. — 97. — P. 1221-1225.
9. Anderson A.M.L. Aortic coarctation endarteritis in an adult. Case report with cardiovascular magnetic resonance imaging findings and review of the literature / Anderson A.M.L. et al. // *Clin Infect Dis*. — 2005. — 40. — P. 28-31.
10. Connolly H. Pregnancy in women with coarctation of the aorta abstract / Connolly H., Ammash, Warnec C. // *J. Am Coll Cardiol*. — 1996. — № 27. — 43 A.
11. Siu S.C. Heart disease and pregnancy / S.C. Siu, J.M. Colman // *Heart*. — 2001. — № 85. — P. 710-715.
12. Beauchesne L.M. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy / Beauchesne L.M., Connolly A.M. Ammash N.M. et al. // *J. Am Coll Cardiol*. — 2001. — № 38. — P. 1728-1733.
13. Janky K. Management and methods of delivery in women with aortic coarctation—results of 64 Pregnancies in 41 women / Janky K., Unzeitiq V., Mikulik R. et al. // *Ceska Cynek*. — 2000. — № 65. — P. 236-239.
14. Khairy P. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease / Khairy P., Ouyang D.W., Fernandes S.M. et al. // *Circulation*. — 2006. — №. 113. — P. 517-524.
15. Baughman K.L. The heart and pregnancy / Baughman K.L. // *Textbook of cardiovascular medicine*. P.A. — 2002. — P. 733-751.
16. Moll W. Physiological cardiovascular adaptation in pregnancy — its significance for cardiac diseases / Moll W. // *Z Kardiol*. — 2001. — 90 (Suppl 4). — P. 2-9
17. Karkanias C.B., Etgen A.V. // *J Neurosci*. — 1993. — № 13. — P. 1448-3455.
18. <http://medicalplanet.su/akusherstvo/169.html>
19. Проект наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Ведення вагітності та пологів у жінок з хворобами серця». — К., 2010.



# Плановая контрацепция — безопасный выбор в жизни женщины

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

**П**раво на свободный репродуктивный выбор должно принадлежать каждой женщине. Ведь любая из них может пострадать от неблагоприятных последствий и осложнений беременности (особенно нежелательной), которые являются угрозой ее здоровью или даже жизни. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, регулирование рождаемости должно быть безопасным. Это обеспечивается оказанием квалифицированной медицинской помощи, доступностью информации о средствах контрацепции, наличием ее безопасных методов, лечением осложнений и реабилитацией пациенток после аборта, а также предотвращением повторных нежелательных беременностей (Международный проект «Восточно-Европейский альянс за репродуктивный выбор», Eastern European Alliance for Reproductive Choice [EEARC], 2010). Участники проекта EEARC активно проводят работу в странах Европы, в частности в Украине и России, поддерживают концепцию единого подхода к укреплению прав женщин на выбор в сфере репродуктивного здоровья и безопасного аборта. В сентябре 2000 г. на Генеральной ассамблее Международной федерации гинекологов и акушеров (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) был одобрен доклад, содержащий рекомендации по этическим аспектам регуляции фертильности и безопасного аборта.

В настоящее время тема безопасного аборта обсуждается многими международными организациями, занимающимися вопросами репродуктивного здоровья. ВОЗ признала аборт серьезной проблемой здравоохранения многих стран. Аборт, самопроизвольный или искусственный, — одно из наиболее распространенных явлений в акушерской практике, которое уступает по частоте среди исходов беременности лишь деторождению. В мире ежегодно примерно 40-50 млн женщин делают аборты, при этом 78% из них проживают в развивающихся регионах.

Демографическая ситуация в странах Восточной Европы требует интенсификации работы, направленной на увеличение рождаемости и численности населения в целом, что отвечает требованиям национальной безопасности государств. Именно поэтому предоставление услуг в области планирования семьи в первую очередь должно быть направлено на сохранение репродуктивного здоровья и потенциала населения.

Широкое применение средств предохранения в целом и оральных контрацептивов в частности оказало колоссальное влияние на планирование семьи и уровень рождаемости. При этом использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) не приводит к снижению рождаемости (рис. 1). Рядом авторов выявлена обратная зависимость между длительностью приема оральных контрацептивов и риском развития осложнений беременности. В этом случае можно говорить о том, что оральная гормональная контрацепция — это путь к сохранению здоровья будущих поколений (Полищук И.Ю., 2010).

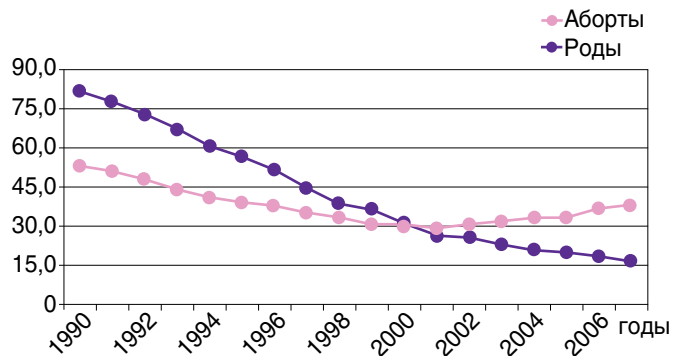


Рис.1. Частота абортов в лечебных учреждениях, подчиненных МЗ Украины (аналитический статистический справочник, 2007)

Запланированное материнство — залог протекания беременности и родов без осложнений, а также рождения здорового и желанного ребенка, который будет расти в атмосфере любви. Планирование беременности актуально в любом возрасте. Однако у подростков существует большая вероятность рождения детей с низким весом и наблюдается более высокий уровень детской смертности (Botting et al., 1998). Аборт в подростковом возрасте может стать причиной бесплодия в будущем. Репродуктивная система в этом периоде наиболее чувствительна к гормональному и психологическому стрессам, возникающим в результате прерывания беременности.

Следует отметить, что у женщин репродуктивного возраста проблема последствий аборта стоит так же остро, поскольку гормональная перестройка может быть причиной развития патологии органов половой системы (лейомиомы матки, эндометриоза, дисгормональных заболеваний молочных желез). В пременопаузе при физиологических гормональных



изменениях с относительным или абсолютным преобладанием различных гормонов аборт является очень сильным стрессовым фактором для данной категории лиц.

Придерживаясь концепции «безопасного аборта», современные технологии позволяют снизить процент инфекционных осложнений. Несмотря на это, после проведения аборта всегда происходят изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и эндометрии (рис. 2). По данным некоторых авторов (Серов О.Ф., Мельник Т.Н., 2007), изменения гормонального статуса у пациенток после прерывания беременности характеризуются в основном повышением уровня пролактина и снижением концентрации эстрадиола и прогестерона. При этом после хирургического аборта гормональная дисфункция гипофизарно-яичниковой системы наблюдается у подавляющего большинства женщин. При морфологическом исследовании биоптатов эндометрия, полученных с помощью аспирационной кюретки типа Пайпель на 7-8-й и 21-23-й день после прерывания беременности, были выявлены следующие результаты. Гистологическая картина эндометрия на 7-8-й день после медикаментозного аборта соответствовала пролиферативной фазе цикла. После мини-аборта наблюдалось лишь частичное восстановление маточного эпителия с задержкой его пролиферативных изменений в среднем на 14 дней. После инструментального выскабливания стенок полости матки в микропрепаратах определялись только некротизированные фрагменты поверхностного и глубокого слоев эндометрия с начальными признаками частичного восстановления маточного эпителия, а также фрагменты базального слоя эндометрия с воспалительным валиком и единичными железами.

Морфологическая картина биоптатов, взятых на 21-й день после приема мифепристона, характеризовалась полным восстановлением структуры эндометрия, свидетельствовала о прошедшей овуляции (7-й день после овуляции) и иллюстрировала адекватную секреторную фазу цикла. В этот же срок после мини-аборта в пайпель-биоптатах выявлялось значительное отставание перестройки эндометрия, морфологическая картина которого соответствовала лишь пролиферативной фазе (примерно 8-10-му

дню нормального менструального цикла [МЦ]). Пайпель-биоптаты после хирургического аборта характеризовались неполной эпителизацией внутренней поверхности матки и воспалительными изменениями в ней, что свидетельствовало о резком замедлении восстановительных процессов эндометрия (на 18-21-й день) по сравнению с таковыми после медикаментозного аборта. Темпы восстановления эндометрия вполне соответствуют минимальной его травме после медикаментозного аборта и максимальной – после инструментального выскабливания стенок полости матки (Серов О.Ф., Мельник Т.Н., 2007).

Таким образом, основным средством сохранения репродуктивного здоровья женщин должна выступать профилактика абортов. Аборт не должен быть методом регуляции рождаемости. Использование плановой и экстренной контрацепции (ЭК) позволяет решить данную проблему. ЭК – это прежде всего метод незамедлительной контрацепции и альтернатива абортам и их осложнениям. После ЭК женщине необходимо рекомендовать методы плановой защиты от нежелательной беременности. Однократное применение левоноргестрела в дозе 1,5 мг (Эскапел) показывает высокую эффективность и хороший профиль безопасности. Левоноргестрел в дозе 1,5 мг не приводит к увеличению количества побочных эффектов в сравнении с дозой в 0,75 мг (ВОЗ, 2005). Эскапел не влияет на гормональные характеристики последующего МЦ вследствие быстрого выведения из организма и отсутствия эффекта накопления. После применения этого препарата по показаниям не выявлено изменений в ритме последующих МЦ. В небольшом количестве случаев скудные кровянистые нерегулярные выделения (ранние менструации) связаны с механизмом действия Эскапела, а также с тем, в какую фазу МЦ этот препарат был принят. Вышеуказанное состояние проходило самостоятельно и не требовало дополнительного лечения (Юзько А.М., Терентюк В.Г., 2010).

Препараты ЭК применяются в случае, когда не было возможности воспользоваться методом плановой контрацепции. Эскапел не является abortивным препаратом. ЭК – это возможность избежать аборта в экстренных жизненных ситуациях, а плановая контрацепция – это возможность планировать свою жизнь.

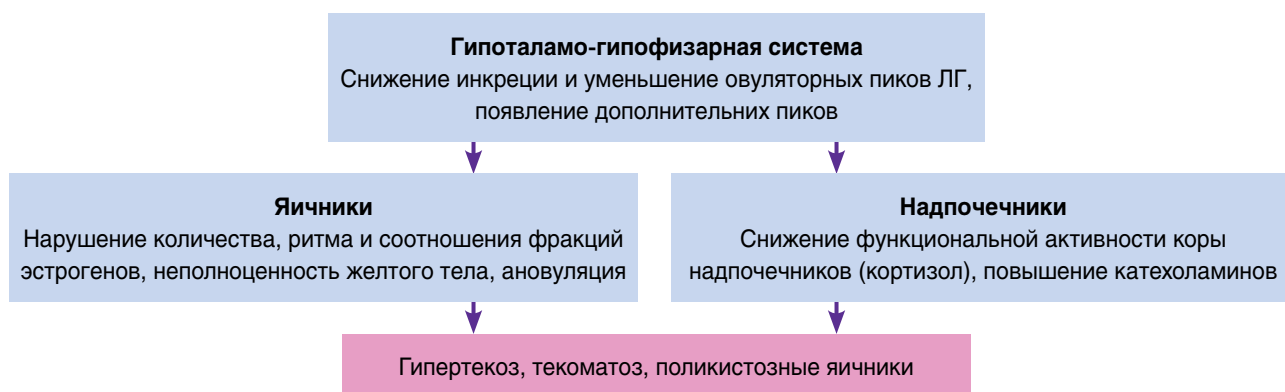




Рис. 2. Влияние аборта на организм женщины

Поскольку многие женщины возобновляют половую жизнь вскоре после неосложненного аборта (фертильность восстанавливается через 10 дней после индуцированного прерывания беременности, произведенного в I триместре), им необходимо предложить эффективные методы контрацепции, которые можно начать использовать сразу после аборта.

В данном случае КОК применяются не только с контрацептивной целью, но и для профилактики отдаленных последствий аборта, которые могут проявиться через несколько лет как результат гормонального стресса (эндометриоз, лейомиома матки и т.д.). КОК устраняют перевозбуждение гипоталамической области и нормализуют процессы в гипоталамо-гипофизарной системе (рис. 3).

### Какой препарат выбрать?

КОК должен быть монофазным, так как многофазные контрацептивы в меньшей степени подавляют активность гипоталамо-гипофизарной системы и могут быть причиной повышенного риска развития функциональных кист яичников (Lanes S.F. et al., 1992).

По мнению некоторых авторов (Серов О.Ф., Мельник Т.Н., 2007), для устранения гормонального дисбаланса после аборта доза этинилэстрадиола (ЭЭ) должна быть не ниже 30 мкг. Это связано с тем,

что именно такое количество эстрогенного компонента необходимо для оптимального контроля МЦ (отсутствие кровотечений прорыва) с целью уменьшения продолжительности кровотечения. В условиях гормонального стресса применение КОК с низким содержанием эстрогенов (20 мкг) является недостаточным для контроля МЦ – вследствие этого могут чаще возникать кровянистые выделения на фоне приема контрацептивов. Этот факт может вызвать беспокойство как у врачей (необходимо исключить наличие остатков плодного яйца в полости матки), так и у пациенток. Непонимание причины возникновения такого состояния и недооценка преимуществ назначения КОК после аборта могут привести к отказу женщины от метода плановой гормональной контрацепции.

Особое внимание следует уделять прогестинам, которые входят в состав КОК. Производные 17-гидроксипрогестерона по гестагенной активности равны или незначительно превосходят эффект натурального прогестерона, а производные 19-нортестостерона (дезогестрел) значительно активнее прогестерона (Прилепская В.Н., Острейкова Л.И., 2004). Доказанной является необходимость назначения с целью восстановления структуры эндометрия КОК с гестагенным компонентом, превышающим по активности прогестерон (Bedel M.A. et al., 1994). Биологическая активность прогестина

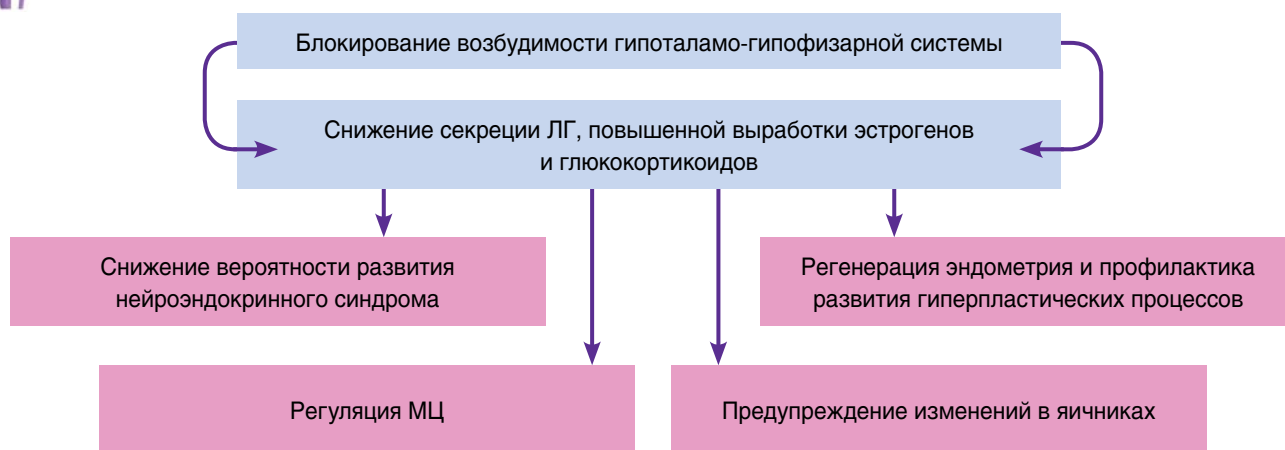


Рис. 3. Механизм действия КОК

определяет лечебные и профилактические эффекты КОК. Активность прогестинов имеет центральные и периферические механизмы действия. Центральный механизм заключается в нормализации синтеза гормонов в гипоталамо-гипофизарной системе. Косвенно о данной активности прогестина можно судить по дозе, блокирующей овуляцию (измеряется в мг/сут). Периферический механизм проявляется в эффектах на эндометрий; об активности прогестина можно судить по дозе, необходимой для подавления трансформации эндометрия (мг/цикл), и степени сродства к рецепторам прогестерона (%). Чем ниже доза (мг/сут, мг/цикл) и большее сродство к рецепторам прогестерона, тем активнее прогестин (табл., схема).

Дезогестрел – наиболее активный прогестин по этим критериям. Он относится к производным 19-нортестостерона, и его активность выше, чем у прогестерона. Минимальная доза дезогестрела, необходимая для подавления овуляции, составляет 0,06 мг/сут, а для подавления трансформации эндометрия – 2 мг/цикл; степень сродства к прогестероновым рецепторам – 130%. Способность дезогестрела блокировать рецепторы прогестерона и его центральный механизм действия, вероятнее всего, объясняют профилактический (защитный) эффект в отношении миом матки и гиперпластических процессов эндометрия. Прогестерон – основной гормон, который стимулирует рост миомы матки и

Таблица. Сравнительная характеристика КОК по прогестиновому компоненту

| Прогестин                   | Доза, подавляющая овуляцию (мг/день) | Доза трансформации эндометрия (мг/цикл) | Препараты, зарегистрированные на Украине | Доза прогестинов в препаратах, зарегистрированных на Украине (мг/21 день) |
|-----------------------------|--------------------------------------|---|--|---|
| Дезогестрел                 | 0,06                                 | 2                                       | Регулон; Лактинет                        | 3,15; 2,1 (мг/28 дней)  |
| Диеногест                   | 1                                    | 6                                       | Жанин                                    | 42  |
| Левоноргестрел              | 0,05                                 | 6                                       | Микрогинон                               | 3,15  |
| Ципротерона ацетат          | 1                                    | 20                                      | Диане-35                                 | 42  |
| Норэтистерона ацетат        | 0,5                                  | 30-60                                   | Нон-Овлон                                | 21  |
| Дроспиренон                 | 2                                    | 50                                      | Ярина, Джаз                              | 63  |
| Медроксипрогестерона ацетат | 10                                   | 80                                      | Депо-Провера                             | 150   |
| Дидрогестерон               | > 30                                 | 140                                     | Дуфастон                                 | 210   |
| Прогестерон                 | 300                                  | 4200                                    |  |   |

Схема. Степень сродства прогестагенов к рецепторам натурального прогестерона

| Прогестаген                 | Степень сродства к рецепторам прогестерона (%) |
|-----------------------------|--|
| Медроксипрогестерона ацетат | 115  |
| Левоноргестрел              | 120  |
| 3-кетодезогестрел           | 130  |
| Гестоден                    | 85   |
| Диеногест                   | 5  |



пролиферацию эндометрия (Тихомиров А.Л., 2008). Дезогестрел является прогестином 3-го поколения. Прогестины 2-го поколения (например левоноргестрел) в большей степени обладают андрогензависимыми побочными эффектами (влияние на жировой и углеводный обмен), что может ограничивать их применение у определенной категории женщин. Благодаря периоду полувыведения дезогестрела до 30 ч обеспечивается достаточная концентрация 3-кетодезогестрела в крови на протяжении 24 ч и хороший контроль МЦ.

Итак, центральные и периферические механизмы действия дезогестрела проявляются следующими эффектами на яичники и матку, а именно:

- подавление гормонозависимого роста фолликула;
- нормализация процессов пролиферации в эндометрии;
- способность инициировать апоптоз в эндометрии в период «окна имплантации» у женщин с бесплодием;
- индукция апоптоза и подавление патологической пролиферации эндометрия;
- подготовка эндометрия в будущем к имплантации за счет гормональной регуляции;
- профилактика образования функциональных кист яичников;
- нормализация фолликулогенеза (Носенко Е.Н., 2010).

Дезогестрел входит в состав препаратов Регулон (30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела) и Лактинет (75 мкг дезогестрела). Для оценки постабортной контрацепции нами был выбран препарат Регулон, так как он содержит достаточную дозу эстрогенного компонента (30 мкг) и сильный прогестин дезогестрел. В исследовании с участием двух групп женщин по 40 человек в каждой Регулон назначали в течение 12 мес (минимум 6 мес) в режиме 21 (прием) + 7 (перерыв). У всех пациенток проводили интравагинальный ультразвуковой контроль (Toshiba Nemio XT): в первой группе – после медикаментозного аборта и во второй – после хирургического аборта (срок 6-7 нед). УЗИ выполняли через 2 нед, 1, 3, 6 мес после процедуры аборта. На фоне постабортного приема Регулона в первой группе мажущие кровянистые выделения в 1-й месяц наблюдались у двух (5%) женщин, которые во время приема использовали 2 упаковки препарата. Во второй группе мажущие кровянистые выделения отмечены у четырех (10%) женщин. У трех женщин они прошли самостоятельно на 2-м месяце, у одной – на 3-тнем месяце приема. Для исключения наличия остатков плодного яйца в полости матки было проведено УЗИ. Никаких дополнительных препаратов этим пациенткам не назначали, выделения прошли самостоятельно. На фоне приема Регулона у женщин второй группы отмечалось сокращение продолжительности кровотечения после аборта с  $5 \pm 1,2$  до  $3 \pm 0,7$  дней. Также было использовано меньшее количество гигиенических прокладок, что свидетельствует о сокращении объема кровотечения. На 1, 3, 6-м месяце измеряли

толщину эндометрия и его структуру. В среднем толщина эндометрия у женщин обеих групп составляла  $4 \pm 1,3$  мм; эндометрий не соответствовал фазе МЦ (на фоне приема КОК МЦ отсутствует, речь идет об «искусственном» цикле), функциональных кист в яичниках отмечено не было, определялись антральные фолликулы без гиперплазии стромы. Препарат Регулон все женщины переносили хорошо, отказа от его приема не зафиксировано.

Одним из основных опасений некоторых акушеров-гинекологов при назначении Регулона после аборта является боязнь возникновения мажущих кровянистых выделений. Этот риск сводится к минимальному при приеме Регулона за счет:

- 30 мкг ЭЭ;
- «сильного» прогестина дезогестрела, который имеет высокий антиовуляторный и антипролиферативный индексы, высокое сродство к прогестероновым рецепторам, период полувыведения до 30 ч, обладает центральным и периферическим действием.

УЗИ позволяет провести дифференциальную диагностику и при необходимости назначить соответствующее лечение, не отменяя препарат Регулон.

#### Когда начинать прием оральных контрацептивов?

Использование КОК (например Регулон) или чистопрогестиновых препаратов (например Лактинет) можно начинать в день приема мизопростола (обычно на 3-й день режима комбинированного приема мифепристона и мизопростола при проведении медикаментозного аборта) (EEARC, 2010). По рекомендациям О.Ф. Серова, Регулон назначают в день аборта. В любом случае первая таблетка должна быть выпита не позже 5-го дня после операции; тогда ее контрацептивный эффект наступает сразу же, и никаких дополнительных средств не требуется.

Если женщине после аборта будет назначен курс антибиотикотерапии, следует рекомендовать в течение 7 дней использование дополнительных мер защиты.

Важно, что инфекционные осложнения не являются противопоказанием для назначения КОК. Те минимальные побочные эффекты, которые могут возникать на фоне приема КОК в первые несколько месяцев, исчезают самостоятельно без лечения к третьему-четвертому циклу приема.

#### Зачем назначать Регулон после аборта?

- для уменьшения кровотечения;
- с целью контрацепции;
- для устранения гормонального дисбаланса, профилактики заболеваний органов репродуктивной системы (миомы матки, патологии эндометрия, функциональных кист яичников, рака эндометрия и рака яичников и т.д.);
- с целью предупреждения развития анемий;
- для профилактики бесплодия (ребаунд-эффект, сохранение овуляторного резерва, подготовка доминантного фолликула после



отмены препарата и эндометрия к будущей имплантации за счет нормализации апоптоза и пролиферации);

- не повышает риск внематочных беременностей
- доступен по цене любой женщине.

Так как:

- содержит прогестин 3-го поколения. Прогестины 2-го поколения (например левоноргестрел) в большей степени обладают андрогензависимыми побочными эффектами;
- содержит 30 мкг ЭЭ и сильный прогестин дезогестрел, что обеспечивает хороший контроль МЦ и профилактические эффекты препарата;
- достаточно изучен, имеет многолетний опыт применения.

## Выводы

Можно снизить процент инфекционных и других осложнений после аборта, однако аборт всегда остается причиной гормонального стресса. Развитие гормональной дисфункции можно предупредить за счет своевременного назначения КОК. Аборт становится безопасным по медицинским, но не социальным критериям. Женщина должна понимать, что аборт – это крайняя мера, как исключение из правил жизни. В современных условиях, когда существует множество различных методов плановой контрацепции, выбор женщины должен быть один – необходимо постоянное применение безопасного, удобного и доступного метода для сохранения репродуктивного здоровья.



## Анонс заходів на перше півріччя 2011 р.

| Назва заходу, тема  | Дата та місце проведення        | Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)   |
|---|---------------------------------|---|
| Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення та медико-соціальні аспекти дерматокосметології» | 10-11 березня, м. Харків        | ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України»<br>61057, м. Харків, вул. Чернишевського, 7/9<br>тел.: (057) 706-32-00, 706-32-04<br>ЗАТ «Компанія «Естет»<br>03110, Київ, вул. Пироговського, 19, корп. 7/14<br>тел/факс: (044) 594-95-95  |
| Науково-практична конференція «Цукровий діабет і нирки»   | 10-11 березня, Київ             | Асоціація ендокринологів України<br>Асоціація нефрологів України<br>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України»<br>04114, Київ-114, вул. Вишгородська, 69<br>тел.: (044) 430-36-94, 431-02-61<br>ДУ «Інститут нефрології НАМН України»                                  |
| VI Національний медичний конгрес «Людина і ліки – Україна 2011»   | 23-25 березня Київ              | ДУ «Інститут геронтології АМН України»<br>04114, Київ, вул. Вишгородська, 67<br>тел.: (044) 431-05-42<br>ТОВ «Нью Віво Комунікейшин Груп»<br>03150, Київ, вул. Боженко, 86-Е, офіс 6<br>тел/факс: (044) 200-17-73   |
| Конгрес Євро-Азіатської асоціації дерматовенерологів  | 24-25 березня Київ              | Всеукраїнська громадська організація «Українська асоціація псоріазу»<br>04107, Київ, вул. Нагірна, 6/31<br>тел.: (044) 353-11-77  |
| Науково-практична конференція «Вторинний остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика»    | 31 березня – 1 квітня, м. Львів | ДУ «Інститут геронтології АМН України»<br>04114, Київ, вул. Вишгородська, 67<br>тел.: (044)431-05-50, тел/факс: (044) 430-41-74<br>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького<br>МОЗ України<br>79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69<br>тел.: (0322) 72-26-60, факс: (0322) 76-79-73 |
| Науково-практична конференція «Актуальні питання акушерства-гінекології»  | 7-8 квітня, м. Тернопіль        | Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України<br>46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1<br>тел.: (0352) 43-26-97   |



Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

# Сучасні досягнення та медико- соціальні аспекти дерматокосметології

## 10-11 березня 2011

Місце проведення  
Актовий зал Інституту мікробіології  
та імунології імені І.І. Мечнікова  
(Харків, вул. Пушкінська, 14/16)

### Основні науково-практичні напрями:

- Сучасні аспекти терапії atopічного дерматиту. Використання топічних інгібіторів кальциневрину, імуносупресорів.
- Псоріатичний артрит та сучасні методи терапії з використанням імуномодуляторів.
- Застосування біологічних препаратів в лікуванні псоріазу з тяжким перебігом та псоріатичного артриту.
- Первинна та вторинна профілактика тяжких дерматозів та інфекцій шкіри.
- Лікування пацієнтів з дефектами шкіри та її придатків.
- Особливості застосування препаратів колагену в дерматології та косметології. Можливі помилки та шляхи їх вирішення.
- Світлові методи в косметології.

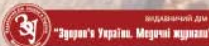
Наукова програма буде містити лекції, доповіді, майстер-класи провідних вчених, наукові тематичні симпозиуми та сесії, а також неформальні зустрічі та інтерв'ю  
Відеоматеріали будуть розміщені на медичному навчальному порталі [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Учасники конференції отримають сертифікат  
Реєстрація на сайті [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Наукові спонсори



Інформаційні партнери



Оргкомітет:

ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»  
тел/факс: +38 044 200-17-73  
адреса: а/с 72, Київ, 03150  
e-mail: [office@newvivo.com.ua](mailto:office@newvivo.com.ua)  
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»  
вул. Чернишевського, 7/9  
тел.: 057 706-32-00



# Диабетическая нефропатия

## Обновленные рекомендации ADA – 2011

Д.Д. Иванов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии НМАПО им. П.Л. Шупика



Ежегодно Американская диабетическая ассоциация (ADA) на основе накопленной за год доказательной базы обновляет руководство по лечению сахарного диабета (СД) и его осложнений. В этом году также внесены некоторые уточнения касательно диагностики как самого СД, так и диабетического поражения почек.

В настоящей работе рассмотрены вопросы диагностики и лечения заболеваний почек на фоне СД с учетом последних рекомендаций ADA (2011).

Текущие критерии для постановки диагноза СД таковы:

- уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 6,5\%$ . Тестирование должно осуществляться сертифицированными лабораториями на основе DCCT метода. Этот критерий, предложенный как основной, является очень удобным и информативным;
- уровень тощачковой плазменной глюкозы  $\geq 7$  ммоль/л. При этом термин «натошак» рассматривается как отсутствие приема калорий в течение не менее 8 ч;
- гликемия  $\geq 11,1$  ммоль/л через 2 ч после пищевой нагрузки 75 г глюкозы, растворенной в воде (оральный глюкозотолерантный тест);
- уровень глюкозы  $\geq 11,1$  ммоль/л при проведении исследования у пациентов с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемическим кризом.

Согласно рекомендациям ADA, определение гестационного СД и его диагностика предполагают следующее.

- Для скрининга по выявлению СД 2-го типа при первом пренатальном визите используется оценка стандартных факторов риска (уровень доказательности В).
- У беременных, для выявления СД на сроках гестации 24-28 нед проводят оральный глюкозотолерантный тест (В).
- Скрининг пациенток с гестационным СД для исключения собственно СД проводится в период 6-12 нед после родов (Е).

- Женщины с гестационным СД в анамнезе должны проходить пожизненный скрининг на предмет развития СД или предиабета, по меньшей мере, каждые 3 года (Е).

Диабетическую нефропатию, которую в последнее время принято называть «диабетическая болезнь почек» (ДБП), диагностируют при наличии повреждения почек, обусловленного СД (рис. 1).

|  |
|--|
| ДБП = СД + хроническая болезнь почек (ХБП), KDOQI, 2007                            |
| ХБП: наличие изменений в анализах мочи и крови или СКФ* $< 60$ мл/мин. Более 3 мес |
| Приводит к развитию кардиоваскулярной болезни                                      |

\* СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Рис. 1. Диабетическая болезнь почек

ДБП – это кардиоваскулярный риск 25-34-летнего пациента с диабетической нефропатией, который соответствует риску 80-летнего человека без СД. Вероятность умереть у такого больного в 12 раз выше, чем дожить до почечно-заместительной терапии (диализа, трансплантации почки).

Повреждения почек и мочевыводящих путей при СД весьма разнообразны и могут быть представлены как:

- диабетическая нефропатия (гломерулосклероз Киммельстиля – Вильсона);
- ишемическая нефропатия (атеросклеротический стеноз почечной артерии, холестериновый микроэмболизм);
- инфекции мочевой системы (папиллярный некроз);
- гломерулонефрит (нередко мембранозный);
- функциональная острая почечная недостаточность;
- парез детрузора и обструкция мочеиспускательного канала.



При всем многообразии перечисленных вариантов поражения почек наиболее часто встречаются такие признаки диабетической нефропатии, как микроальбуминурия и гипертензия. Именно их значения лежат в основе классификации диабетического повреждения почек (табл., рис. 2).

Таким образом, наиболее частые признаки диабетического поражения почек могут быть представлены в виде четырех основных маркеров (рис. 3).

Скрининг на выявление ДБП не изменился в своей тактике с 2007 г. и предусматривает тестирование на микроальбуминурию/креатинин в моче и оценку креатинина в крови для расчета СКФ (рис. 4).

Приступая к лечению ДБП, необходимо максимально приблизить к нормальным показателям уровни гликемии и АД (рис. 5).

Снижение уровня гликемии при СД 2-го типа предусматривает два этапа. В начале назначают метформин, а затем в случае недостижения компенсации – либо второй (третий) гипогликемический препарат, либо инсулин. Оценку HbA<sub>1c</sub> у пациентов, достигающих целевых уровней гликемии на фоне проводимой терапии, выполняют один раз в полгода, в остальных случаях – один раз в квартал (Е).

Коррекция гипертензии начинается при систолическом АД (САД)  $\geq 130$  или диастолическом АД

Таблица. Категории диабетической нефропатии

| Стадия | Категория нефропатии                                 | Характеристика протеинурии   | АД                     |
|--------|--|------------------------------|------------------------|
| I      | Гиперфункция   | Гломерулярная гиперфльтрация | Нормальное             |
| II     | Микроальбуминурия                                    | 30-300 мг/сут                | Нормальное, повышенное |
| III    | Макроальбуминурия/начальная диабетическая нефропатия | 300-500 мг/сут               | Повышенное             |
| IV     | Протеинурия/явная диабетическая нефропатия           | > 500 мг/сут                 | Повышенное             |
| V      | Хроническая почечная недостаточность                 |                              |                        |



\* Измененная почечная гемодинамика, клубочковая гипертензия.

\*\* Утолщение гломерулярной основной мембраны ↑, мезангиальное расширение ↑, микрососудистые нарушения ±.

Рис. 2. Развитие диабетической болезни почек

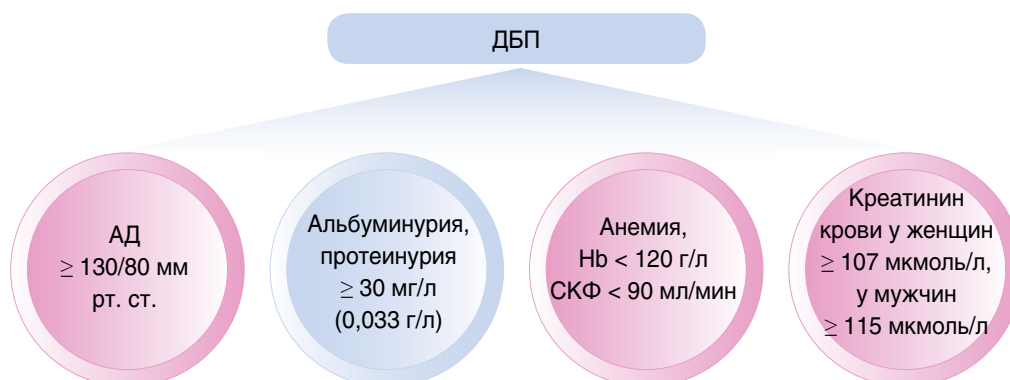


Рис. 3. Основные маркеры наличия нефропатии

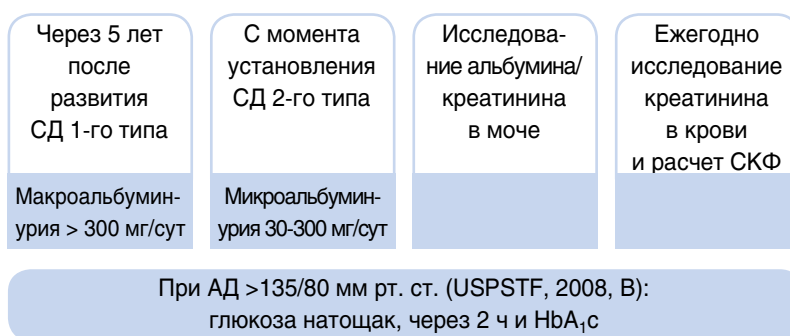


Рис. 4. Скрининг на ДБП, KDOQI, 2007

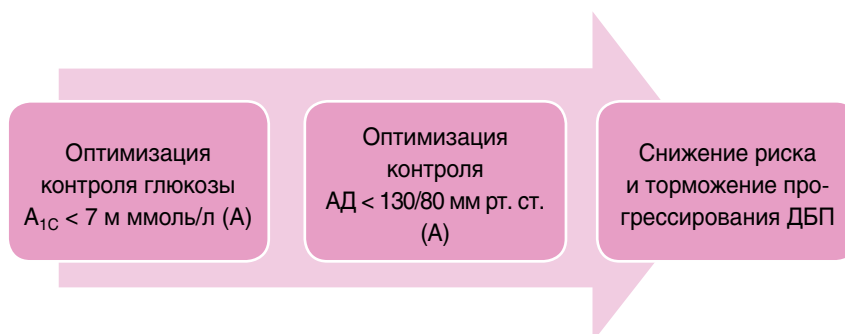


Рис. 5. Основные рекомендации по лечению ДБП (Standarts of Medical Care in Diabetes, 2011)

(ДАД)  $\geq 80$  мм рт. ст. с модификации образа жизни (похудение при избыточной массе тела, отказ от курения, физические аэробные нагрузки как минимум 150 мин/нед). При неэффективности этих мероприятий либо при изначальном повышении САД  $\geq 140$  или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. дополнительно назначают медикаментозную антигипертензивную терапию (А) (рис. 6).

Стартовая терапия предусматривает применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), при необходимости в сочетании с диуретиком и титрованием доз ИАПФ/БРА до максимальных.

Беременным с СД рекомендовано придерживаться целевого уровня АД в интервале 110-129/65-79 мм рт. ст., что минимизирует замедление роста эмбриона и плода. Назначение ИАПФ и БРА противопоказано в течение всего периода беременности (Е).

Женщины с существующим СД, которые планируют беременность или уже забеременели, должны находиться под тщательным контролем окулиста в связи с риском развития диабетической ретинопатии. Осмотр глазного дна у них следует проводить в I триместре с дальнейшим наблюдением в течение всего периода беременности и первого года после родов (В).

Терапию антитромбоцитарными препаратами (75-162 мг/сут ацетилсалициловой кислоты [АСК]) назначают с целью первичного предотвращения сердечно-сосудистых событий у больных СД 1-го и 2-го типа с повышенным 10-летним сердечно-сосудистым риском ( $> 10\%$ ). Как правило, это женщины старше 60 и мужчины старше 50 лет. АСК в этой дозе используют также с целью вторичной профилактики у пациентов с СД, уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания (А). При наличии аллергии на этот препарат назначают клопидогрель 75 мг (В). После острого коронарного синдрома показано сочетание

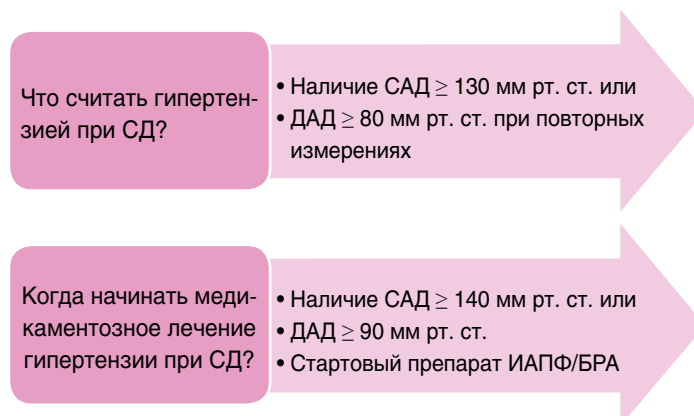


Рис. 6. Артериальная гипертензия при ДБП



приема АСК и клопидогреля в указанных дозах общей продолжительностью до одного года (В).

При лечении ДБП назначают ИАПФ или БРА как основное медикаментозное средство (за исключением беременных) для уменьшения/ликвидации микроальбуминурии (А). При этом ADA рекомендует придерживаться следующих положений.

- У пациентов, страдающих СД 1-го типа, которые имеют повышенное АД и любую степень альбуминурии, ИАПФ замедляют прогрессирование нефропатии (А).
- У больных СД 2-типа с повышенным АД и микроальбуминурией как ИАПФ, так и БРА, способны замедлить ее прогрессирование до макроальбуминурии (А).
- У лиц с СД 2-го типа и повышенным АД, микроальбуминурией и почечной недостаточностью (креатинин крови > 133 мкмоль/л) применение БРА замедляет прогрессирование нефропатии (А).
- Если отмечается непереносимость одного из названных классов препаратов, то его заменяют другим (Е).
- Следует помнить о необходимости мониторинга уровня креатинина и калия в крови во избежание развития острой почечной недостаточности и гиперкалиемии, в особенности при комбинированном назначении с диуретиками (Е).

В диете пациентов с диабетическим поражением почек специалисты ADA (2011) рекомендуют снижение потребления белка из расчета 0,8-1 г/кг/сут у больных СД и 0,8 г/кг/сут у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек. Такое ограничение белка может улучшить функцию почек (уменьшить экскрецию белка и сохранить СКФ) (В).

Для осуществления контроля за назначенным лечением и прогрессированием ДБП рекомендуется мониторинг уровня альбуминурии (Е). При снижении СКФ < 60 мл/мин следует обратить внимание на возможное развитие осложнений, связанных с нарушением функций почек, и их коррекцию (Е).

В случае развития тяжелой протеинурии, отеков, выраженных изменений в мочевом осадке, быстром снижении СКФ необходимо обратиться к специалисту для своевременного выявления других поражений почек, обусловленных СД (В).

Микробно-воспалительные заболевания мочевой системы относят ко вторым по значимости осложнениям СД. Европейская ассоциация урологов (EAU) является авторитетным экспертным источником для рекомендаций таким пациентам. В частности, в руководстве 2010 г. отмечено, что при СД развитие воспалительного процесса в почках мо-

жет закончиться образованием абсцесса и эмфизематозным пиелонефритом. Папиллярный некроз является нередким осложнением микробного процесса в почках. Отмечено, что женщины более предрасположены к бессимптомной бактериурии, чем мужчины, страдающие СД. Но вне зависимости от пола риск развития пиелонефрита у лиц с СД выше, чем у здоровых людей. При этом факторы риска развития бессимптомной бактериурии отличаются при СД 1-го и 2-го типа. Остается спорным тезис о большей вероятности прогрессирования микробно-воспалительного процесса в почках при СД в сравнении со здоровыми людьми. Однако ликвидация бессимптомной бактериурии не должна игнорироваться как терапевтическая опция, если ставится задача предотвратить осложнение в виде развития острого пиелонефрита (А).

Режимы антибактериальной терапии микробно-воспалительных заболеваний почек и мочевых путей у пациентов, страдающих СД, не отличаются от таковых у здоровых людей. Вместе с тем женщины после перенесенного цистита или пиелонефрита нередко длительно получают профилактическую противомикробную терапию в виде  $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$  суточной дозы перед сном.

Длительному течению микробных процессов мочевых путей у пациенток с СД способствует развитие диабетической полинейропатии, нередко сопровождающейся снижением сократительной способности мышцы, изгоняющей мочу из мочевого пузыря, — детрузора, вплоть до развития его пареза. Поэтому профилактика полинейропатии играет важную роль в снижении рисков рецидивов инфекций мочевой системы у женщин. В этой связи следует вновь обратиться к рекомендациям ADA (2011). Все лица с СД должны проходить ежегодное обследование на предмет выявления полинейропатии (В). Назначение соответствующего медикаментозного лечения позволяет повысить качество жизни больных диабетической полинейропатией (Е).

Таким образом, подводя итог вышесказанному, следует еще раз подчеркнуть необходимость раннего выявления как самого СД, так и его осложнений. Рациональная фармакотерапия позволяет значительно улучшить качество и длительность жизни таких пациентов.

#### Литература

1. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2011 (2011 care.diabetesjournals.org) <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=3252&auth=1>.
2. Guideline on urological infections. European Association of Urology. 2010 <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%202010.pdf>.



# Історія знеболювання пологів

Р.О. Ткаченко, д.м.н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології

НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.В. Суслів, д.м.н., професор, завідувач відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії Інституту урології АМН України

Історія розвитку знеболювання пологів повна драматизму та протиріч. Хвилі захопленого ентузіазму змінювалися гірким розчаруванням. ХІХ ст. стало початком ери застосування ефірного й хлороформного наркозу в різних сферах медицини, у т.ч. і в акушерстві. Інформація про успішне застосування ефіру (1846) швидко поширилася по світу й захопила у вир нових творчих пошуків кращих фахівців клінічної медицини (Сімпсон Дж., Сноу Дж., Пирогов М. та ін.). Акушери-гінекологи, хірурги, стоматологи, урологи й інші спеціалісти присвятили дослідженням різних видів анестезій десятиліття завзятої праці. Піонером знеболювання пологів визнано відомого шотландського акушера-гінеколога Джеймса Сімпсона, який першим 1847 р. в Единбурзі застосував ефір для знеболювання пологів. Однак ця спроба виявилася невдалою, оскільки народилася мертва дитина. Враховуючи цей факт, Дж. Сімпсон припустив, що ефірний наркоз протипоказаний при вагітності, тому почав шукати інші, більш безпечні швидкодіючі анестетики. Хімік Девід Уолді запропонував йому використовувати хлороформ, що був вперше синтезований Семюелем Гутрі (1831) як розчинник каучуку. Так, у 1847 р. вперше для знеболювання пологів був застосований хлороформ, про що Дж. Сімпсон повідомив у журналі «Ланцет». Він був вражений ступенем досягнутого ефекту, проте висловив припущення щодо можливого розвитку несприятливих наслідків цього методу: «Необхідно встановити точний ефект анестезії, її післядії на матку і черевні м'язи; її вплив, якщо такий взагалі є, на дитину; чи має вона тенденцію до крововиливу або інших ускладнень». Через півтора сторіччя саме вплив анестезії при пологах на стан матері та дитини залишається центральним питанням для обговорення і каменем спотикання серед пацієнток, анестезіологів й акушерів. Багато сучасних досліджень спрямовано на вивчення впливу на породіллю та новонародженого різних методів знеболення пологової діяльності.

Дж. Сімпсон упроваджував використання хлороформу швидко, сміливо, з ентузіазмом і став відомим захисником доцільності застосування наркозу під час пологів. Однак це викликало хвилю протестів з боку клерикалів Шотландії, які посилалися на



Джеймс Сімпсон (1811-1870)

Біблію, де сказано, що Бог, виганяючи Єву з раю, сказав їй, що вона буде народжувати дітей з болем: «Множачи, помножу скорботу твою у вагітності твоїй; у стражданнях будеш народжувати дітей» (Біблія, Книга Буття 3:16).

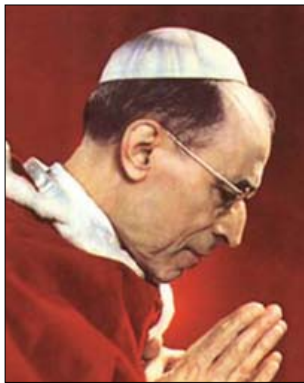
Деякі фанатично налаштовані священики вважали знеболювання пологів диявольськими підступами. Дж. Сімпсон дуже вправно парировав своїм опонентам, наводячи цитату з Біблії, де описується створення Єви з ребра Адама: «І навів Господь Бог на чоловіка міцний сон, і коли він заснув, взяв одне з ребер його й закрив те місце плоттю. І створив Господь Бог з ребра, узятого в чоловіка, дружину». У такий спосіб він представив Бога першим анестезіологом.

Кредо акушерської анестезіології, що є актуальним і на сьогоднішній день, було досить чітко та лаконічно сформульовано Дж. Сімпсоном: «Це наш обов'язок, а також наш привілей застосовувати всі розумні засоби для зменшення або припинення фізичних страждань матері під час пологів». Тому він по праву вважається «батьком» акушерської анестезіології.

В Англії широку популярність мав єдиний на той час професійний анестезіолог Джон Сноу, який вивчив стадії ефірного наркозу, удосконалив застосування хлороформного наркозу і прославився тим, що застосував хлороформ для знеболювання пологів у королеви Вікторії (1853, 1857). Після цього дискусії про правомірність використання наркозу під час пологів на деякий час припинилися, однак певний супротив з боку церкви все-таки відчувався. Тільки через століття Папою Римським Пієм ХІІ була поставлена остання



**Джон Сноу (1813-1858)**



**Евгеніо Пачеллі (1876-1958),  
Папа Римський Пій XII (1939-1958)**



**Станіслав Клікович (1853 -1910)**

крапка в дискусії церковних служителів і акушерських анестезіологів: «Людина має право впливати на сили природи і використовувати її переваги, які вона знає, для того щоб запобігти фізичному болю або притлумити його. Лікар діє у відповідності до волі Бога, який доручив земні справи людині».

У XIX ст. ученими велися подальші пошуки різних хімічних речовин, що мали б знеболювальну дію. У першу чергу їхню увагу привернув закис азоту. Так, одеський лікар Станіслав Клікович опублікував статтю в журналі *Archiv fur Gynakologie* (1881) про застосування закису азоту під час пологів. Він досліджував скоротливу здатність матки під впливом хлороформу та закису азоту й дійшов висновку, що останній не знижує тонус матки.



**Август Бір (1861-1949)**

Наприкінці XIX ст. інтерес до інгаляційних методів знеболювання пологів значно зменшився через недоліки та небезпеку такого наркозу. Відкриття американського невропатолога Дж. Корнінга, який випадково провів (1885) спінальну анестезію кокаїном у собаки, ознаменувалося початком ери регіонарної анестезії. Методику Корнінга розвинув і вдосконалив відомий німецький хірург, професор Август Бір, який перейшов від експериментального до клінічного використання спінальної анестезії у людини. Так, у 1897 р. він провів першу спінальну анестезію розчином кокаїну. Для перевірки ефективності цього методу Август Бір і його асистент Август Хільдебрандт провели клінічний експеримент на собі. Обидва після спінальної анестезії кокаїном мали сильний головний біль. Через високу частоту ускладнень при виконанні люмбальної пункції голкою з широким просвітом і токсичну реакцію на кокаїн Август Бір надалі менше застосовував цей вид знеболення.



**Оскар Крайс (1872-1958)**

Грунтуючись на працях Августа Біра, швейцарський акушер-гінеколог Оскар Крайс для знеболювання пологів застосовував (1900) у шести роділь спінальну анестезію кокаїном. Він дав позитивну оцінку цьому методу, що був названий «медулярною анестезією». Однак, за словами лікаря, його недоліком є зменшення сили потуг під час розродження. Він висловив думку, що «медулярна анестезія» може бути використана також і при накладанні акушерських щипців. Рік потому про свій досвід застосування спінальної анестезії під час пологів повідомив Дж. Стоун.



На початку ХХ ст. французький уролог Ф. Катлін, використовуючи доступ до епідурального простору через hiatus sacralis, розробив методику епідуральної каудальної анестезії. Він застосував для анестезії розчин кокаїну. Однак згодом Ф. Катлін дійшов висновку, що така анестезія протипоказана для знеболювання пологів через небезпеку інтоксикації кокаїном.

Перша публікація про застосування спінальної анестезії при операції кесарева розтину належить Хопкінсу (1902). Автор відзначив небезпеку інтоксикації при введенні високих доз кокаїну. Через два роки М. Штольц опублікував у журналі *Archiv für Gynäkologie* аналітичну статтю, у якій дав критичну оцінку повідомленням про застосування спінальної анестезії під час 155 гінекологічних і 25 акушерських операцій. Він акцентував увагу на недоліках цього методу знеболювання. Адже кокаїн, який застосовували в той час, не забезпечував достатньої аналгезії, а його використання вищими дозами зумовлювало значну інтоксикацію. Альфред Айнхорн вперше (1904) синтезував прокаїн (новокаїн), що значно покращив якість анестезії. Цей анестетик мав істотну перевагу над кокаїном. Із появою новокаїну почалося широке застосування регіонарної анестезії.



**Альфред Айнхорн (1856 -1917)**

Згодом Карл Гоусс (Німеччина) опублікував свою методику знеболювання пологів шляхом інтратекального введення суміші скополаміну з морфіном. Він звернув увагу на достатню аналгезію й комфортність для породіллі при застосуванні цього методу.

Німецький акушер-гінеколог В. Штекель провів (1909) екстрадуральну каудальну анестезію за Катліном під час 150 пологів. При цьому він використовував 0,5 % розчин прокаїну (новокаїну) дозою 30 мл. Після одноразового введення не спостерігалось настільки вираженої інтоксикації як при застосуванні кокаїну, однак аналгезія була нетривалою – усього 1-1,5 год. Уже рік потому німецький хірург А. Ловен, використавши методику Штекеля, запропонував потенціювати епідуральну анестезію додаванням розчину бікарбонату натрію. При концентрації новокаїну 1,5-2% ефект від анестезії проявлявся через 20 хв і тривав до 1,5-2 год.

На початку ХХ ст. в США набуло поширення застосування неглибокої спінальної анестезії при по-

логах. Прихильником цього методу був Г. Геллхорн, запропонувавши техніку місцевої інфільтраційної анестезії перинеальної ділянки.

«Батьком» і піонером вітчизняної регіонарної анестезії вважають професора В.Ф. Войно-Ясенецького, який захистив докторську дисертацію, присвячену цій темі, та опублікував першу фундаментальну працю «Регіонарна анестезія» (1915).



**В. Ф. Войно-Ясенецький (1877-1961), Архієпископ Лука**

Важливою віхою в удосконаленні техніки епідуральної анестезії були дослідження іспанського військового хірурга Ф. Пейджеса. Він уперше (1921) опублікував статтю *Anesthesia metamerika* про застосування інтервертебральної (міжхребцевої) епідуральної анестезії. На превеликий жаль, ця стаття залишилася поза увагою фахівців, і метод не набув поширення.

Італійський хірург Ахілл Догліотті (1930) удосконалив техніку Ф. Пейджеса і назвав її «перидуральною сегментарною анестезією». Ця техніка була класичною упродовж багатьох десятиліть. Термін «перидуральна анестезія» затвердився в багатьох європейських країнах, однак згодом був прийнятий остаточний варіант – «епідуральна анестезія». У Росії епідуральна анестезія вперше була виконана Б.Н. Хольцовим три роки потому.

Ідея проведення продовженої спінальної або епідуральної анестезії зародилася ще на початку ХХ ст., проте застосовувати її почали лише у 40-х роках, коли була розроблена техніка катетеризації субарахноїдального простору. В. Едвардс і Р. Хіністон (1942) почали широко використовувати продовжену каудальну анестезію при пологах, що давала можливість введення додаткових доз анестетика через катетер, підтримувати аналгезію протягом всього періоду пологів і навіть забезпечити знеболювальний ефект при ушиванні розривів піхви. У 1943 р. американський акушер-гінеколог Дж. Бартон почав використовувати продовжену спінальну анестезію при пологах у жінок із високим кардіологічним ризиком. Через три роки В. Едвардс і Р. Хіністон запропонували новий варіант продовженої інтервертебральної епідуральної анестезії з використанням катетера, що вводиться в епідуральний простір між L II-III або L III-IV. Саме цей варіант анестезії почали часто





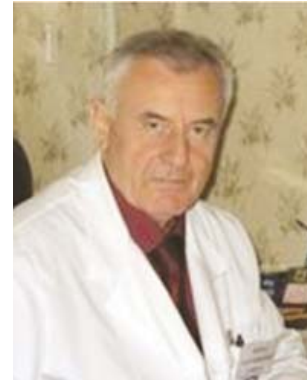
використовувати протягом наступних десятиліть як під час вагінальних пологів, так і операції кесарева розтину.

Прогрес будь-якого методу анестезії завжди був пов'язаний з появою нових анестетиків і технічних засобів для його здійснення. Наприкінці 40-х років відбулися дві важливі події, що вплинули на подальший розвиток епідуральної анестезії. Е. Туохі (1944, США) запропонував нову конструкцію голки, що дозволяє контролювати напрямок введення епідурального катетера. Н. Лофгрен (1948) синтезував новий місцевий анестетик амідного типу – лідокаїн (ксилокаїн), що перевершує за силою дії новокаїн. Згодом А. Екенштам (1957) зі співробітниками створили ще один новий амідний місцевий анестетик – бупівакаїн (маркаїн), що дотепер широко застосовується у всіх країнах світу.



Джон Джозеф Боніка (1917-1994)

На основні переваги регіонарної аналгезії під час пологів указав Джон Джозеф Боніка. Він довів, що застосування психофізіологічної підготовки з метою знеболювання є ефективним тільки у 15-20% роділь, а інші жінки відчувають лише незначне зменшення болю. Завдяки працям Дж. Кроуфорда і Дж. Боніка в 70-х роках епідуральна анестезія для знеболювання пологів набула суттєвого поширення. Із використанням фірмових наборів, до яких входять шприц із поршнем, що легко рухається; голка Туохі; градуйований катетер, бактеріальний фільтр і т.п., стало можливим проведення епідуральної анестезії у малотравматичний і безпечний спосіб. Однак в Україні інтерес до



І. П. Шлапак (1943)

цього методу з'явився лише у 80-х роках. Поштовхом до «відродження» методів регіонарної анестезії стала монографія «Регіонарное обезболивание» (1987) харківського професора А.Ю. Пашука.

Перші фундаментальні дослідження стосовно інтратекального введення опіоїдів для знеболювання пологів були проведені професором І.П. Шлапаком наприкінці 80-х років. Саме цій темі була присвячена його докторська дисертація «Комбінована спінальна опіатна анестезія/аналгезія та її оцінка як адекватного методу ноцицептивного захисту» (1995).

У подальшому різні методи регіонарного знеболювання пологів більш детально вивчалися Ю.Ю. Кобеляцьким, В.Є. Букіним, Р.О. Ткаченком та іншими сучасними фахівцями і на сьогодні набули широкого розповсюдження.

#### Література

1. Simpson W. The works of Sir J.Y. Simpson. Edinburgh, Scotland: Adam and Charles Black, 1871.
2. Moore D.S. Anesthetic techniques for obstetrical anesthesia and analgesia. – Thomas., Springfield, Illinois – 1964.
3. Bonica J.I. Obstetric analgesia and anesthesia. – Springfield, Berlin, Heidelberg, New York. – 1972.
4. Crawford J.S. Lumbal epidural block in labour: a clinical analysis // Brit. J. Anaest. – 1972.
5. Crawford J.S. The second thousand epidural block in an obstetric hospital practice // Brit. J. Anaest. – 1972.
6. Evans K.K. Carrie L.E. Continuous epidural infusion of bupivacaine in labour. – Anaesthesia. – 1979.



## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

### Шановні панове!

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та кафедра нефрології запрошують вас взяти участь у роботі науково-практичного семінару «**Оберігаючи нирки – збережемо серце**», присвяченого Всесвітньому дню нирки.

Семінар відбудеться **11 березня 2011 р.** у Києві. Місце проведення: НМАПО ім. П.Л. Шупика (конференц-зал), вул. Дорогожицька, 9. Початок роботи о 10:00 год.

Основні питання семінару:

- Нирки та артеріальна гіпертензія
- Кардіоренальні синдроми та системний червоний вовчак
- Антибіотики в нефрології
- Нирки – міждисциплінарні аспекти

Контакти оргкомітету: e-mail: conference\_n@ukr.net; тел.: 097 376 65 83, 050 444 87 88.



## Светлой памяти академика В.И. Грищенко

Третьего января 2011 г. на 83-м году жизни скончался ученый с мировым именем, выдающийся академик, доктор медицинских наук, профессор В.И. Грищенко.

Ушел из жизни патриарх акушерско-гинекологической школы, гордость отечественной науки, прекрасный педагог, блестящий хирург, талантливый руководитель, добрый, отзывчивый и чуткий человек.

Валентин Иванович Грищенко родился 27 ноября 1928 г. в Харькове.

В 1951 г. окончил с отличием Харьковский медицинский институт, в 1954 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1964 г. — докторскую. В 1966 г. получил звание профессора, а в 1968 г. стал заведующим кафедрой акушерства и гинекологии Харьковского национального медицинского университета. В 1983 г. возглавил Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины.

Под руководством В.И. Грищенко получили развитие новые научные направления практически во всех областях акушерства и гинекологии. Проводились исследования по изучению обменной функции гормонов эпифиза, изучались проблемы поздних гестозов. Им проведены интересные исследования по хемилюминесценции сыворотки крови и околоплодной жидкости с целью диагностики состояния плода; изучались активность сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при артериальной гипотонии у беременных, функция вилочковой железы плода, этиологические факторы развития макросомии и др.

В.И. Грищенко одним из первых внедрил новые методы диагностики и лечения гипоксии и гипотрофии плода, в т.ч. краниocereбральную гипотермию, эмбриональную трансплантацию, озонотерапию и другие новейшие технологии в акушерско-гинекологической практике. Им предложены новые методы прерывания беременности на ранних и поздних сроках с применением низких температур. Для лечения бесплодия он начал применять вспомогательные репродуктивные технологии: метод искусственной инсеминации спермой мужа и донора, метод экстракорпорального оплодотворения. Под его руководством в Украине родился первый ребенок «из пробирки».

В.И. Грищенко — выдающийся ученый в области криобиологии и криомедицины, один из основателей важнейшего направления «Биология и медицина стволовых клеток». Фундаментальное научно-клиническое значение имеют его исследования по изучению патогенеза криоразрушения и криозащиты эмбриональных, гемопоэтических и плодовых клеток человека, плаценты, пуповинной крови. Им разработан уникальный метод криоконсервирования донорской, кордовой крови, который не имеет аналогов в мире и обеспечивает высокую сохранность одновременно стволовых клеток и биологически активных веществ в пуповинной крови. На этой основе впервые на Украине организован аутобанк хранения кордовой крови ребенка.

По инициативе и при непосредственном участии Валентина Ивановича была организована и функционирует более 12 лет единственная в мире Международная кафедра криобиологии ЮНЕСКО, к работе которой привлечены высококвалифицированные украинские и зарубежные научные кадры.

Лауреат Государственных премий УССР (1977), СССР (1986) и Украины (2002), премии им. В.Ф. Снегирева АМН СССР (1981), заслуженный деятель науки и техники. Автор более 1200 научных работ, включая 22 монографии, 8 учебников и 48 патентов.

В.И. Грищенко подготовлены 34 доктора и 145 кандидатов медицинских и биологических наук.

Выдающиеся заслуги ученого отмечены многочисленными наградами, орденами и званиями.

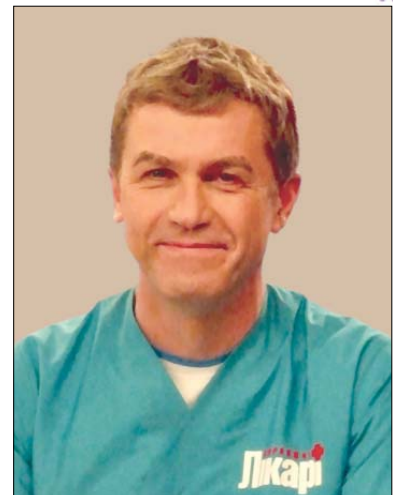
Память о Валентине Ивановиче Грищенко навсегда сохранится в наших сердцах.

*Харьковский национальный медицинский университет  
Кафедра акушерства и гинекологии № 1 ХНМУ  
Харьковское научное медицинское общество*



## Психоонкология: камо грядеши?

А.И. Бабик, к.м.н., клиника «Уромед»



Терапия онкологических заболеваний в своем последовательном развитии прошла через стадии применения специальных методов лечения — хирургического, химиотерапевтического и лучевого. В сравнении с ними психоонкология является наиболее новым подходом к лечению злокачественных новообразований и, пожалуй, самым перспективным и динамичным. Хотя, справедливости ради, надо заметить, что этот метод в нашей стране признают немногие. Впрочем, обо всем по порядку.

Что же такое психоонкология? Определений этому множество:

- психологическое исследование условий возникновения рака;
- неотъемлемая отрасль онкологии и психиатрии;
- наука, занимающаяся изучением действия психологических факторов на развитие и прогрессию злокачественных новообразований;
- наука, призванная обеспечить наилучшую адаптацию онкологического больного, рассматривает факторы приспособления, обусловленные болезнью, личностью пациента, обществом, и факторы, предрасполагающие к плохой адаптации.

Наиболее полное определение принадлежит J. Holland (1992): «Психоонкология занимается изучением двух психологических факторов, вызываемых таким недугом, как рак, — эмоциональной реакции пациентов на всех стадиях заболевания, отношением членов их семей и лиц, осуществляющих уход за больными (психосоциальный фактор), а также психологического, поведенческого и социального факторов, которые могут влиять на заболеваемость и смертность вследствие онкологических заболеваний (психобиологический фактор)».

Действие психологических факторов на возникновение и прогрессию злокачественных новообразований наблюдали еще Гиппократ и Гален. Последний еще во втором столетии нашей эры отмечал, что жизнерадостные женщины реже болеют раком и что рак чаще встречается у меланхоликов, чем у сангви-

ников. В 1701 г. английский врач Гендрон в трактате, посвященном природе и причинам рака, указывал на его взаимосвязь с «жизненными трагедиями, вызывающими сильные неприятности и горе». Еще один его соотечественник Джеймс Педжет в классической работе «Хирургическая патология», опубликованной в 1870 г., писал: «Настолько часто мы встречаемся с ситуациями, когда глубокое беспокойство, несбывшиеся надежды и разочарования вскоре проявлялись ростом и увеличением рака, что мы вряд ли можем сомневаться, что в дополнение к другим причинам душевный упадок представляется весомым фактором в развитии рака».

Непосредственно же психосоматические концепции и клинические исследования в психиатрии онкологических заболеваний начали развиваться сравнительно недавно. В 1950 г. A. Sutherland стал первым психиатром, начавшим работать в онкологическом стационаре Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга в Нью-Йорке. В Европе R. Feigenberg (1970) начинал работу в Королевском госпитале Стокгольма. S. Greer (1971) из Королевского марсенского госпиталя Лондона и F. Van Dam (1977) создали группу по изучению качества жизни онкологических больных (EORTC Quality of Life Study Group). В США J. Holland (1977) начала проводить психоонкологические исследования в Мемориальном центре Слоана-Кеттеринга; A. Weisman (1978) из Бостона изучал терминальные стадии рака в рамках специального проекта «Омега» [13].

С тех пор психоонкология, выражаясь фигурально, шагнула далеко вперед и выделилась в отдельную специальность. Психологическая помощь, коррекция, терапия оказались востребованы онкологическими пациентами и, более того, доказали свою профилактическую и клиническую значимость. Тесная взаимосвязь психического и физического здоровья, экзистенциальные и религиозные проблемы болеющих и умирающих людей — все это также нашло свое место и отражение в психологической составляющей лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Все это дало толчок развитию психосоциальных и социальных



служб, созданию общественных организаций, групп поддержки и взаимопомощи среди людей, заболевших раком. На рубеже веков мировая психонкология чувствует себя достаточно уверенно, ибо ей есть чем гордиться.

В многочисленных психосоматических исследованиях онкологических больных показана взаимосвязь эмоций, центральной нервной и иммунной систем (Temoshok, 1987; Baltrusch et al., 1991).

В результате анализа психотерапевтических вмешательств при лечении онкологических заболеваний были получены убедительные доказательства эффективности психотерапии, снижающей уровень дистресса, тревоги и депрессии [10, 11, 14, 17].

C. Carver и соавт. провели проспективное исследование пациенток с раком молочной железы в течение 5-13 лет и установили, что медицинские показатели практически не имели прогностического значения. Отдаленные результаты качества жизни определялись оптимистическим настроением женщин, наличием или отсутствием у них депрессии, дистресса и социальной поддержки [9].

Получены убедительные данные многочисленных научных исследований, подтверждающие эффективность психосоциальных вмешательств у больных онкологического профиля, о чем свидетельствуют некоторые оценки исходов заболевания (Stein et al., 1993; Fawzy et al., 1995). Поиск неопровержимых доказательств положительного влияния психологических методов терапии на замедление прогрессирования заболевания и, следовательно, показатели выживания, по образному выражению Чарльза Монтгомери, «стал чашей Грааля для исследователей в области медицины души/тела. В результате хорошо контролируемых испытаний такой поиск, хотя и с большим трудом, был перемещен в пределы досягаемости» (Spiegel et al., 1989; Richardson et al., 1990; Fawzy et al., 1993; Ratcliffe et al., 1995).

Исследования, проведенные в США, Европе, России, показали, что пациенты с онкологическими заболеваниями, которые после выписки из клиники начинают посещать группы поддержки, проходят курс психотерапии или прибегают к простейшей релаксации, не только способны улучшить качество жизни при болезни, но и меньше подвержены ее рецидивам. Психологическая коррекция не противопоставляется основному противоопухолевому лечению, а, наоборот, потенцирует его воздействие. Первым выявил эту зависимость американский психонколог Шпигель. Первоначально он стремился доказать, что психотерапевтические мероприятия не оказывают никакого влияния на ход болезни. Однако опыты привели к неожиданным для исследователя результатам. Женщинам с прогрессирующим раком молочной железы была назначена групповая терапия, включающая беседы и визуальные упражнения, а контрольную группу Шпигель оставил без психологической помощи. Через десять лет количество выживших в группе, где проводились указанные занятия, было вдвое

большим, чем в контрольной. Кроме того, в экспериментальной группе было значительно меньше жалоб на боль и другие осложнения.

Группы поддержки больных и их семей, ранняя психиатрическая помощь могут существенно снизить риск возникновения выраженных и неподдающихся коррекции психологических и психопатологических реакций на заболевание раком (Peterson L., 1981).

H.J. Eysenck (1993) убедительно подтвердил роль психотерапии в онкологии. Исследования проводились с учетом копинг-механизмов пациентов и включали индивидуальные и групповые формы поведенческой психотерапии и копинг-тренировки. Под наблюдением находились 100 человек. Это были здоровые люди, по результатам специальных психологических исследований, предрасположенные к возникновению либо рака легкого, либо ишемической болезни сердца. Испытуемых распределили на 50 пар, состоявших из лиц одного пола и возраста. Далее методом случайного выбора одного из пары направляли в психотерапевтическую (экспериментальную) группу, с другими же психотерапевтические занятия не проводились (контрольная группа). Через 13 лет в контрольной группе от рака легкого умерли 16 человек (всего заболел 21 человек), в экспериментальной – ни одного (заболели 13). По другим причинам в контрольной группе умерли 13 человек, в экспериментальной – 5. Таким образом, исследования подтвердили эффективность психотерапии в профилактическом плане.

Еще в одном исследовании H.J. Eysenck (1997) рассматривался вопрос о возможности продления жизни неизлечимым онкологическим больным с помощью психотерапевтических методов. Парно были разделены 24 таких больных. С одним пациентом из пары проводили поведенческую психотерапию, другой – получал лишь общепринятое лечение. Средняя продолжительность жизни (с момента наблюдения) составила у первых более 5 лет, у вторых – более 3 лет.

Подобные результаты были получены при проведении поведенческой терапии у женщин в терминальной стадии рака молочной железы (Биктиров Т.З., 1999; Чулкова В.А., 1999). По мнению авторов, физиологические процессы в организме находятся под выраженным влиянием психологических воздействий (в стрессовых ситуациях в частности повышается содержание кортизола в крови, что оказывает негативное влияние на деятельность иммунной системы).

H.S. Greer доказал, что у пациентов, реагирующих на онкологическое заболевание отрицанием, готовых сопротивляться болезни на всех этапах лечения, продолжительность жизни больше, чем у больных с противоположным стереотипом поведения, т.е. не способных адаптироваться к жизни после установления диагноза и пассивно подчиняющихся обстоятельствам [12]. K.W. Pettingale, изучая уровень IgA в сыворотке больных раком молочной железы, установил, что независимо от характера опухоли уровень этого



иммуноглобулина выше у лиц, умеющих управлять эмоциями. В дальнейшем неоднократно было подтверждено, что холистический (целостный) подход к реабилитации больных благоприятно отражается на течении и прогнозе онкологического заболевания.

Одним из методов психоэндокринологической методологии, с помощью которой исследуют биологию поведения человека, является изучение казуистических случаев. При содействии American Cancer Society в 1966 г. была издана монография «Спонтанная регрессия рака» (Everson T.C., Cole E.H.). С 1900 по 1965 г. авторы обнаружили в литературе 198 случаев рака, в которых первичные опухоли, рецидивы и метастазы самопроизвольно уменьшились или остановились в развитии. Под термином «спонтанный» Т.С. Everson и Е.Н. Cole подразумевали, что регрессия происходит вне какого бы то ни было лечения или в результате терапии, которая носила паллиативный (поддерживающий, симптоматический) характер. Самопроизвольное исцеление от рака — это казуистические случаи. Они встречаются в отношении 1:80-100 тыс., т.е. в 0,00125% (Everson T.C., Cole E.H., 1966). Однако такие случаи есть, и они тоже являются предметом тщательного изучения со стороны психоонкологии.

Несмотря на ограниченный объем данной статьи, хотелось бы отдельно упомянуть о так называемой программе Саймонтонов. Этот комплекс психотерапевтических мероприятий является в психоонкологии наиболее эффективным, известным и признанным. В официальных результатах клинических исследований этой программы, проводившихся в разное время (Rossi, 1988; Spigel, 1989; Richardson et al., 1990; Cox, 1992; Fawzy, 1993; Grandinetti, 1994; Ratcliffe, 1995; McKhann, 1996), можно найти некоторое различие в оценке ее эффективности, но всеми исследователями признано ее позитивное воздействие как на психологическое, так и соматическое (телесное) состояния. При этом все специалисты сошлись во мнении, что эта программа, бесспорно, многократно улучшает качество и продлевает срок жизни больных. Программа широко применяется в Америке и Европе с начала 70-х годов прошлого столетия.

Сделаем небольшой исторический экскурс. В конце 60-х годов американские онкологи — руководитель Далласского центра онкологических исследований и консультаций Карл Саймонтон и врач-психотерапевт Стефани Саймонтон — действовали в традициях целостного подхода к психосоматическим больным. Используя последние достижения психонейроиммунологии и разработок в области применения биологической обратной связи, они начали успешно применять для помощи онкологическим больным комплексный метод, основанный на визуализации процесса выздоровления, самовнушении и интроспекции. Американские врачи исходили из известного положения, что личное отношение пациента к болезни может повлиять на ее течение. Эта программа позволила множеству онкологических больных существенно продлить жизнь и улучшить ее качество

в тех сложных случаях, когда выздоровление было абсолютно невозможно, а главное — она помогла очень многим людям вновь обрести радость жизни.

В 1985 г. на международном симпозиуме по имготерапии Карл и Стефани Саймонтоны рассказали о результатах работы с онкологическими пациентами, проходившими паллиативную терапию. Все больные имели 4-ю стадию онкологического заболевания, в их лечении были исчерпаны все терапевтические возможности, и им было назначено симптоматическое лечение. Во всех случаях прогнозируемый срок жизни пациентов не превышал года. Результат психотерапии был получен специалистами через 4 года. Графически он выглядит так:

Эффективность программы Саймонтонов (Simonton, 1985 г.)



У 9% пациентов полностью отсутствовали признаки болезни, у 8% — наблюдалась ремиссия основного заболевания, у 11% — стабилизация состояния, у 13% — прогрессирование; остальные (59%) — умерли, но в среднем удвоили предсказанное им время жизни. Намного улучшили качество жизни 96% больных (Simonton, 1985).

В проведенных позже исследованиях было выяснено, что программа Саймонтонов эффективна в случаях, когда пациентам проводится противоопухолевое лечение (лучевая или химиотерапия). Было доказано, что использование направленной визуализации способствует дополнительному повышению эффекта от основной терапии, значительно снижает побочные действия лучевой и химиотерапии, чем, безусловно, улучшает общее психосоматическое состояние пациента (Spigel, 1999).

Изданий, посвященных проблемам психоонкологии, в мире насчитывается десятки. Наиболее солидными считаются «Журнал психосоциальной онкологии» (Journal of Psychosocial Oncology) и «Журнал психоонкологии» (Journal of Psycho-Oncology).



Регулярно проводятся международные конгрессы по психоонкологии, организуемые и проводимые Международным сообществом по психоонкологии (IPOS). Последний, десятый, состоялся 9-14 июня 2008 г. в Мадриде [4].

В последние 20 лет интерес к проблемам психических расстройств в онкологии неуклонно возрастает. Во многом этому способствуют результаты многочисленных эпидемиологических исследований, в которых убедительно показана высокая распространенность психической патологии у онкологических пациентов. Во многих странах созданы психоонкологические службы, включающие полупрофессиональные группы специалистов (психиатров, клинических психологов, психотерапевтов, социальных работников, представителей ассоциаций онкологических пациентов). Специалисты Великобритании пошли по пути создания психоонкологических бригад, в которые входят психиатр-консультант, психиатры-стажеры, психологи, клинические медицинские сестры (обычно медицинские сестры онкологического профиля, прошедшие подготовку по психологическому консультированию), социальные работники и консультанты-психологи (финансируемые трастами или благотворительными организациями). Имеются объективные данные, свидетельствующие о том, что соответствующим образом подготовленные онкологические медицинские сестры могут в большинстве случаев определить, кто из больных онкологического профиля нуждается в психологической или психиатрической помощи (Maguire, Falconer, 1988). Проводятся масштабные исследования, разрабатываются и внедряются методы психофармакологической и психологической помощи пациентам, их родственникам и медицинским специалистам, занятым в системе оказания помощи больным со злокачественными новообразованиями. Наряду с достижениями в области терапии раковых заболеваний научные разработки по психоонкологии позволили значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов с онкопатологией.

Приходится признать, что до сих пор отсутствует общепризнанная теория, объясняющая роль психических процессов в соматических преобразованиях. С одной стороны, ряд авторов выдвигал гипотезу о роли психологических факторов в этиологии рака. С другой – предполагалось, что депрессивные симптомы могут быть самостоятельными предвестниками онкологических заболеваний. Большинство же исследователей изучало влияние эмоций на течение и исход онкологического заболевания. Эксперименты на животных показали: если животное не способно или лишь частично контролирует стрессовое воздействие на организм, темп роста опухоли у него повышается. Возможность контролировать стрессовое воздействие замедляет рост опухоли. Похожие соотношения, как было выявлено, наблюдаются и у человека. Таким образом, реакция на стресс оказывает неоднозначное влияние на течение онкологического процесса. Кроме

того, обнаруживается связь со способностью индивида контролировать стрессовый фактор. Анализ нейроэндокринных и психоэндокринных взаимоотношений в организме человека дает основание предполагать наличие, преимущественно для гормональнозависимых форм рака, определенных периодов опухолевого процесса, когда эмоции действительно могут влиять на диссеминацию раковых клеток [18]. К таким периодам относят момент постановки диагноза, начало лечения и время появления рецидива. Общей чертой выделенных периодов является неопределенность исхода ситуации и тревожное ожидание личностью грядущих событий. Такую ситуацию пациент не может сам разрешить, поскольку ее исход ему неподвластен. Он может сформулировать причину своей тревоги, например опасение перед скорой гибелью, страх перед осложнениями противоопухолевой терапии и т.д., однако исход ситуации все равно остается неопределенным, и тревога не исчезает. Новизна ситуации, разрушающая усвоенный ранее стереотип поведения, и отсутствие достаточной информации для прогнозирования вариантов развивающихся событий порождают внутреннее напряжение. Это состояние может приобрести гипертрофированный характер, что послужит причиной развития декомпенсации основных регулирующих систем организма – от потери чувства реальности и срыва психической деятельности до появления соматических симптомов. Отчасти это объясняется тем, что к феномену тревожного ожидания эволюционно человек не подготовлен. В животном мире аналогичных ситуаций нет, ибо для этого необходимо не только наличие развитого самосознания, но и способность прогнозировать, предвидеть варианты развивающихся событий. Изучение гормонов, участвующих в реализации тревоги, показало всю тяжесть для организма ситуаций тревожного ряда: напряжение, враждебность к окружающим, беспредметность переживаний сочетаются с двумя пиками секреции гормонов щитовидной железы и надпочечников. Речь идет о моменте возникновения ситуации тревожного ожидания и периода предполагаемого разрешения, когда тревожное ожидание и напряжение больного достигают максимума или, наоборот, снижаются в связи с тем, что субъект становится безразличным к своей судьбе. При проведении психотерапевтических мероприятий в периоды тревожного ожидания необходимо учитывать потенцирующий эффект глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов на исходное психологическое состояние. Принципиальным является вопрос: какие процессы лежат в основе кардинального изменения отношения пациента к болезни? [1].

В свете всего вышеизложенного приходится констатировать неоспоримый факт: в современной онкологии отмечается известная диспропорция между все усложняющимися и совершенствующимися методами специального биологически ориентированного лечения (оперативного, лучевого, химиотерапии и др.) и недостатком знаний о характере, особенностях и степени выраженности реакций со стороны психики онкологических больных.



В отечественной практике опыт психологической помощи онкологическим пациентам невелик. В литературе данная тема освещена также недостаточно полно – наблюдается явный дефицит конкретных психологических программ и литературных источников (как переводных, так и отечественных).

В этой связи является весьма важным и закономерным дальнейшее развитие новой дисциплины психоонкологии и разработка новых психокоррекционных программ, в которых будут аккумулированы все психологические аспекты онкологии, начиная с участия психологической составляющей в развитии и прогрессировании опухолевого процесса и заканчивая оказанием психотерапевтической помощи родственникам пациентов.

\*\*\*

В 2006 г. я проходил стажировку в гинекологической клинике одного из крупнейших немецких университетов – Фрайбургского. Никогда не забуду, как медицинский директор Центра по лечению заболеваний молочной железы (Brustzentrum), профессор Эльмар Штикелер заявил мне без обиняков: «Ваша медицина отстала на 50 лет!»

Но отстали мы уже не только от Германии...

Позволю себе довольно пространную цитату из статьи академика РАН и РАМН М.И. Давыдова – главного онколога Российской Федерации. Здесь уже, как говорится, ни убавить, ни прибавить: «В Российской Федерации отмечается неуклонное развитие психоонкологии. Мультидисциплинарные психоонкологические службы уже созданы в ряде крупных городов России, включая Москву, Санкт-Петербург, Томск и др.

Среди московских подразделений особое место занимает функционирующий уже более трех лет психоонкологический отдел, созданный на базе ГУ «Российский научный онкологический центр (ГУ РОНЦ) им. Н.И. Блохина РАМН» в сотрудничестве с ГУ «Научный центр психического здоровья (ГУ НЦПЗ) РАМН» и кафедрой психиатрии и психосоматики ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова. За время работы психоонкологического отдела в ГУ РОНЦ им. Н.И. Блохина выполнен большой объем научно-исследовательской и практической работы. Прежде всего необходимо отметить масштабное эпидемиологическое исследование (предварительные результаты которого представлены в этой статье), направленное на уточнение распространенности психических нарушений, манифестирующих при разных формах и на разных стадиях течения злокачественных новообразований, а также оценку потребности онкологических пациентов в психофармакологической и психотерапевтической коррекции психических расстройств. В серии исследований, выполненных благодаря тесному сотрудничеству специалистов ГУ РОНЦ РАМН и ГУ НЦПЗ РАМН, с успехом проведены клинические испытания ряда современных психотропных средств и апробирована оригинальная методика психотерапевтической коррекции психопатологических расстройств у больных с разными формами злокачественных новообразований.

Отдельно следует упомянуть о состоявшемся в 2008 г. I Всероссийском конгрессе по психоонкологии, организованном совместными усилиями ГУ РОНЦ РАМН и ГУ НЦПЗ РАМН при поддержке ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний, специализирующихся на создании и разработке лекарственных средств для лечения онкологических и психических заболеваний. В работе конгресса приняли участие специалисты из разных регионов Российской Федерации, занятые в системе оказания медицинской помощи онкологическим пациентам.

В ближайшей перспективе планируется разработка ряда фундаментальных психосоматических проблем, включая анализ взаимодействия личностных и стрессовых факторов, связанных с ситуацией соматического заболевания. В числе практических аспектов психоонкологии предполагается ряд исследований, предусматривающих оценку влияния расстройств личности и психической патологии на сроки диагностики и обращения за специализированной помощью пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, а также дальнейшее расширение исследований современных средств психофармакотерапии и методик психотерапии с целью разработки стандартизованных методов лечения психических расстройств у онкологических пациентов» [3].

Российским коллегам есть чем гордиться – психоонкология в России развивается достаточно быстрыми темпами. Вот лишь несколько красноречивых примеров.

Имеются многочисленные сообщения (Ткаченко Г.А. и соавт., Комкова Е.П., Магарилл Ю.А., Архипова И.В., Кокорина Н.П.) об успешном применении в специализированных онкологических стационарах следующих психотерапевтических и психоонкологических методик:

- терапия прослушиванием специально подобранной музыки и звуков природы в состоянии мышечной релаксации (метод Natura Sound Therapy, NST);
- креативная визуализация – метод, основанный на представлении пациентом с помощью своего воображения определенных образов в состоянии мышечной релаксации;
- терапия с использованием ресурсных техник – высокоэффективная методика, используемая для активизации психологических резервов больного и тем самым для улучшения его психосоматического и эмоционального состояния;
- аутогипнотическая терапия (самовнушение) – метод, успешно применяемый для изменения или замены любых негативных поведенческих стереотипов на более позитивные; проводится пациентом самостоятельно;
- рациональная психотерапия, которая подразумевает информирование больных, проходящих противоопухолевое лечение, о положительных и необходимых для выздоровления механизмах воздействия полихимиотерапии или лучевой терапии



с последующим ориентированием пациентов на позитивное принятие указанного лечения;

- онкопсихотерапевтическая программа Саймонтонов [5].

Представляют интерес работы В.А. Горбуновой и В.В. Бредер [2], посвященные качеству жизни онкологических больных. Российские психоонкологи разработали достаточно подробную и оригинальную классификацию факторов адаптации онкологических пациентов к своему заболеванию:

- *обусловленные болезнью:*
  - стадия, локализация, симптомы, прогноз;
  - требуемое лечение и осложнения;
  - изменение структуры и функции тела;
- *обусловленные больным:*
  - интраперсональные (эмоциональные, философские, религиозные влияния);
  - социальные (человек в обществе, общественное положение, семейный статус, наличие детей);
  - интерперсональные (семья, друзья, социальная поддержка);
  - психология взаимоотношений с медицинским персоналом;
- *обусловленные обществом:*
  - открытое обсуждение диагноза или секретная информация;
  - знание возможности и вариантов лечения и прогноза, их обсуждение в качестве партнера;
- *предрасполагающие к плохой адаптации:*
  - социальная изоляция;
  - низкий социально-экономический статус;
  - алкоголизм или наркомания;
  - сопутствующие психические заболевания;
  - пессимизм в отношении к жизни;
  - отсутствие надежды на выздоровление;
  - недавние потери, стрессы, психологические травмы;
  - ригидность приспособляемости.

При кураторстве Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена реализуется программа «Психологическая помощь онкологическим пациентам и их родственникам», созданная АНО «Проект СО-действие» (социально ответственное действие). К участию в ней приглашены ведущие специалисты – эксперты в области онкопсихологии и медицины. Цель программы – развитие компетентности специалистов-психологов в области онкопсихологии для проведения психологического консультирования и оказания поддержки онкологическим пациентам и их семьям. Предлагаемая программа обучения включает лучшие российские и зарубежные наработки по проблеме психологического консультирования онкологических больных, затрагивает медицинские, социальные и этические аспекты темы. Она апробирована и успешно проводится как в Москве, так и в регионах. С октября 2008 г. по настоящее время обучение прошли семь групп специалистов в различных регионах России. В программу включены тренинги и мастер-классы по социальной реадaptации пациентов,

гештальт-терапии, психодраме, символизации, тренинги по консультированию пациентов и их родных. По окончании курса предлагается участие в работе по проведению очных консультаций для онкологических больных и их родственников.

На базе дневного стационара АКОД (г. Барнаул) была разработана и внедрена в практику программа психологической реабилитации онкобольных. Психокоррекционную, консультативную и психодиагностическую помощь получили 56 женщин с диагнозом рак молочной железы 2-3-й стадии после прохождения специального лечения (оперативного, химиотерапии и лучевой терапии). Разработанная программа включала следующие звенья: психологическое консультирование, психодиагностику эмоционально-волевой сферы, выбор психологических методов коррекции, индивидуальную и групповую психокоррекцию, а также оценку эффективности лечения. В индивидуальной и групповой психокоррекционной работе с онкобольными применялись следующие методы: рациональная психотерапия, транзактный анализ, арт-терапия, позитивная психотерапия, гештальт-терапия, эриксоновская терапия с элементами нейролингвистического программирования.

17 сентября 2008 г. в Москве состоялся I Всероссийский конгресс «Психические расстройства в онкологии», включавший три симпозиума, посвященные разным аспектам психоонкологии: «Психические расстройства в онкологии», «Психические нарушения при различных видах онкологических заболеваний», «Современные подходы к фармакологической и психотерапевтической коррекции психических расстройств при онкологических заболеваниях» [7].

Подобных примеров множество. Их хватит не то что на статью – на небольшую монографию. А теперь, грустно вздохнув, давайте обратим свой взор на родную украинскую психоонкологию и... не найдем таковой. Имеется лишь одинокая публикация О.А. Ревенко, О.О. Зайцев, О.П. Олійник и др. «Сучасні дослідження у психоонкології» (Журнал психиатрии и медицинской психологии, 2009, № 1). Статья завершается весьма оптимистично и жизнеутверждающе: «Развитию психоонкологии в мире способствовало выделение психосоматической медицины в отдельную специальность (курсив мой – А.Б.), а также разработка учебных программ и привлечение к ним молодых активных психиатров. По мере развития психоонкологии будут проводиться новые исследования, посвященные предупреждению онкологических заболеваний, дисбаланса здоровья, взаимоотношениям между врачом и пациентом, моделям оказания паллиативной помощи и т.д. Для использования в онкологии будут адаптированы и апробированы различные психотерапевтические методики. Все это будет способствовать улучшению психоонкологической помощи» [6]. Горько осознавать, что к украинской медицине и онкологии все это не относится – нет у нас специальности «психоонкология», нет ассоциаций, нет ни съездов, ни даже конференций. Наблюдаются спорадические





усилия отдельных энтузиастов и не более. Для высшего медицинского образования психоонкология не просто terra incognita, а terra exravefacta — земля пугающая. Преподавание медицинской психологии в наших вузах и так далеко не блестяще, а уж с психоонкологией дело обстоит и вовсе печально.

Впрочем, есть у нас еще лучик света в темном царстве отечественной психоонкологии. Называется он громко и торжественно — Общегосударственная программа борьбы с онкологическими заболеваниями на 2007–2016 гг. И слова в этой программе написаны красивые и правильные. Особенно, в разделе «Анализ причин возникновения проблемы и обоснование необходимости ее разрешения»:

- несовершенная система медицинской, психологической, социальной и правовой поддержки лиц, больных злокачественными новообразованиями, и их семей (*какая застенчивая скромность — «несовершенная»! Может, правильнее сказать «отсутствующая»? — А.Б.*);
- реинтеграция в общество больных, завершивших лечение, осложнена перенесенными физической и психологической травмами, побочными эффектами лечения, продолжительным отстранением от общественной жизни (*глубокое и ценное наблюдение, особенно про общественную жизнь: партийные взносы, что ли, платят несвоевременно? — А.Б.*);
- неудовлетворительное кадровое обеспечение психологами отделений, где лечатся лица, больные злокачественными новообразованиями.

Вот где собака зарыта — «неудовлетворительное кадровое обеспечение психологами...»! И что же было запланировано для решения этой проблемы?

2.16. Принять меры по укомплектованию должностей медицинских психологов в онкологических учреждениях и обеспечить их подготовку для работы с онкологическими больными.

МОН, АМН, МЗ  
2007–2010 гг.

Ох, уж эти мне стыдливые эвфемизмы чиновников-словоблудов! Что значит *принять меры*? Какие *меры*? Может, психологам нужно зарплату повысить? Психологически, да и человечески, морально работа с онкологическими пациентами — тяжелейший труд! И оплачиваться он должен соответственно. Может, условия создать? Озаботиться развитием в нашей стране онкопсихологии? Или психоонкологии? А что такое *обеспечить их подготовку*? Чем обеспечить? Учебниками, методическими указаниями, тренингами, семинарами, конференциями? *Кем* обеспечить? Подготовленными специалистами и преподавателями? По какой специальности: онкопсихологии или психоонкологии? Ни той, ни другой в Украине официально не существует!

Обратите внимание и на дату разрешения проблемы — 2010 год. Все сроки прошли, а где укомплектованные подготовленными онкопсихологами онкологические стационары?..

А знаете, любезные мои читатели, какова истинная причина этих слововывертов про волонтеров

да психологов? На самом деле онкологические пациенты вместе со всякими там волонтерами, психологами и прочими не нужны ни чиновникам, ни Минздраву — НИКОМУ! Оттого и придуман сей детский лепет вместе с такими же нелепыми сказками. *Эта программа специально задумана, спланирована и утверждена так, чтобы ее невозможно было выполнить*: «...укомплектовать психологами» — но все понимают, что этого никогда не будет! Не пойдет никто на такую зарплату! И так по каждому пункту программы — вчитайся, вдумайся и поймешь то же самое: ЭТОГО НИКОГДА НЕ БУДЕТ!

А жаль...

Редакция и автор выражают надежду, что данная статья станет началом большой и плодотворной дискуссии о путях и перспективах развития психоонкологии в нашей стране.

### Литература

1. Болдова Е.Г. Онкологический больной и изучение резервов человеческой психики // <http://www.oncopsychology.ru/ru/theoretical/20-2010-03-28-20-09-48.html>.
2. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных. Материалы IV российской онкологической конференции, 21-23 ноября 2000 г., Москва // <http://www.rosoncweb.ru/congress/ru/04/43.htm>.
3. Давыдов М.И. Психоонкология // Психические расстройства в общей медицине. — 2009. — № 1. — С. 3-4.
4. Иванов С.В., Бескова Д.А. X Международный конгресс по психоонкологии // Психические расстройства в общей медицине. — 2009. — № 1. — С. 65-67.
5. Комкова Е.П., Магарилл Ю.А. Метод визуализации и релаксации как способ преодоления боли // <http://www.painstudy.ru/conf2002/index.php>.
6. Ревенок О.А., Зайцев О.О., Олійник О.П. та ін. Сучасні дослідження у психоонкології // Журнал психіатрії і медичинської психології. — 2009. — № 1 (21). — С. 50-55.
7. Самушия М.А. I Всероссийский конгресс «Психические расстройства в онкологии» // Психические расстройства в общей медицине. — 2009. — № 1. — С. 67-69.
8. Ткаченко Г.А., Мирзоева И.А., Хасьминский М.И. Возможности психологической помощи в онкологическом стационаре // <http://oncopsiholog.narod.ru/oncosta.html>.
9. Carver C., Smith R., Antoni M. et al. Optimistic personality and psychosocial well-being during treatment predict psychosocial well-being among long-term survivors of breast cancer. *Health Psychol* 2005; 24 (5): 508.
10. Donnelly J.M., Kornblith A.B., Fleishman S. et al. A pilot study of interpersonal psychotherapy by telephone with cancer patients and their partners. *Psychooncology* 2000; 9: 44-56.
11. Devine E.C., Westlake S.K. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22: 1369-81.
12. Greer S. Psychological enquiry; a contribution to cancer research. — *Psychol. Med.*, 1979, 9, 81.
13. Levin T., Kissane W.D. Психоонкология: состояние на 2006 г. (расширенный реферат) Психические расстройства в общей медицине. — 2007. — Т. 2, № 3.
14. Meyer T.J., Mark M.M. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995; 14: 101-8.
15. Montgomery C. Psycho-oncology: a coming of age? // *Psychiatric Bulletin* 1999, 23, 431-435.
16. Pettingale K.W., Greer S., Tee D.E.H. Serum Ig A and emotional expression in breast cancer patients. — *J. psychosom. Res.*, 1977, 21, 395.
17. Sheard T., Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two metaanalyses. *Br J Cancer* 1999; 80: 1770-80.
18. Stoll B.A. Is hope a factor in survival? — In: *Mind and Cancer Prognosis*/Ed. B.A. Stoll.—London: John Wiley. — 1979. — P. 199.



### Акушерство

Під ред. Б.М. Венцківського, Г.К. Степанківської, М.Є. Яроцького. – К.: Медицина, 2010. – 448 с.

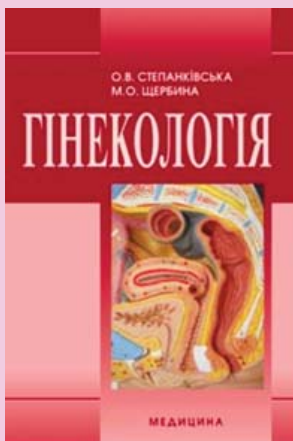


У книзі представлені сучасні підходи до ведення вагітності, методики пренатального та інтранатального визначення стану плода, принципи ведення жінок у післяпологовому періоді; підходи до діагностики, тактики ведення та лікування вагітних із різною екстрагенітальною патологією. Велику увагу приділено виконанню основних акушерських операцій, техніці проведення місцевих процедур. Описана акушерська тактика, в т.ч. розродження шляхом кесарева розтину, профілактики та боротьби з акушерськими кровотечами, ДВЗ-синдромом і акушерським травматизмом. Розглянуті аспекти, що стосуються підтримки грудного вигодовування, а також порушення й ускладнення лактації.

Книга стане незамінним помічником у щоденній роботі викладачів вищих медичних навчальних закладів та у формуванні сучасних поглядів майбутніх лікарів-акушерів. Видання створено відповідно до нової програми з акушерства, відповідає вимогам Болонського процесу та розраховане на іноземних студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівня акредитації.

### Гінекологія: підручник

Степанківська О.В., Щербина М.О. – К.: Медицина 2010. – 432 с.

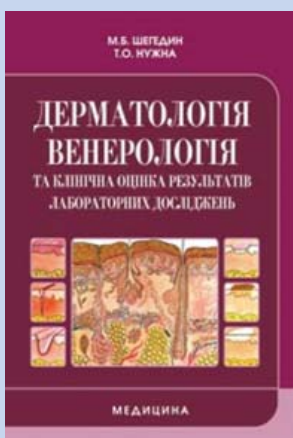


Видання містить історичні відомості про розвиток гінекології в Україні, медичну деонтологію; основи законодавства України про охорону здоров'я жінки; питання організації гінекологічної допомоги, анатомії та фізіології жіночих статевих органів. Особливу увагу приділено діагностиці, лікуванню та профілактиці гінекологічних захворювань, догляду за пацієнтками. Розглянуто аспекти планування сім'ї, наведено сучасні репродуктивні технології і методи контрацепції. Описано консервативні та хірургічні методи лікування гінекологічних хворих, техніку виконання місцевих процедур, підготовку пацієнток до оперативних втручань, принципи догляду за ними у післяопераційному періоді, алгоритм виконання практичних навичок.

Підручник призначений для студентів вищих медичних навчальних закладів I-III рівня акредитації за спеціальностями «Акушерська справа», «Лікувальна справа».

### Дерматологія, венерологія та клінічна оцінка результатів лабораторних досліджень: підручник

Шегедин М.Б., Нужна Т.О. – К.: Медицина, 2010. – 504 с.



У посібнику викладено відомості про різні етапи діагностики хвороб шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом. Велику увагу приділено висвітленню питань клінічної диференціальної діагностики захворювань, з якими лікарі найчастіше мають справу в практичній діяльності, клінічних проявів хвороб шкіри та інфекцій, які передаються статевим шляхом. Також представлені основні лабораторні методи дослідження, що застосовуються для підтвердження діагнозу, та принципи сучасного лікування. Стисло викладено інформацію про практичні маніпуляції під час діагностики та лікування зазначених захворювань, описано можливі шкірні прояви при патології внутрішніх органів і систем організму.

Підручник призначений для студентів вищих медичних закладів освіти I-IV рівня акредитації.

## Уважаемые читатели!

Перед вами один из номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» (МАЗЖ) Издательского дома «Здоровье Украины. Медицинские журналы».

Настоящая анкета распространяется с целью изучения мнений читателей о журнале. Мы будем вам благодарны, если вы ответите на поставленные вопросы и за внимание к нашему изданию.

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

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

### Анкета читателя

Ф.И.О. .... Возраст .....

Место работы (название медицинского учреждения и отделения) .....

Специальность ..... Должность, ученая степень .....

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ? .....

2. Назовите три лучших материала номера:

.....  
.....

3. Какие разделы в нашем журнале вам наиболее интересны?

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Кардиология                | <input type="checkbox"/> Стандарты лечения | <input type="checkbox"/> Сексология               |
| <input type="checkbox"/> Терапия                    | <input type="checkbox"/> Неонатология      | <input type="checkbox"/> Дерматовенерология       |
| <input type="checkbox"/> Эндокринология             | <input type="checkbox"/> Гинекология       | <input type="checkbox"/> Маммология               |
| <input type="checkbox"/> Междисциплинарные проблемы | <input type="checkbox"/> Репродуктология   | <input type="checkbox"/> Психиатрия               |
| <input type="checkbox"/> Антибиотикотерапия         | <input type="checkbox"/> Акушерство        | <input type="checkbox"/> Юридическая консультация |

5. Какие недостатки, по вашему мнению, имеются в журнале? По возможности, приведите конкретные примеры. ...

.....

6. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. ....

.....

Возможно, вы желаете опубликовать собственную статью. Если да, то по какой теме? .....

.....

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно.

**Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.**

Ф.И.О. ....

Индекс ..... город (село) ..... район ..... область .....

улица ..... дом ..... корпус ..... квартира .....

тел.: ..... e-mail: .....

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



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

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

**Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки»**

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

Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 10 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

на півріччя – 125 грн

**Наші реквізити:**

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки»

ЄДРПОУ 32775808

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

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

**Відділ передплати:** тел./факс: 391-31-40

E-mail: [parubec@id-zu.com](mailto:parubec@id-zu.com)