

# Содержание



## АКУШЕРСТВО

Основные вопросы экстрагенитальной патологии  
В.И. Медведь .....5

Беременность и лекарства  
А.В. Астахова, В.К. Лепяхин ..... 12

Лекарственная терапия во время беременности  
с точки зрения безопасности для плода ..... 37

Современный взгляд на проблему гестоза  
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян,  
Е.П. Смородская и др. ....43

## ГИНЕКОЛОГИЯ

Опыт лечения острого и хронического рецидивирующего  
вульвовагинального кандидоза бутаконазола нитратом  
P. Mika, S. Nagy ..... 53

Мужчина-гинеколог: некоторые аспекты  
профессиональной деятельности  
М.В. Майоров ..... 76

## ГЕНЕТИКА

Эволюция пренатального скрининга ХА: поиск оптимальной  
модели и стратегии скрининга на современном этапе  
Н.П. Веропотвелян .....29

## КАРДИОЛОГИЯ

Деякі особливості перебігу та лікування артеріальної  
гіпертензії в жінок  
Ю.М. Панчишин, Х.Л. Кульчицька .....59

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Хроническая венозная недостаточность:  
взгляд на проблему .....66

Эпигенетическая эпидемиология ассоциированных  
с возрастом заболеваний  
А.М. Вайсерман ..... 69

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Дайджест .....58


Анонс ..... 11, 28





**ПОЛИЖИНАКС**  
**ПОЛИЖИНАКС ВИРГО**  
НЕОМИЦИН+ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН


**БАЛАНС** между  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ**  
и **БЕРЕЖНЫМ**  
**ОТНОШЕНИЕМ**  
к экосистеме  
влагалища



 надежно и бережно действует  
при бактериальном вагините и  
кандидозе

 действует на возбудителей  
наиболее распространенных  
инфекций

 оказывает противо-  
воспалительное действие  
без гормонов

 для лечения и профилактики  
послеоперационных и  
послеродовых осложнений

Представительство в Украине:  
Киев 01001, ул. Малая Житомирская, 6  
Тел.: (044) 278 06 38, [innotech@innotech.com.ua](mailto:innotech@innotech.com.ua)

1. Инструкция для медичного застосування Поліжинаксу та Поліжинаксу Вірго  
2. HAS 2009. Commission de la transparence. Avis du 1er avril 2009. Polydynax®  
capsule vaginale et Polydynax® Virgo capsule vaginale.  
3. Nosoco tech. Mesures in-vitro de l'activité de 2 antibiotiques et d'un antifongique  
vis-à-vis de 17 souches bactériennes. Évaluation de leur association au sein de  
plusieurs spécialités pharmaceutiques à usage gynécologique. Lyon 25 février 2009.



# 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 08.09.2011  
Заказ № 08/09  
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

© Иванченко И.Д., 2006.

## Бенюк Василий Алексеевич

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3  
НМУ им. А.А. Богомольца

## Венцовский Борис Михайлович

член-кор. НАМН Украины, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства  
и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца

## Веропотвелян Петр Николаевич

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

## Воробьева Людмила Ивановна

д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии  
Национального института рака АМН Украины

## Гнатко Елена Петровна

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

## Давыдова Юлия Владимировна

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

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

## Кузнецов Валерий Николаевич

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

## Лившиц Людмила Аврамовна

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

## Маньковский Борис Никитич

член-кор. НАМН Украины, д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика

## Медведь Владимир Исаакович

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

## Поворознюк Владислав Владимирович

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

## Смоляк Иван Иванович

д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолей грудной железы и ее  
реконструктивной хирургии Национального института рака АМН Украины

## Татарчук Татьяна Феофановна

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

## Ткаченко Руслан Афанасьевич

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

## Шунько 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



# Основные вопросы экстрагенитальной патологии

## Часть I

### Определение, систематизация, клиническая значимость и проблемы, связанные с экстрагенитальной патологией



**В.И. Медведь**, д.мед.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

**Экстрагенитальная патология (ЭГП)** – это многочисленная группа разнообразных и разнозначимых болезней, синдромов, состояний у беременных женщин, объединенных лишь тем, что они не являются гинекологическими заболеваниями и акушерскими осложнениями беременности.

Такое определение ЭГП как группы разнообразных и разнозначимых нозологий показывает неудачность данного термина, поскольку его собирательность основана на принципе «от обратного»: нозологии объединены тем, что «НЕ являются...». Отсюда вытекает более важный недостаток: ЭГП объединяет патологии, которые вне беременности относятся к компетенции совершенно разных специалистов – представителей многих самостоятельных клинических дисциплин. И все-таки автор считает термин «экстрагенитальная патология» полезным и имеющим глубокий клинический смысл. Этот смысл заключается в выделении раздела акушерства, не являющегося исключительной компетенцией акушера-гинеколога. Иными словами, классический тандем «врач и пациент» в клинике ЭГП трансформируется в обязательное трио «два врача и пациент», а конкретно – акушер-гинеколог, специалист по профилю экстрагенитального заболевания беременной и сама беременная женщина. Во многих случаях этим специалистом может быть терапевт, имеющий опыт работы с беременными, знающий физиологию беременности и особенности течения болезней в гестационный период. Таких терапевтов необходимо специально готовить, именно они должны входить в штат женских консультаций, родильных домов, тем более – в штат специализированных отделений ЭГП беременных. Однако когда возникает необходи-

мость оказания беременной пациентке высококвалифицированной медицинской помощи (например выполнение кардиохирургической или нейрохирургической операции, проведение гемодиализа, изменение способа сахароснижающей терапии, ликвидация нарушений уродинамики и мн. др.), естественно, привлекается узкий специалист.

Считается, что распространенность ЭГП среди беременных женщин растет. Между тем строгой статистикой, основанной на эпидемиологических исследованиях, в нашей стране нет. По тем заболеваниям, по которым имеются официальные данные МЗ Украины, напротив, в последние годы наблюдается стабилизация или даже тенденция к снижению показателей. Так, если в 2003 г. анемия наблюдалась у 38,4% беременных, то в 2010-м – у 26,4%, болезни системы кровообращения – у 6,7 и 6,2%, мочеполовой системы – у 16,7 и 14,6% женщин соответственно. Вместе с тем распространенность всех видов ЭГП в популяции беременных весьма высока и составляет (несмотря на молодой возраст) не менее 50%.

Поскольку к ЭГП относится огромное множество разнозначимых заболеваний, очень важно в клинических целях разделить ее на значимую и незначимую или точнее на малозначимую. К малозначимым или незначимым видам ЭГП относятся те болезни или состояния, при которых показатели материнской и перинатальной смертности, частота осложнений беременности, родов и послеродового периода, перинатальная заболеваемость не отличаются от общепопуляционных. Иными словами, это такая патология, которая практически не влияет на течение и исходы беременности, состояние плода и новорожденного.

Значимая ЭГП – многочисленная группа болезней или состояний, которые в различной степени влияют на вышеуказанные показатели.

Основная опасность ЭГП заключается в том, что она может стать причиной материнской смерти. Ниже мы отдельно остановимся на этом наиболее неблагоприятном варианте клинической значимости этой патологии, а здесь лишь укажем, что существуют болезни, при которых риск беременности для жизни женщины предельно высок. Причем это касается даже тех стран, где современная медицина, как говорят, творит чудеса. В первую очередь это относится к синдрому крайне высокой легочной гипертензии (материнская летальность достигает 50%), цианотическим врожденным порокам сердца, дилатационной кардиомиопатии, феохромоцитоме, острому лейкозу, некоторым другим заболеваниям. Разумеется, к материнской смерти могут привести и митральный стеноз, и пневмония, и вирусный гепатит В, и туберкулез, и сахарный диабет (список можно было бы продолжать очень долго), но в этих случаях, помимо самой болезни, вероятнее всего, значительную роль играют некавалифицированные действия врачей или неадекватное поведение женщины (самолечение, позднее обращение к врачу, отказ от предложенной помощи).

ЭГП может существенно влиять на состояние плода и таким образом повышать перинатальную заболеваемость и смертность. К наиболее перинатально значимым патологиям относятся сахарный диабет, артериальная гипертензия, гломерулопатии, некомпенсированная дисфункция щитовидной железы и другие.

ЭГП часто приводит к развитию акушерских осложнений течения беременности и родов, а также может обуславливать необходимость неестественного абдоминального способа родоразрешения, что также существенно повышает вероятность многих осложнений.

Как уже говорилось, ЭГП – это множество разнообразных заболеваний. Поэтому возникает настоятельная необходимость их систематизации. С нашей точки зрения, всю ЭГП можно разделить на не связанную с беременностью, или первичную, и связанную с беременностью, вторичную (рис. 1). Первая, в свою очередь, делится на хроническую, существовавшую до наступления беременности, и острую, впервые возникшую во время беременности. Хроническая ЭГП представлена множеством заболеваний, среди которых наибольшее значение в акушерстве имеют сердечно-сосудистые, бронхолегочные, печени, почек, эндокринные и др. К острой ЭГП относятся инфекционные заболевания, пневмония, хирургические болезни, гемобластозы. Конечно, при беременности у женщины может развиваться и любое другое за-

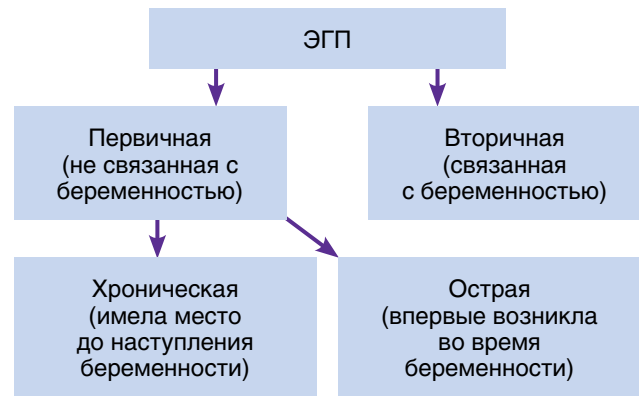


Рис. 1. Основные виды клинически значимой ЭГП

болевание, в т.ч. такое, которое в будущем у нее сохранится, перейдя в хроническую форму (гломерулонефрит, системная красная волчанка, тиреотоксикоз и т.п.), однако для клиники ЭГП оно является острым, впервые возникшим у ранее здоровой женщины.

Особую группу составляет вторичная ЭГП, которая включает состояния, этиологически связанные с беременностью и, как правило, проходящие по ее окончании. В большинстве случаев известно, за счет каких анатомических, физиологических или биохимических изменений, присущих самой беременности, возникает то или иное состояние. Эта вторичность по отношению к беременности подчеркивается и в самих названиях этих состояний присутствием термина «беременность» или производного от него. Наиболее частые и наиболее значимые виды вторичной ЭГП: анемия беременных, гестационная гипертензия, гестационный диабет, гестационный пиелонефрит, тромбоцитопения беременных, холестатический гепатоз беременных (акушерский холестааз), острая жировая дистрофия печени, перипартальная кардиомиопатия, несахарный диабет беременных, дерматоз беременных (существует много вариантов ассоциированной с беременностью дерматиты, каждый из которых имеет свое название), гестационный гипертиреоз, глюкозурия беременных, гингивит беременных.

В определенной мере к этому списку можно отнести специфические послеродовые экстрагенитальные заболевания, поскольку в их этиологии основную роль играют изменения, развивающиеся во время беременности или в родах. Наиболее известны послеродовые тиреоидит, лимфоцитарный гипофизит и инфаркт гипофиза (синдром Шихана).

Важно подчеркнуть, что все эти состояния – частые и редкие, смертельно опасные и прогностически благоприятные, влияющие на перинатальные потери и не влияющие – входят в компетенцию терапевта, специалиста по ЭГП.



### Проблемы, связанные с ЭГП

Слово «проблемы» в данном случае следует понимать в буквальном смысле, т.е. как сложные, часто противоречивые ситуации, требующие изучения и адекватного разрешения. Поэтому попытаюсь определить, какие клинические проблемы, собственно, возникают во время беременности из-за наличия ЭГП, какие из них существуют объективно, а какие имеют иатрогенное происхождение, и есть ли сегодня приемлемое решение этих проблем.

Систематизируя проблемы, обусловленные ЭГП, можно предложить следующую схему (рис. 2). Условно всех их подразделяют на материнские и перинатальные, а материнские в свою очередь – на терапевтические (или, точнее, соматические) и акушерские.

Терапевтические (соматические) проблемы возникают из-за: негативного влияния беременности на течение экстрагенитального заболевания, объективной сложности, точнее усложнения по сравнению с периодом вне беременности, клинической диагностики, ограничения диагностических и лечебных возможностей в связи с наличием плода.

Акушерские проблемы обусловлены: влиянием болезни (специфическим и неспецифическим) на течение беременности, родов и послеродового периода, возникновением специфических акушерских рисков, ассоциированных с характером ЭГП, необходимостью в ряде случаев прерывания беременности или досрочного родоразрешения, также применения особого способа родоразрешения, не связанного с акушерской ситуацией.

Перинатальные проблемы возникают вследствие влияния самой болезни на плод, вредного воздействия лекарственных средств и недоношенности.

Остановимся на каждой из этих объективно существующих проблем.

**Негативное влияние беременности на течение ЭГП.** Физиологическому течению беременности присущи значительные, зависящие от срока, нередко фазные функционально-метаболические изменения, которые по своему характеру могут быть неблагоприятными для различных соматических заболеваний. Наиболее известно неблагоприятное влияние нормальных гестационных изменений гемодинамики на течение большинства заболеваний сердца. Так, при беременности значительно возрастают объем циркулирующей крови и сердечный выброс, что способствует возникновению или прогрессированию декомпенсации гемодинамики при митральном, аортальном и легочном стенозах, дилатационной кардиомиопатии, миокардите, миокардиофиброзе. Снижается периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к усилению шунтирования венозной крови при пороках с право-левым сбросом, т.е. к усилению цианоза, гипоксемии, одышки и, в целом, к значительному ухудшению и без того тяжелого при таких болезнях состояния. Этот же фактор приводит к уменьшению ударного объема левого желудочка при гипертрофической кардиомиопатии, что прямо ведет к усилению сердечной недостаточности. Для многих заболеваний сердца неблагоприятны и такие нормальные для беременности проявления, как повышение частоты сердечных сокращений, расширение полостей сердца и изменение его топографии в грудной полости, снижение онкотического давления плазмы, физиологические гиперкоагуляция и гемодилюция, аортокавальная компрессия и ряд других.

Справедливо считается, что беременность дестабилизирует, делает более лабильным течение сахарного диабета. «Повинны» в этом появляющиеся плацентарные гормоны и существенно возрастающий при беременности уровень обычных гормонов, обладающих контринсулярным действием (плацентарного лактогена,



Рис. 2. Основные проблемы, связанные с наличием у беременной ЭГП



эстрадиола, пролактина, кортизола). Определенный вклад вносит потребление глюкозы плодом, что ведет к нормальному у недиабетических пациенток снижению гликемии натощак. Развитие плода также требует более высокой постпрандиальной гликемии с более медленным возвратом к исходной концентрации глюкозы. Для беременности в целом характерно состояние инсулинорезистентности. Следует также отметить существенные изменения потребности в инсулине в различные сроки гестационного периода, что создает условия для гипогликемии (в I триместре и после 36-37 нед), гипергликемии и кетоза.

Беременность способствует прогрессированию варикозной болезни и хронической венозной недостаточности, учащению венозных тромботических осложнений. Причин этому достаточно много. В связи с повышением концентрации прогестерона снижается тонус венозной стенки, увеличивается диаметр вен; растет гидростатическое давление в венах нижних конечностей и малого таза, так как повышается внутрибрюшное давление, наступает компрессия нижней полой вены, в итоге замедляется венозный кровоток. В связи с гиперэстрогемией повышается сосудистая проницаемость и, соответственно, склонность к отекам; возрастает концентрация фибриногена, VIII и ряда других факторов свертывания крови, снижается ее фибринолитическая активность, а после родов в кровь поступает значительное количество тканевого фактора.

Более частому проявлению инфекций мочевых путей у беременных способствуют расширение мочеточников вследствие миорелаксирующего действия прогестерона; механическое затруднение уродинамики (в основном справа) из-за сдавления мочеточников беременной маткой и яичниковыми венами; повышение рН мочи; появление иногда пузырно-мочеточникового рефлюкса; увеличение объема мочевого пузыря; гиперкортизолемиа и др.

Если бы эта лекция была безразмерной, то можно было бы описать и многие другие варианты неблагоприятного влияния беременности на течение различной ЭГП. Однако ограничимся вышеприведенными примерами и отметим, что эта проблема абсолютно объективна, изменить что-либо во влиянии гестационного процесса на болезнь врач не может. Тем не менее он может и даже обязан знать, каково это влияние, на каком сроке оно наиболее значительно, и быть готовым адекватно реагировать.

Справедливости ради отметим, что на течение ряда болезней беременность влияет благоприятно, способствуя их переходу в ремиссию и даже уменьшая потребность в лечении (ревматоидный артрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, некоторые варианты миастении, хроническая надпочечниковая недостаточность, пороки

сердца с лево-правым сбросом крови без значительной легочной гипертензии). Но поскольку мы обсуждаем проблемы, обусловленные ЭГП, то на этом положительном аспекте подробно останавливаться не будем.

**Усложнение клинической диагностики в период беременности** также имеет объективные причины. Одна из них – атипичность течения болезни. В полной мере это относится к хирургической патологии брюшной полости. Классический пример – атипичная локализация боли при аппендиците в связи с изменением расположения червеобразного отростка. Клиника кишечной непроходимости, острого панкреатита, печеночной колики и других острых заболеваний может быть не столь яркой, «смазанной», в общем не типичной.

Другая причина – это маскировка или, наоборот, симуляция симптомов ЭГП самой беременностью либо ее осложнениями. Признаки феохромоцитомы, патологии с очень высокой материнской летальностью, нередко принимаются за проявления преэклампсии, а тяжелой надпочечниковой недостаточности – раннего гестоза. Присущие беременности тахикардия и тахипноэ, а также умеренные отеки на ногах могут быть восприняты как проявления сердечной недостаточности. Явления, сходные с клиникой опухоли мозга (головокружение, тошнота, головная боль, слабость), вполне могут быть приняты за нормальные проявления беременности на ранних сроках, а судорожный синдром, впервые возникший в конце беременности, – за приступ эклампсии. Труднее диагностировать гепатит, так как сходные признаки имеют обусловленные беременностью острый жировой гепатоз и акушерский холестаз.

При нормальной беременности значительно изменяются нормы многих гематологических, биохимических, эндокринологических и других показателей. С одной стороны, очень важно, чтобы врач это знал и не паниковал, увидев в анализе, например умеренную тромбоцитопению, в 1,5 раза повышенный холестерин, в 2 раза повышенную щелочную фосфатазу или в 8 раз повышенный пролактин. С другой стороны, существенно измененные результаты обследования могут действительно свидетельствовать о наличии патологии, а могут быть связаны лишь с беременностью.

Беременность способна извращать или, скажем мягче, существенно менять физикальные проявления ЭГП. Могут появляться функциональные шумы в сердце, которые ни о чем не свидетельствуют, а могут ослабевать шумы пороков. Меняются при беременности физикальные проявления пневмонии, бронхиальной астмы, маскируются признаки пневмоторакса.

Известно также, что точность и информативность многих методов обследования в период беременности снижается, растет число ложноположительных результатов.



Можем ли мы, врачи, на все это повлиять? Нет, не можем. Но мы должны знать, что такое бывает, и мы обязаны приобретать опыт. Только наши образованность и опыт способны помочь, несмотря на объективные сложности, установить правильный диагноз.

**Ограничения диагностических и лечебных возможностей** обусловлены не только наличием плода, для которого многие современные методы диагностики и лечения потенциально опасны, но и появлением у некоторых медикаментов таких побочных эффектов, которых вне беременности принципиально не бывает. Речь идет о стимулирующем или тормозном влиянии на двигательную активность матки препаратов, назначаемых в связи с ЭГП матери –  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов кальция, сульфата магния, симпатомиметиков. Однако эта проблема не столь существенна. Важнее то, что до настоящего времени беременным считаются противопоказанными инвазивные диагностические и лечебные процедуры, выполняемые под постоянным рентгенологическим контролем, а также компьютерная томография, маммография, сцинтиграфические и другие методы исследования с использованием радиоизотопов. При беременности недопустимы радиоiodтерапия и лучевая терапия. Ограниченно проводятся большие по объему и продолжительные по времени хирургические вмешательства. Во всяком случае они сопряжены с высоким риском самопроизвольного прерывания беременности и повреждения плода. И последнее: едва ли не большая часть медикаментов, имеющих в арсенале врача, противопоказана согласно инструкциям по медицинскому применению во время беременности или в отдельные ее сроки. Вообще, если не нарушать эти инструкции, то многие болезни лечить у беременных невозможно!

Эта проблема – наиболее перспективная и быстроменяющаяся из всех ранее обсуждавшихся. Противопоказания ко многим высокотехнологичным вмешательствам пересматриваются, показания к хирургическому лечению расширяются, новые безопасные методы диагностики и лечения создаются. Кроме того, если все выше обсужденные проблемы абсолютно объективные, то в проблеме ограниченности диагностических и лечебных возможностей много субъективного. Так, противопоказанная еще два десятка лет назад фиброгастроуденоскопия (считалось, что она может провоцировать прерывание беременности или преждевременные роды) оказалась совершенно безопасной и очень широко используется сегодня. Эндovasкулярные кардиологические процедуры все чаще проводят во время беременности, причем в плановом порядке. При этом лишь стараются избежать облучения брюшной полости (катетер вводят вслепую или проводят через плечевую артерию). Действительно небезопасные противоопухолевая химиотерапия

и лучевая терапия на области выше диафрагмы также нередко теперь используются во время беременности, но только не в I триместре и с соблюдением определенной предосторожности (экранирование матки).

Очень болезненная субъективная проблема – чрезмерно расширенные противопоказания к использованию медикаментов во время беременности. Осмотрительность и осторожность создателей лекарств и врачей понять можно: они научены печальным опытом XX столетия – талидомидной трагедией; трансплацентарным канцерогенезом, проявления которого выявились через добрых два десятка лет после использования диэтилстильбэстрола беременными; явлением, названным тератологией поведенческих реакций и др. Но невозможно игнорировать и накапливающийся положительный опыт, нельзя не обобщать многотысячные наблюдения применения лекарственного средства беременными без последствий для плода и не вносить коррективы в инструкцию к этому лекарству! Я лично уже много раз обращался к этой теме, активно отстаивал нормативное изменение раздела «Использование в период беременности и лактации» в инструкциях по медицинскому применению лекарств, введение в Украине очень удобной системы FDA, предусматривающей деление медикаментов на пять категорий, вместо теперешней нашей, в которой категорий только две. Вынужден признать безрезультатность этих усилий...

Однако не будем завершать столь важный подраздел лекции на пессимистической ноте. Среди соматических материнских проблем, обусловленных ЭГП, большинство – совершенно объективные. Преодолевать их можно только знаниями и опытом. Проблема ограниченности наших диагностических и лечебных возможностей во многом субъективна, в большей мере зависит от нас, она постепенно решается и становится не столь острой.

**Неблагоприятное влияние ЭГП на течение беременности, родов и послеродового периода** многообразно и зависит от характера и тяжести основного заболевания. Многие экстрагенитальные заболевания предрасполагают к развитию акушерских осложнений. Можно сказать, что артериальная гипертензия повышает риск преждевременной отслойки плаценты и эклампсии, все гемофилические состояния – раннего послеродового кровотечения, сахарный диабет – аномалий родовой деятельности, дистресса плода в родах, дистонии плечиков, инфекция мочевых путей – преждевременных родов и т.д.

Важно знать, что есть специфическое и неспецифическое влияние определенного заболевания на частоту определенного осложнения. Примерами специфического влияния являются многоводие при сахарном диабете, тяжелая и рано развивающаяся преэклампсия при артериальной



гипертензии, маточное кровотечение в родах при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, позднее послеродовое кровотечение при болезни Виллебранда, гнойно-воспалительные процессы при иммуносупрессивных состояниях (постоянный прием глюкокортикоидов и цитостатиков, ВИЧ-инфекция), после спленэктомии. Во всех этих случаях больные с определенной ЭГП имеют специфические акушерские риски. Неблагоприятное неспецифическое влияние ЭГП связано с общим тяжелым состоянием беременной, роженицы или родильницы. В этом случае значительно увеличивается число акушерских осложнений, однако нет четкой зависимости характера этих осложнений от вида ЭГП. Так, у больных с очень высокой легочной гипертензией могут наблюдаться выкидыши в различные сроки беременности, преждевременные роды, гипотрофия, инфаркты и другая патология плаценты, слабость или, наоборот, чрезмерно бурная родовая деятельность, послеродовой эндометрит и др. Разнообразные осложнения часто возникают у пациенток с почечной недостаточностью, хроническими гепатитами и циррозом печени, системной гематологической патологией, другими тяжелыми заболеваниями.

**Необходимость позднего прерывания беременности или досрочного родоразрешения** по показаниям со стороны женщины – сложная акушерская проблема. Прерывание беременности на позднем сроке само по себе определяет значительный риск для здоровья, а иногда и жизни, женщины. Его трудно осуществить технически, особенно если у больной есть противопоказания к использованию простагландинов (а в большинстве случаев так и бывает). Имеющихся на сегодня в арсенале акушера-гинеколога средств явно недостаточно для безопасного проведения позднего прерывания при разных видах тяжелой ЭГП.

Необходимость досрочного родоразрешения в случаях, когда отсутствует достаточная зрелость шейки матки, тоже порождает сложную акушерскую проблему. Большинство средств «подготовки шейки» малоэффективны. К тому же нередко клиническая ситуация не дает врачу достаточно времени для проведения такой подготовки. Увеличение числа случаев абдоминального прерывания беременности и родоразрешения – плохой путь, так как при таком способе значительно повышается риск тромботических, геморрагических, инфекционных осложнений. Кесарево сечение, как известно, не является наиболее щадящим и бережным способом родоразрешения при многих видах ЭГП, а в некоторых случаях оно просто опасно, например при кардиологической патологии, ввиду очень быстрых и резких изменений гемодинамики.

Что же делать? Единого рецепта нет. Во многих ситуациях могут быть использованы палочки ламинарии, интраамниальное введение гипер-

тонического раствора. Если единственно возможным способом осуществления прерывания беременности или досрочного родоразрешения является кесарево сечение, необходимо взвесить риски осложнений и в соответствии с современными стандартами проводить профилактику.

**Необходимость необычного способа родоразрешения**, обусловленного не акушерской ситуацией, а показанного в связи с ЭГП матери, – объективно существующая проблема. Ясно, что речь идет о кесаревом сечении, например при аневризме аорты, портальной гипертензии или после геморрагического инсульта. Многие аспекты этой проблемы обсуждались выше: риск осложнений повышается, но выбора нет, поэтому необходимо этот риск снижать, проводя профилактику. Важно другое – не придумывать несуществующие показания. Вот это действительно в нашей стране является большой проблемой! Чего только не доводилось читать в историях родов?! В качестве показания к плановому кесареву сечению фигурировали миопия высокой степени, периферическая дегенерация сетчатки, митральный стеноз, дефект межпредсердной перегородки, тяжелая пневмония, лейкоз, рак молочной железы, неспецифический язвенный колит, миастения, рассеянный склероз... На вопрос: где такие показания описаны или, того лучше, нормативно закреплены? – ответа нет. Кстати, во многих из этих случаев женщины погибли от отека легких, тромбоэмболии легочной артерии, кровотечения, сепсиса, дыхательной и полиорганной недостаточности, других причин, к которым кесарево сечение прямо не приводит, но повышает их риск.

Какой же выход? А выход простой – руководствоваться нормативными документами МЗ Украины, а не высматривать показания к серьезной операции на потолке ординаторской. Если бы все проблемы, связанные с ЭГП, могли решаться так просто!

**Специфические перинатальные патологии, обусловленные заболеванием матери**, довольно часты в клинике ЭГП. Это известные факты, все их не опишешь. Наиболее перинатально значимая патология – сахарный диабет. Это заболевание обуславливает разнообразную и очень частую патологию плода: макросомию, диабетическую кардиопатию новорожденного, дистресс плода, задержку внутриутробного роста, антенатальную гибель. Для артериальной гипертензии и гломерулопатий характерна задержка роста плода, тиреотоксикоза – врожденный гипертиреоз или врожденный гипотиреоз, синдрома Кушинга – врожденный гипокортицизм и пороки развития, гипопаратиреоза – неонатальная тетания, деминерализация скелета, фиброзно-кистозный остит, для злокачественных гематологических заболеваний – переход соответствующих болезни матери клеток к плоду (правда, исключительно редко). Все вышеперечисленные перинатальные





патологии – прямое следствие болезни матери. Однако это не единственная причина глубокого страдания плода в клинике ЭГП.

Вторая причина – это влияние медикаментов, в особенности так называемых обязательных, от которых больная не может отказаться даже на время и которым нет альтернативы. Среди таких лекарственных средств, представляющих реальную опасность в период эмбриогенеза и/или фетогенеза, – непрямые антикоагулянты кумаринового ряда (постоянно используются при механических искусственных клапанах сердца, фибрилляции предсердий, глубоких венозных тромбозах), антиконвульсанты (эпилепсия), тиреостатики (тиреотоксикоз), иммуносупрессанты (состояния после трансплантации органов), глюкокортикоиды (системные заболевания соединительной ткани и ряд других болезней), противоопухолевые химиотерапевтические средства. Для них описаны либо яркие фетальные синдромы, названные, как правило, по вызывающему их препарату, либо менее типичные полиморфные, но очень тяжелые проявления у плода и новорожденного.

Какие практические рекомендации можно дать, чтобы избежать или уменьшить эти последствия? В тех случаях, когда патологию плода вызывает сама ЭГП, необходимо лечебные усилия направить на компенсацию основного заболевания, перевод его в фазу ремиссии или стабильного течения. Для этого используются как медикаментозные, так и хирургические возможности. Предотвратить тя-

желое негативное действие лекарств на плод практически невозможно, однако следует помнить, что: оно носит статистический характер и даже у самых агрессивных средств проявляется в 25-50% случаев; из группы препаратов можно попытаться выбрать менее неблагоприятный (например пропилтиоурацил, а не метимазол); иногда риск снижает терапия сопровождения (например фолиевая кислота при назначении антиконвульсантов и метотрексата). Во всех случаях до назначения потенциально опасного лекарства следует тщательно взвесить соотношение польза/риск.

Важной перинатальной проблемой в клинике ЭГП является недоношенность ребенка. Истоки этой проблемы в том, что многие заболевания матери сами приводят к преждевременным родам, в других случаях врачам приходится активно родоразрешать больную до физиологического срока из-за тяжести ее состояния. Есть третья возможность, когда досрочное родоразрешение осуществляется в интересах плода – в связи с его страданием, обусловленным патологией матери. Во всех трех случаях наиболее перспективный путь решения проблемы – это квалифицированное и своевременное лечение ЭГП.

Таковы основные объективные проблемы и некоторые конкретные пути их решения в клинике ЭГП беременных. Вероятно, это далеко не все проблемы и не все пути их решения, но обсудить все в одной лекции (и даже в одной толстой книге) невозможно.

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»  
Державного управління справами  
Асоціація хірургів України  
Асоціація акушерів-гінекологів України  
Українська асоціація лікарів з малоінвазивних ендоскопічних і лазерних технологій

## Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні мініінвазивні технології в хірургії та гінекології», яка відбудеться 24-25 листопада 2011 р. у Києві.

З'їзд включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій 2011 р., затверджених МОЗ та НАМН України.

Основні питання конференції

- Принципи і стандарти надання хірургічної допомоги, види медичної допомоги та особливості надання її в умовах стаціонару короткострокового перебування.
- Міждисциплінарні проблеми мініінвазивної хірургії та гінекології, спільна тактика хірурга та гінеколога.
- Симультанні ендохірургічні операції в хірургії та гінекології, хірургічна тактика.
- Сучасні можливості хірургічних втручань єдиним лапароскопічним доступом.
- Хірургічне лікування ожиріння.
- Актуальні питання мініінвазивної хірургії гриж живота,

вибір оптимального способу та технологічні особливості ендоскопічної операції при грижах.

- Проктологічні втручання в умовах стаціонару короткострокового перебування.
- Хірургія вен в умовах стаціонару короткострокового перебування.
- Актуальні проблеми анестезіології та інтенсивної терапії в умовах стаціонару короткострокового перебування.
- Сучасна мініінвазивна хірургія міоми матки й ендометріозу.
- Лапароскопічні втручання при невідкладних станах у гінекологічній практиці.
- Сучасна хірургія пролапсу геніталій.

Матеріали конференції слід надсилати до 15 вересня 2011 р. за адресою: вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014, ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС або на e-mail: Yakobchuk@poliklinika-1.gov.ua.

Реєстраційний внесок – 400 грн. Довідки за тел.: (044) 254-86-71; 050-543-02-02.

Оргкомітет

Більш детальна інформація на сайті: [www.mazg.com.ua](http://www.mazg.com.ua)



# Беременность и лекарства\*

А.В. Астахова, д.мед.н., профессор; В.К. Лепяхин, член-кор. Российской АМН, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов (Из книги «Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности», Астахова А.В., Лепяхин В.К., М., 2008)

**К** настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что многие лекарственные средства могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденных. Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты, под которыми понимают анатомические пороки развития, нарушения гистогенеза с последующей функциональной неполноценностью органов и систем у плода. По данным венгерской службы контроля за врожденными аномалиями (которая считается одной из лучших в мире), тератогены окружающей среды бывают причиной возникновения аномалий развития плода приблизительно в 3% случаев, из них 1% приходится на долю лекарственных препаратов [14, 15, 16].

Этиология большинства врожденных уродств остается не выясненной окончательно. Многие авторы полагают, что генетические факторы и хромосомные аномалии ответственны за их развитие приблизительно в 20% случаев, и 10% врожденных уродств связывают с инфекционными и другими заболеваниями женщин во время беременности [2, 21].

Применение лекарственных препаратов в первый триместр беременности (период органогенеза) сопряжено с особым риском развития тератогенных эффектов. Лечение лекарственными средствами во второй и третий триместры, хотя обычно и не связано с появлением выраженных аномалий развития плода, но может осложняться различными нарушениями функций органов плода, психического и физического статуса новорожденных [63].

В соответствии с существующими требованиями все новые фармакологические препараты до их разрешения для применения в клинической практике проходят исследования на тератогенность в экспериментах на животных. К сожалению, результаты этих экспериментов далеко не всегда являются гарантией безопасности испытуемого препарата для человека. Например, талидомид, снотворное средство, которое очень широко назначалось беременным женщинам, как оказалось, является истинным тератогеном [41, 47]. Однако в экспериментальных исследованиях на разных видах животных тератогенных эффектов препарата не наблюдали.

Выявление тератогенного действия лекарственных средств в клинике затруднено в связи с тем, что имеется определенный естественный фон аномалий развития плода, связанных с другими причинами (вирусные инфекции, экология, алкоголизм и др.).

Кроме того, во многих странах отсутствуют системы контроля безопасности лекарств, применяемых во время беременности, не разработаны достаточно эффективные и надежные методы изучения этого вида неблагоприятных побочных реакций.

Очевидно, что выявление тератогенных свойств у лекарственных препаратов наиболее вероятно тогда, когда вызываемые ими врожденные уродства возникают часто, когда они необычны или тяжелы. Гораздо сложнее обнаружить такого рода аномалии, если они возникают редко и проявляются незначительными нарушениями. В результате тератогенное действие некоторых лекарственных препаратов может оставаться незамеченным и неучтенным долгое время.

Существует немало лекарственных средств, которые потенциально опасны для плода, и их действие может проявляться при наличии определенных факторов риска. В этой связи важно при назначении таких лекарств беременным женщинам очень серьезно подходить к оценке соотношения пользы и риска. Не менее важным является также предотвращение беременности при лечении препаратами, обладающими тератогенными свойствами.

Рекомендации некоторых авторов избегать применения препаратов во время беременности зачастую не реалистичны. У беременных могут быть очень серьезные заболевания (например бронхиальная астма, диабет, артериальная гипертензия, эпилепсия и др.), которые требуют активного лечения [60]. Для обеспечения эффективной и безопасной терапии в подобных ситуациях необходимо большее внимание уделять повышению уровня компетентности врачей и фармацевтов в вопросах оценки соотношения пользы и риска при применении лекарств во время беременности.

## Классификация степеней риска

Основываясь на данных, полученных в исследованиях на людях и в большей степени на животных, а также оценке соотношения пользы

\* Журнал «Безопасность лекарств и фармаконадзор», 2009, № 2.



и риска, лекарственные средства предложено классифицировать (США) по степени риска для плода [65].

К **категории А** относятся лекарственные препараты, у которых не было выявлено тератогенных свойств в эксперименте и в контролируемых исследованиях на людях. Вероятность повреждения плода при использовании этих препаратов маловероятна, но полностью исключить риск нельзя. В связи с этим применение лекарственных средств этой категории у беременных показано при обосновании их необходимости.

В **катеорию В** входят лекарства, у которых не выявлена тератогенность в эксперименте, в контролируемых исследованиях на беременных этот вопрос не изучался. В эту категорию попадают также лекарства, у которых в эксперименте наблюдали неблагоприятное влияние на плод, но эти данные не подтверждались в специально проведенных исследованиях на женщинах, применявших данный препарат в I триместре (нет доказательств риска и в поздние сроки) беременности.

**Категория С** – препараты с выявленным неблагоприятным действием на плод в исследо-

ваниях на животных, но адекватного изучения этих препаратов в клинических условиях не проводилось. Сюда же входят препараты, не проходившие тестирования ни в эксперименте, ни в клинике.

К **категории D** относятся лекарственные средства, обладающие тератогенными свойствами. Предпочтение в определенных клинических случаях рекомендуется отдавать другим препаратам со сходным фармакологическим действием. Только в редких случаях при чрезвычайных обстоятельствах препараты этой категории могут быть назначены беременным. При этом женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода.

В **катеорию X** входят лекарственные средства с доказанной тератогенностью при использовании в клинических условиях. Эти медикаменты противопоказаны для применения в период беременности (табл. 1).

В Австралии и Швеции, помимо указанных категорий, лекарственные препараты подразделяются еще и на группы, соответствующие определенной степени риска (табл. 2) [7, 20].

Таблица 1. Лекарственные средства, применение которых противопоказано в период беременности (категория X)

Лекарства	Последствия для плода
Аминоптерин	Множественные аномалии, постнатальная задержка развития плода, аномалии черепно-лицевого отдела, смерть плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Диэтилstilбестрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косолапость
Эрготамин	Спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов
Газовые анестетики(галотан)	Спонтанные аборт
Йод <sup>131</sup>	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон	Маскулинизация женского плода
Прогестины	Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта
Триметадон	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Ретиноиды — аналоги витамина А (изотретиноин/рoаккутан, этретинат, тигазон, ацитретин)	Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

\* По данным Lock and Kacew (1988), Schardein and Keller (1989), Kacew and Lock (1990), Cordero (1990), Kauffman (1990), Kacew (1993).



Таблица 2. Определения категорий риска, предложенные в США, Австралии и Швеции

Категория риска	Классификация США	Классификация Австралии	Классификация Швеции
A	В контролируемых исследованиях на людях не выявлено риска для плода; вероятность повреждения плода маловероятна	Лекарства, которые принимало большое число беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на повышение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод	Лекарства, которые принимало большое число беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на репродуктивную функцию, повышения частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод
B	В исследованиях на животных не выявлено влияния препаратов на плод, однако изучение этого вопроса не проводилось в контролируемых исследованиях на беременных. Или выявлены побочные эффекты препаратов, которые не подтверждены в контролируемых исследованиях на женщинах в первый триместр и в поздние сроки беременности	При приеме лекарств небольшим числом беременных и женщинами детородного возраста не наблюдалось какого-либо их влияния на повышение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод. • Ограничен опыт изучения побочных эффектов препаратов у женщин. • Результаты экспериментальных исследований делятся на три группы: V1 – исследования на животных не выявили повышения частоты повреждений плода V2 – результаты исследований на животных неоднозначны, убедительных доказательств повреждающего воздействия на плод не получено V3 – в исследованиях на животных получены доказательства повышения частоты повреждающего влияния на плод, но не определена клиническая значимость полученных результатов	От лекарств, которые принимало только небольшое число беременных и женщин детородного возраста, не наблюдали их влияния на повышение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод. • Ограничен опыт изучения эффектов препаратов у женщин. • Результаты экспериментальных исследований делятся на три группы: B1 – исследования на животных не выявили повышения частоты повреждений плода или каких-либо других нарушений репродуктивной функции B2 – результаты исследований на животных неоднозначны, доказательства повреждающего воздействия на плод или каких-либо других нарушений репродуктивной функции не получено. B3 – в исследованиях на животных выявлено повышение частоты поражений плода или других нарушений репродуктивной функции, однако не определена клиническая значимость полученных результатов
C	В исследованиях на животных выявлены побочные реакции у плода (тератогенные и эмбриотоксичные или другие), но не проводилось контролируемых исследований на женщинах. Лекарства этой категории могут назначаться только при условии, что потенциальная польза превышает риск для плода	Лекарства, которые за счет своего фармакологического действия оказывают (или имеется на это подозрение) повреждающее влияние на плод и новорожденных, но не являются причиной врожденных уродств. Эти эффекты могут быть обратимыми	• Лекарства, которые за счет своего фармакологического действия оказывают (или имеется на это подозрение) повреждающее влияние на плод и новорожденных, но не являются причиной тератогенных эффектов. • В исследованиях на животных показано увеличение появлений повреждений плода или других нарушений репродуктивной функции
D	Получены доказательства риска для плода в клинических условиях, но в определенных ситуациях их применение допускается. Например, по жизненным показаниям или при тяжелых заболеваниях, при которых не могут быть использованы другие препараты, или же они не эффективны	Лекарства, которые повышают частоту возникновения аномалий плода или необратимых нарушений. Эти препараты могут также вызывать побочные фармакологические эффекты	Лекарства, которые повышают (или имеется подозрение на это) частоту возникновения аномалий плода или необратимых нарушений. В эту категорию входят препараты, с первичной тератогенной активностью, которые оказывают прямое или косвенное повреждающее влияние на плод



Категория риска	Классификация США	Классификация Австралии	Классификация Швеции
X	В исследованиях на животных и людях выявлены аномалии развития плода или доказательства риска для плода базируются на опыте применения у людей. Риск от применения таких препаратов в период беременности превышает пользу. Применение в период беременности, а также в случае возможной беременности, противопоказано	Препараты с высокой степенью риска развития стойких поражений плода не должны применяться в период беременности и когда возможна беременность	

Как видно из таблицы 2, австралийская и шведская классификации сходны между собой в значительной степени по распределению лекарств по категориям риска и несколько отличаются от классификации, используемой в США. Несмотря на более жесткие требования в системе США, некоторые препараты попадают в категорию безопасных для применения у беременных женщин, в то время как в Австралии и Швеции они зачислены в категорию более опасных препаратов с точки зрения риска для плода (например ретинол). По мнению авторов исследования, проведенного в Италии с целью сравнительной оценки трех предложенных классификаций на примере 1032 препаратов, такие расхождения связаны с тем, что в американской классификации учтен только фактор риска, но не доза препарата [5]. Согласно современным данным, тератогенность ретинола подтверждена в экспериментальных условиях, и описаны случаи возникновения аномалий у плодов, матери которых принимали в период беременности витамин А в больших дозах [22, 26, 46].

В таблице 3 приводится перечень некоторых препаратов, отнесенных к категории X в США в

сравнении с классификациями, применяемыми в Австралии и Швеции.

Авторы данного исследования подчеркивают важность учета доз потенциально тератогенных препаратов при составлении такого рода классификаций для более точного определения степени риска для плода.

Несмотря на различия в классификациях степени риска, они помогают врачам в выборе безопасных и эффективных лекарственных средств для лечения беременных женщин.

Кроме того, делается вывод о том, что назначать лекарственные препараты в период беременности следует только при абсолютной необходимости.

Тератогенные эффекты — это только один из вариантов наиболее серьезных побочных реакций на лекарственные препараты. Неблагоприятное действие лекарств на плод и новорожденных может проявляться и другими эффектами, например такими как выкидыши, недоношенность, смерть плода, внутриутробная гипотрофия, геморрагический синдром, угнетение дыхания и сердечной деятельности, нарушения сердечного ритма, неврологические расстройства, острая почечная недостаточность, глухота, слепота и другими тяжелыми нарушениями функций жизненно важных органов и систем организма плода (табл. 4).

**Таблица 3. Лекарства, отнесенные к категории X в США, в сравнении с категориями, принятыми в Австралии и Швеции [5]**

Лекарства	Категория риска		
	Классификация США	Классификация Австралии	Классификация Швеции
Эстрадиол	X	B1	B2
Контрацептивные средства для приема внутрь	X	B3	B3
Кломифен	X	B3	B3
Триазолам	X	C	C
Мизопростол	X	X	C
Норэтистерон	X	D	D
Эtretинат	X	X	D
Даназол	X	D	D



Таблица 4. Лекарственные средства, обладающие тератогенным и эмбриотоксическим действием (категория D)

Класс	Лекарство	Последствия для плода
Антибиотики	Стрептомицин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ототоксичность</li> <li>• Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали</li> </ul>
	Тетрациклин	
Антидепрессанты	Литий	Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз
	Диазепам	• Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей
	Имипрамин	• Нарушения со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром
	Нортриптилин	• Неонатальный дистресс-синдром, цианоз, гипертония, тремор, задержка мочи
Анальгетики	Аспирин	• Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии
	Индометацин	• Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода
	Колхицин	• Спонтанные аборт, трисомия 21
Антикоагулянты	Варфарин	• Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Гипотензивные	Хлоротиазид	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Холестаз, панкреатит</li> <li>• Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия</li> </ul>
	Резерпин	
Противосудорожные	Фенобарбитал	• Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия
	Фенитоин	• Аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения
	Вальпроат натрия	• Расщелина позвоночника
	Этосуксимид	• Монголоидная внешность, короткая шея, задержка развития, дермоидная фистула
Противомалярийные	Хлорохин	• Ототоксичность
Противоопухолевые	Азатиопирин	• Стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез
	Бусульфан	• Задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение роговицы
	Хлорамбуцил	• Нарушения функции почек
	5-фторурацил	• Аборт, дефекты черепно-лицевого отдела
	Меркаптопурин	• Аборт, дефекты черепно-лицевого отдела
	Метотрексат	• Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборт, задержка послеродового развития
	Винкристин	• Маленький плод, неправильное положение плода
Антитиреоидные	Метимазол	• Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
Оральные гипогликемические	Хлорпропамид	• Частые пороки развития, гипогликемия
Седативные	Хлордиазепоксид	• Депрессия, синдром абстиненции, гипервозбудимость
Снотворные	Мепробамат	• Врожденные дефекты сердца, синдром абстиненции, пороки диафрагмы
Витамины	Витамин А в дозах свыше 10.000 МЕ в сутки	• Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.

\* По данным Lock and Kacew (1988), Schardein and Keller (1989), Kacew and Lock (1990), de Vires et al. (1993), Farrar and Blumer (1991), Cordero (1990)



Во время беременности у женщин могут возникать острые заболевания и различные состояния, требующие применения анальгетических и противовоспалительных препаратов, антибиотиков, средств от кашля и насморка и других препаратов различных терапевтических групп. Часто лекарственные препараты этих групп применяются в рамках самолечения без учета противопоказаний и соблюдения дозового режима, что повышает риск возникновения нежелательных последствий как для матери, так и плода. Например, беременные женщины нередко используют ацетилсалициловую кислоту (аспирин). По данным исследований в США, аспирин принимают во время беременности от 10 до 45% женщин, причем интенсивнее всего он принимается в первый триместр беременности [4]. В исследованиях на животных было показано, что салицилаты могут вызывать врожденные аномалии, однако не получено убедительных доказательств того, что они возникают у плода при использовании аспирина женщинами на ранних сроках беременности. Применение аспирина в поздние сроки беременности может приводить к различным осложнениям, например к угнетению сократительной способности матки, к кровотечениям у матери и новорожденного. В связи с этими данными в США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) рекомендует избегать применения аспирина во время беременности. FDA обязало фармацевтические фирмы выносить на этикетки препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту и отпускаемых без рецепта, предупреждения о недопустимости их приема в последние три месяца беременности, за исключением тех случаев, когда это рекомендует врач. Если при беременности необходим анальгетик, то препаратом выбора считается парацетамол [4].

По мнению специалистов, следует считать нежелательным во время беременности и прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Эпизодическое применение этих препаратов не сопровождается повышением риска развития осложнений у больных. Однако лечение НПВС в III триместре беременности может осложняться кровотечениями у плода, олигогидрамнионом, ранним закрытием боталлова протока с развитием легочной гипертензии, внутричерепными кровотечениями, некротизирующими колитами у новорожденных [43, 49, 50].

Некоторые лекарства от кашля, отпускаемые без рецепта, содержат йод. Использование йода (или йодидов) и лекарств, содержащих йод, при беременности противопоказано, так как они могут быть причиной нарушений функции щитовидной железы у плода [60].

Беременные часто прибегают к самолечению местными сосудосуживающими средствами, содержащими имидазолины. Эти препараты широко применяются при синуситах, простуде,

аллергических ринитах. Между тем известно, что они вызывают угнетение ЦНС, брадикардию, гипотонию и миоз [42]. И хотя отсутствуют специальные клинические исследования, посвященные изучению влияния этих препаратов на плод, риск развития серьезных побочных эффектов у плода нельзя исключить, так как эти препараты вызывают сужение сосудов.

Использование слабительных средств во время беременности небезопасно. Например, алоэ повышает тонус матки и риск возникновения выкидышей, а сульфат магния – гипотонию, угнетение ЦНС и дыхания у плода. В таблице 5 приводится перечень препаратов, которые очень широко применяются беременными женщинами, отпускаются без рецепта врача, и известно их неблагоприятное влияние на плод и новорожденных [32].

Особого внимания заслуживает чрезмерное увлечение в период беременности витаминами и пищевыми добавками, содержащими витамины, в результате чего возможна их передозировка со всеми вытекающими отсюда клиническими последствиями. Так, спонтанные выкидыши, гидроцефалия и аномалии развития сердца являются следствием злоупотребления витамином А. Передозировка витамина D проявляется задержкой психического развития и стенозом аорты у новорожденных. Желтуха и геморрагии – признаки нарушений в результате применения витамина К, а врожденные аномалии и расстройства желудочно-кишечного тракта – препаратов железа. Эффективность использования комбинированных витаминов и минералов беременными женщинами при железодефицитных анемиях подвергается сомнению. По мнению Американской медицинской ассоциации, стандартное назначение поливитаминов и минеральных веществ в период беременности и кормления грудным молоком является типичной, но в целом ненужной практикой. Хорошо сбалансированная диета с учетом потребностей беременных женщин и кормящих матерей снижает необходимость в таких препаратах [4].

Нет доказательств того, что профилактическое лечение препаратами железа имеет сколько-нибудь значимый эффект. Но фактом является то, что они часто вызывают желудочно-кишечные расстройства, рвоту, запор или диарею, что заставляет женщин отказываться от их приема. Принято считать, что в промышленно развитых странах нет необходимости принимать препараты железа в профилактических целях. Их регулярный прием нужен только женщинам с анемией или тем, у которых имелось истощение запасов железа в организме в начале беременности при хронической недостаточности питания, менструальных кровопотерях или частых беременностях. Несколько иной является ситуация в развивающихся странах, в связи с чем ВОЗ



Таблица 5. Препараты безрецептурного ряда, оказывающие неблагоприятное воздействие на плод и новорожденных

Препараты	Влияние на плод и новорожденных
Кодеин (в некоторых странах в составе многокомпонентных препаратов)	Расщепление неба, волчья пасть, синдром отмены
Декстрометорфан	Угнетение дыхания, синдром отмены
Дифенгидрамин	Дрожание, диарея, угнетение дыхания, синдром отмены
Эфедрин	Тахикардия
Сульфат железа	Врожденные аномалии, желудочно-кишечные расстройства
Гексилрезорцинол	Гепатотоксичность, угнетение костного мозга, судороги
Индометацин	Нарушение функции почек, некротизирующие энтероколиты, сужение ductus arteriosus
Сульфат магния	Гипотония, гипоплексия, угнетение ЦНС и дыхания, снижение адаптации к внутриутробной жизни, судороги
Трисиликат магния	Поражение почек
Парацетамол	Поражение почек, почечная недостаточность, врожденная катаракта
Фенилпропаноламин	Возбуждение ЦНС
Псевдоэфедрин	Алкалоз
Пиридоксин	Судороги
Салицилаты	Желудочно-кишечные кровотечения, петехии новорожденных, цефалогематомы, кровоточивость, сниженный вес новорожденных, повышенная перинатальная смертность, легочная гипертензия у новорожденных
Витамин А (ретинол)	Спонтанные аборт, гидроцефалия, поражения сердца
Витамин D (холекальциферол)	Надклапанный стеноз аорты, задержка психического развития новорожденных
Витамин К (менадион)	Желтуха, гематологические нарушения

рекомендует всем беременным женщинам в этих странах принимать препараты железа в течение последних 4-5 мес беременности. Однако это скорее лечебная, а не профилактическая мера [4]. При использовании препаратов железа необходим контроль состояния беременных и плода.

#### Контролируемое применение препаратов с тератогенными свойствами

Трагедия с талидомидом оказала огромное влияние на отношение к проблеме безопасности препаратов и особенно на их применение во время беременности. Несмотря на это, беременные по-прежнему используют много лекарств разных фармакологических групп.

Иногда это связано с необходимостью проведения соответствующего лечения острых и хронических состояний. В клинической практике нередко возникают ситуации, когда бывает невозможным отказаться от применения препаратов, обладающих тератогенными свойствами.

В других случаях речь идет о самолечении с целью поддержания здоровья на хорошем уровне. Зачастую лекарства принимаются до того, как диагностируется беременность.

Результаты некоторых специально проведенных исследований подтверждают сказанное. Так, уста-

новлено, что в Италии 40-90% беременных женщин принимают те или иные (иногда по собственной инициативе) лекарственные препараты [60]. В США женщины во время беременности получают в среднем от 2 до 5 (более старший возраст) препаратов [66]. Во Франции, по данным службы контроля назначений препаратов во время беременности, 99% беременным выписывают по крайней мере один препарат, из них 1,6% женщин принимают один и более препаратов категории X [38]. В Швеции около 35% женщин в период беременности принимают один и более препаратов, относящихся, согласно шведской классификации, к высокой категории риска [51]. Для некоторых из таких лекарственных средств с потенциальной или известной тератогенностью разработаны специальные меры профилактики и контроля риска, сведения о которых будут приведены ниже.

Первоочередной мерой профилактики риска следует считать предоставление работникам здравоохранения и населению полной и достоверной информации о лекарственных средствах, необходимой для обеспечения безопасной и эффективной терапии во время беременности. К сожалению, информация, предоставляемая фармацевтическими фирмами, часто бывает неполной и противоречивой. Нередко фирмы включают в





информацию о лекарстве стандартную малоинформативную фразу, которая гласит о том, что «безопасность лекарств при использовании во время беременности не установлена». Преодоление этого недостатка в подаче информации может сыграть большую роль в обеспечении безопасного лечения. Не менее важным в профилактике риска развития неблагоприятных воздействий препаратов на плод является предупреждение женщин о возможных последствиях применения препаратов с тератогенной активностью, о правилах применения потенциально опасных лекарственных средств, о сроках, в течение которых должна быть исключена беременность до начала терапии или после ее окончания.

В таблице 6 приводятся данные о проявлениях тератогенных эффектов и перечень тех препаратов, в отношении которых должны соблюдаться особые меры предосторожности.

**Применение лекарств с осторожностью означает, что: их использования по возможности нужно избегать; при необходимости их назначения следует ознакомиться с информацией о том, каким образом возможно свести к минимуму риск; некоторые лекарства следует использовать только в низких дозах или короткими курсами.**

**Особого внимания** из числа препаратов, представленных в таблице 6, заслуживают **талидомид, ретиноиды, а также витамин А**, которые широко применяются в лечебной практике. Высокая тератогенная активность талидомида и ретиноидов явилась основанием для разработки специальных программ в США и Великобритании, цель которых – взятие под контроль больных, леченых этими препаратами, и выявление последствий их применения.

### Талидомид

Талидомид (кантерган) является наиболее известным тератогеном. Этот препарат был внедрен в клиническую практику в некоторых Европейских странах в 50-е годы в качестве снотворного средства и с целью профилактики тошноты у беременных. Запрещен к применению в 60-е годы, так как было установлено, что он явился причиной развития уродств у плода. В мире насчитывается приблизительно 10 тыс. человек с характерными аномалиями конечностей в результате применения препарата их матерями в период беременности [40, 48].

В настоящее время талидомид предлагается для лечения СПИДа, туберкулеза, синдрома Бечета, лепры и ряда других заболеваний. В 1998 г. в США разрешили применение препарата для лечения лепрозной эритемы. За период его использования были зарегистрированы следующие серьезные побочные реакции: фокомелия, амелия, гипоплазия, аномалии сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, крипторхизм, глухота, задержка развития плода, аутизм, врожденное отсутствие ушей [40, 48].

В Бразилии, где препарат применяется для лечения лепры недавно, было выявлено 33 случая эмбриопатологии [60].

Примечательно, что порог безопасной дозы препарата не установлен окончательно, но выявлены случаи аномалий развития плода при лечении талидомидом в дозе 50 мг в сутки в критический период беременности (первые 1-2 мес) [62]. Кроме того, выяснилось, что имеется выраженная вариабельность в чувствительности к тератогенным эффектам препарата, а также четкая взаимосвязь между временем применения препарата в период беременности и типом врожденных дефектов. Учитывая высокую тератогенную активность талидомида, в США были разработаны специальные программы и рекомендации по контролируемому использованию его в лечебной практике [69]. Программа по профилактике риска применения талидомида называется «Система обучения по применению талидомида, обеспечивающая безопасность его использования».

Рекомендации включают предложения использовать контрацептивные средства на определенных сроках до и после приема препарата, обеспечение соответствующей информацией врачей и пациентов. Кроме того, программой предусмотрено получение информированного согласия на лечение данным препаратом.

### Ретиноиды

Ретиноиды являются аналогами витамина А, применяются для лечения дерматологических заболеваний, таких как тяжелые формы акне и псориаза. Тератогенность препаратов этой группы выявлена в исследованиях на животных и людях. Были зарегистрированы неблагоприятные эффекты, такие как выкидыши, врожденные поражения различных органов, особенно ЦНС, задержка развития плода [60]. Ретиноиды остаются длительное время в организме человека и после прекращения лечения. По этой причине препараты этой группы противопоказаны не только в период беременности, но и очень важным является планирование беременности на определенных сроках до и после лечения.

Среди ретиноидов наиболее известными в широкой лечебной практике являются изотретиноин, этретинат и препараты для местного применения такие, как адапален и третиноин.

**Изотретиноин** является изомером ретинола (витамина А), применяется для лечения тяжелых форм акне. Тератогенные эффекты изотретиноина у препарата были выявлены в исследованиях на животных еще до поступления его в медицинскую практику в 1982 г. [29].

Уже через год после появления изотретиноина в широкой лечебной практике в США появились сообщения о 7 случаях самопроизвольного аборта и 5 случаях возникновения врожденных дефектов у плода, которые связывались с использованием



Таблица 6. Препараты, вызывающие тератогенные эффекты [60]

Препараты	Вызываемые аномалии
Ингибиторы АПФ	Поражения почек, дефекты костной ткани, олигогидрамнион, задержка внутриматочного развития (после применения во 2 и 3 триместрах)
Аминоптерин и его производные	Аномалии ЦНС, конечностей, дефекты лица и черепа
Бензодиазепины	Синдром отмены у новорожденных, апноэ, гипотония, гипотермия (после приема перед родами)
Бусульфан	Задержка внутриматочного развития, дефекты лица, черепа, сердца, внутренних органов
Карбамазепин	Дефекты нервной трубки (1%)
Циклофосфамид	Выкидыши, отсутствие больших пальцев рук, множественные дефекты глаз
Производные кумарина	Гипоплазия носа, точечная хондродисплазия, дефекты костной ткани, лица и ЦНС (10% после применения в первый триместр)
Диетилstilбестрол	Аденокарцинома влагалища и шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Дифенилгидантоин	Аномалии лица, скелета, расщепление неба, нейробластома, микроцефалия (5-10%)
Эрготамин (высокие дозы)	Дефекты нервной трубки, интерстициальная атрезия
Гормоны с андрогенной активностью	Маскулинизация внешних женских половых органов
Йодиды йод <sup>131</sup>	Зоб, кретинизм, гипотиреоз
Канамицин	Нарушения слуха
Литий	Дефекты сердца (2%)
Мизопростол	Недоразвитие конечностей, дефекты черепа, синдром Мебиуса, выкидыши
Нестероидные противовоспалительные средства	Олигогидрамнион, преждевременное закрытие боталлова протока, геморрагии, дефекты нервной трубки (после применения в III триместре)
Пеницилламин	Дряхлость кожных покровов (1%)
Фенитоин	Дефекты лица и ЦНС
Ретиноиды при системном применении (изотретиноин, этретинат)	Выкидыши, дефекты лица, черепа, сердца, верхних и нижних конечностей, ЦНС. Для изотретиноина: риск аномалий — 10%, выкидышей — 40%
Стрептомицин	Нарушения слуха
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, глухота, дефекты зрения (риск 20% при применении в первые 1-2 мес)
Тетрациклин	Дефекты эмали молочных зубов (у 50%)
Тиамазол (метимазол)	Дефекты скальпа (частота 1-5%)
Триметадиион	Задержка внутриматочного развития, аномалии сердца
Вальпроевая кислота (вальпроат натрия)	Дефекты нервной трубки

этого препарата во время беременности. Спустя еще 8 лет уже было зарегистрировано более 90 случаев врожденных аномалий развития плода у женщин, принимавших изотретиноин.

В клинических условиях было показано, что в результате применения этого препарата в первые недели беременности в дозе от 0,4 до 1,5 мг/кг/день выкидыши возникали в 22% случаев и врожденные аномалии в 18% [39]. Наиболее характерные аномалии, связанные с терапией изотретиноином, включали: дефекты ЦНС (микроцефалия,

гидроцефалия, мозговая грыжа), ушных раковин (микротия, стенозы и атрезия внешнего слухового прохода, морфологические изменения). Аномалии развития сердечно-сосудистой системы выражались коарктацией аорты, дефектами перегородок желудочков сердца. У новорожденных отмечали функциональные нарушения (слепота, глухота, нарушения психического развития). Изотретиноин был отнесен к сильнодействующим тератогенам. И уже вскоре после первых сообщений фирма-производитель препарата Hoffman-La



Roche совместно с FDA стали принимать меры для предупреждения врачей о риске применения препарата. Эти меры включали рассылку писем медицинским работникам, обновление информационных материалов, публикации в бюллетене FDA. В последующем было принято решение — лечение этим препаратом проводить в строго контролируемых условиях. В связи с тератогенностью, а также потому, что он широко применяется женщинами детородного возраста, была разработана специальная программа, предусматривающая меры по исключению беременности на период лечения, постановку тестов на выявление нежелательной беременности, обеспечение надежной контрацепции (табл. 7), соответствующее информирование пациенток о возможном риске, получение информированного согласия на терапию препаратом.

*Эtretinat* — ретиноид, применяемый для лечения псориаза. После введения препарат присутствует в организме еще очень длительное время, он обнаруживается в крови спустя два года после прекращения терапии [17]. В связи с этим показано предохранение от беременности в течение 6–12 мес после лечения этретинатом [22]. В исследованиях на животных тератогенное действие этретината выявлено при его использовании в дозах, применяемых у людей. В клинических условиях наблюдали следующие аномалии развития плода: ЦНС (расщепление спинного мозга, мозговая грыжа), конечностей, черепа и лицевой части головы [29].

*Ретиноиды для местного применения* используются с целью лечения различных дерматологических

заболеваний, а также в составе косметических средств. Описано несколько случаев развития аномалий у плода вследствие лечения этими препаратами [9, 28]. В связи с этим не рекомендуется начинать терапию препаратом до зачатия и в период беременности [60]. В случае же их использования в эти сроки показан контроль (ультразвуковое обследование) за состоянием плода для своевременного выявления типичных признаков ретиновой эмбриопатии. Третиноин, производное ретинола, показан только для местного применения при лечении тяжелых форм акне, так как системное его использование несет высокий риск развития тератогенных эффектов и гипервитаминоза А.

В отношении третиноина в ряде стран были приняты ограничительные административные меры. Так, в Германии, третиноин более не применяется в составе косметических средств, а в инструкции по применению внесена информация о том, что в эксперименте на животных выявлена тератогенная активность при его системном и местном применении. В результате третиноин отнесен к числу препаратов, противопоказанных для применения у беременных [13].

*Ретинол (витамин А) в высоких дозах.* Известно, что витамин А является жизненно необходимым витамином для поддержания функций различных органов, присутствует во многих продуктах питания. Согласно рекомендациям ВОЗ, суточная доза витамина составляет 3300 МЕ. Этот витамин имеет длительный период полужизни и способность накапливаться в организме [26, 64]. В специальных

**Таблица 7. Препараты категории X, применение которых допускается только при условии обеспечения надежной контрацепции [66]**

Препараты	Время начала приема контрацептивных препаратов (за 1 мес до начала)	Продолжительность контрацепции после прекращения применения	Два вида контрацепции
Изотретиноин	v	v 1 мес	v
Лефлуномид (арава)			
Диклофенак + мизопростол (артротек)			
Мизопростол (цитотек)			
Интерферон- $\alpha$ -2 $\beta$			
Рибавирин и интерферон- $\alpha$ -2 $\beta$		v 6 мес	v
Ацитретин (сориатан)	v	v 3 мес	v
Бексаротен (таргретин гель)	v	v 1 мес	v
Бексаротен (таргретин капсулы)	v	v 1 мес	v
Тазаротен (тазорак гель)			v
Талидомид (таломид)	v	v 1 мес	v
Рибавирин (виразол)			
Госерелин ацетат имплантат (золадекс)	v 12 нед		

v – информация присутствует в инструкции.



исследованиях на животных, посвященных выявлению его тератогенных свойств, была обнаружена взаимосвязь между частотой развития аномалий, летальных исходов у плода и дозой витамина А. В первую очередь речь идет о дефектах сердца, черепа и лица. К 1986 г. в США зарегистрировано 18 случаев тератогенных эффектов в результате применения витамина А в высоких дозах (от 18 000 до 150 000 МЕ в сутки) [59].

Эти данные не согласуются с результатами европейского коллаборативного исследования, в котором не обнаружили каких-либо аномалий у 312 новорожденных, матери которых принимали витамин А в высоких дозах (50 000 МЕ в сутки) [46].

Однако, несмотря на эти расхождения в результатах и учитывая то, что тератогенные свойства ретинола обнаруживаются в эксперименте на животных, в ряде стран сочли целесообразным ограничить дозы витамина А для лечения в период беременности. Так, согласно рекомендациям Американского общества тератологов, беременные женщины не должны принимать витамин А в дозах свыше 8000-10 000 МЕ в сутки [64]. Кроме того, фармацевтическим фирмам рекомендовано снизить содержание ретинола в составе фармацевтических препаратов до 5000-8000 МЕ. Аналогичные решения были приняты в Австралии, Германии, Ирландии и других странах [13]. При сбалансированной диете, обеспечивающей поступление витамина А в дозе 7000-8000 МЕ в сутки, это обстоятельство должно учитываться при употреблении БАД или других витаминсодержащих смесей или препаратов. В случае необходимости назначения ретинола в больших дозах, женщин следует предупреждать о его риске для плода. Регулярный контроль с применением ультразвукового исследования показан тем женщинам, которые в период беременности подвергались воздействию препарата в высоких дозах.

**Контролируемое применение и рекомендации по профилактике риска неблагоприятного воздействия на плод разработаны и в отношении других тератогенных препаратов, в первую очередь препаратов категории X.**

**Надежная контрацепция на период планируемого применения таких лекарственных средств — одна из мер профилактики этих серьезных побочных эффектов (табл. 7).**

Как видно из таблицы 7, в инструкциях только 5 препаратов имеется информация о сроках приема контрацептивных средств. Для семи препаратов указаны сроки обеспечения необходимой контрацепции после прекращения их применения, что определяется особенностями их фармакокинетики (длительный период полужизни в сыворотке крови).

Кроме того, в случае крайней жизненной необходимости лечения 6 препаратами из данного списка показано использование двух видов кон-

трацепции. Например, в случае терапии бексаротеном рекомендуется применять дополнительно какой-либо другой, но не гормональный вид контрацепции. Это связано с тем, что препарат метаболизируется с помощью ферментной системы цитохрома P<sub>450</sub> и возможно нежелательное взаимодействие препаратов, назначаемых одновременно.

**Профилактика риска развития врожденных аномалий у плода возможна и с помощью проведения с определенной периодичностью тестов на выявление нежелательной беременности при назначении препаратов категории X.**

Проведение таких тестов показано перед началом терапии 11 препаратами категории X. Результаты тестов должны быть отрицательными в интервале от 2 нед до 24 ч до начала применения препаратов (табл. 8).

При необходимости применения в период беременности препаратов, обладающих тератогенными свойствами, предлагается **использовать дополнительные меры предосторожности и предупреждения о риске. Так, вводятся ограничения по распространению и назначению таких препаратов, т.е. право на это предоставляется только определенному кругу врачей, фармацевтов, провайдеров, которые являются участниками соответствующих программ, например по обучению использования талидомида, изотретиноина, ацитретина. Специальное обучение и подготовку проходят и пациенты, которых информируют о риске, о том, как следует принимать препараты.**

**При назначении таких препаратов, как изотретиноин, ацитретин и талидомид, необходимо получить информированное согласие пациентов на лечение этими препаратами.**

В дополнение к этому соответствующую информацию вносят в инструкции по применению потенциально и явно тератогенных препаратов, особым образом маркируются упаковки на такие препараты.

В таблице 9 суммируются данные, касающиеся рекомендаций по профилактике риска повреждения плода при использовании некоторых препаратов, обладающих тератогенной активностью.

Только для двух препаратов — изотретиноина и талидомида — из числа препаратов категории X введены ограничения по их распространению. Правом выписывать изотретиноин наделяются только врачи, участвующие в программе (добровольно) и которые имеют все инструкции по его использованию. Лечение препаратом начинается при условии, что врач, фармацевт и больной являются участниками программы.

Применение препаратов в течение не более 1 мес рекомендовано для 4 препаратов из 11, представленных в таблице — изотретиноина, бексаротена в капсулах и в виде геля и талидомида. Ограничение срока применения распространяется



Таблица 8. Рекомендации по использованию тестов на беременность [66]

Препараты (торговое название)	До начала терапии	Периодичность тестирования	Чувствительность тестов (не менее 50 mIU/ml)
Изотретиноин	v (2 негативных теста)	v Ежемесячно	v
Лефлуномид (арава)	v Перед		
Диклофенак + мизопростол (артротек)	v (в течение 2 нед)		
Мизопростол (цитотек)	v (в течение 2 нед)		
Интерферон- $\alpha$ -2 $\beta$ (интрон А)			
Рибавирин и интерферон- $\alpha$ -2 $\beta$	v Сразу перед		
Ацитретин (сориадан)	v (в течение 1 нед)	v Регулярно	v
Бексаротен (таргретин гель)	v (в течение 1 нед)	v Ежемесячно	v
Бексаротен (таргретин капсулы)	v (в течение 1 нед)	v Ежемесячно	v
Тазаротен (тазорак гель)	v (в течение 2 нед)		v
Талидомид (таломид)	v (в течение 24 ч)	v Ежедневно в первый месяц, затем ежемесячно	v
Рибавирин			
Госерелин ацетат имплантат (золадекс)	v Перед	Сразу до	

v — информация присутствует в инструкциях.

Таблица 9. Дополнительные контрольные меры по снижению риска тератогенного действия препаратов [66]

Препараты (торговое название)	Ограничение распространения	Продолжительность применения	Черные метки-предупреждения на упаковке	Учет случаев применения препарата	Медицинские руководства	Информированное согласие
Изотретиноин	v Добровольное	v 1 мес	v	v	v	v
Лефлуномид (арава)			v	v		
Диклофенак + мизопростол (артротек)			v			
Мизопростол (цитотек)			v			
Интерферон- $\alpha$ -2 $\beta$ (интрон А)						
Рибавирин и интерферон- $\alpha$ -2 $\beta$			v	v	v	
Ацитретин (сориадан)		v не определено	v			v
Бексаротен (таргретин гель)		v 1 мес				
Бексаротен (таргретин капсулы)		v 1 мес	v			
Тазаротен (тазорак гель)						
Талидомид (таломид)	v	v 1 мес	v	v		v
Рибавирин			v			
Госерелин ацетат имплантат (золадекс)						

v — информация присутствует в инструкциях.



и на ацитретин в капсулах. Лекарственные упаковки на 9 препаратов имеют специальные черные метки — указатели риска.

Фирмы-спонсоры ведут учет случаев беременности и предоставляют телефоны для информирования в случае применения 4 препаратов — изотретиноина, лефлуномида, рибавирина/интерферона (ребетрон-комбинационная терапия) и талидомида. Получение информационного согласия на лечение требуется только для изотретиноина, ацитретина и талидомида.

### Проблемы, связанные с выбором лекарств для лечения беременных женщин

Помимо влияния препаратов на организм матери и плода, следует учитывать и влияние самой беременности на фармакокинетику препаратов (всасывание, распределение и выведение), что может изменять их эффекты. Так, замедление моторики желудочно-кишечного тракта в последние месяцы беременности приводит либо к увеличению всасываемости плохо растворимых препаратов (например дигоксина), либо к уменьшению всасываемости тех препаратов, которые метаболизируются в стенке желудочно-кишечного тракта (например хлорпромазина).

Известно, что в последний триместр беременности значительно увеличивается объем (на 50%) внеклеточной жидкости, концентрация белков плазмы падает приблизительно на 20%, а концентрация альфа-глобулина увеличивается приблизительно на 40% [1, 37]. Эти изменения усиливаются в состоянии преэклампсии. Все это приводит к тому, что в последнем триместре беременности содержание одних препаратов в крови значительно повышается, а других — снижается, что в конечном итоге изменяет предполагаемый эффект лекарственных средств, например таких, как диазепам, фенитоин, вальпроат натрия [37, 68].

В конце срока беременности значительно изменяется функция печени и почек, участвующих в метаболизме и выведении препаратов. В результате клиренс одних препаратов может увеличиваться, а других — снижаться со всеми вытекающими клиническими последствиями. Например, в период беременности концентрация в крови таких лекарственных средств, как вальпроат натрия, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, может снижаться настолько, что возникает необходимость в коррекции доз и контроле их уровня в крови [53].

В связи с этим выбор препаратов для лечения в период беременности является довольно-таки трудной клинической задачей, при решении которой необходимо учитывать как влияние препаратов на плод, так и влияние беременности на их обмен.

Во время беременности очень часто у рожениц возникают инфекции мочевого тракта. Предпо-

ложение в этих случаях отдают пенициллинам (при условии отсутствия аллергии к ним) по сравнению с тетрациклинами. Рекомендуется избегать назначения котримоксазола (бисептола, бактрима) для лечения этой инфекции, так как один из его компонентов, сульфаниламид, на последних сроках беременности способен проникать через плаценту и вытеснять билирубин из его связей с белками у плода, что сопровождается соответствующими клиническими последствиями [30, 31, 37].

Следует помнить о том, что антибиотики аминогликозиды поражают восьмую пару черепномозговых нервов, приводя к снижению или утрате слуха. Стрептомицин определенно поражает слуховой нерв, поэтому его не следует назначать беременным [3]. Хлорамфеникол (левомицетин) также небезопасен в последние месяцы беременности, так как может вызвать сердечно-сосудистый коллапс у новорожденных [27, 33].

Лечение эпилепсии у беременных — еще одна трудная клиническая задача, поскольку заболевание требует длительной терапии, а многие противосудорожные средства обладают тератогенными свойствами (карбамазепин, вальпроевая кислота, барбитураты) [34, 35, 55, 57, 58]. С фенитоином связывают развитие так называемого «гидантоинового синдрома у плода», который регистрируется приблизительно у 10% новорожденных, матери которых в период беременности принимали препарат. Синдром проявляется характерными изменениями черепа и лица в области глаз, носа, пальцев и ногтей [34, 35, 56]. Имеется вероятность повышения риска развития нейробластом и других новообразований у детей в результате применения фенитоина в период эмбриогенеза [36]. Эти эффекты противосудорожных препаратов, как правило, зависят от дозы. В этой связи лечение препаратами этой группы необходимо проводить в минимально эффективных дозах и под контролем их концентрации в крови.

Повышенное артериальное давление у матери является довольно частой причиной гибели плода, особенно когда гипертония сочетается с протеинурией. Примечательно, что в Великобритании артериальная гипертензия является ведущей причинной смерти у беременных.

### Лекарства и вскармливание грудным молоком

Наиболее широко в качестве антигипертензивного средства у беременных используется метилдофа [52]. Этот препарат значительно снижает артериальное давление и уменьшает число аборт у больных с эссенциальной гипертензией. Метилдофа не тератогенен.

Во время беременности возможно применение  $\beta$ -адреноблокаторов, которые также не тератогенны. Ингибиторы АПФ противопоказаны для



лечения гипертонии у беременных, поскольку они могут быть причиной появления следующих нарушений у плода: недостаточная оссификация костей головы, поражения почек, олигогидрамнион, гипоплазия легких, задержка внутриматочного развития [8, 10, 19, 23, 25, 45]. Во время беременности не рекомендуется применять и ингибиторы ангиотензина, так как они вызывают сходные неблагоприятные эффекты [61].

Применения диуретических средств для лечения гипертонии во время беременности рекомендуется избегать, так как они еще в большей степени могут влиять на перфузионные процессы плодоплацентарной зоны, а у этих больных уже имеется ряд нарушений водного баланса [6].

Многие лекарственные средства в той или иной степени проникают в грудное молоко матери и в связи с этим могут оказывать большее или меньшее влияние на новорожденных. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что новорожденные в среднем имеют контакт с 18 медикаментами и у 1/3 новорожденных возникают те или иные побочные эффекты. Считается, что концентрация лекарственных средств, поступающих в грудное молоко, не превышающая 1-2% от дозы, получаемой матерью, в большинстве случаев не вызывает существенных побочных эффектов у новорожденного. Хотя отдаленные последствия длительного поступления лекарства с молоком матери ребенку остаются неизученными и неизвестными [1].

Препараты, концентрация которых в грудном молоке кормящей женщины превышает этот допустимый предел, принято считать опасными для плода, и поэтому они попадают в число противопоказанных для применения, либо в число тех, которые должны использоваться с особой осторожностью в период лактации. **Применение лекарств с осторожностью означает, что: их использования по возможности нужно избегать; при необходимости их назначения следует ознакомиться с информацией о том, каким образом возможно свести к минимуму риск; некоторые лекарства следует использовать только в низких дозах или короткими курсами.**

На практике целесообразно придерживаться правила, согласно которому при выборе препаратов для лечения женщин в период лактации следует на первое место ставить безопасность лекарств для новорожденного.

В таблице 10 дается перечень препаратов, концентрация которых в молоке кормящей женщины достигает довольно высоких величин, и они могут оказывать нежелательное воздействие на ребенка. Женщине следует избегать лечения этими препаратами в период грудного вскармливания.

В таблице 11 дается перечень лекарств, которые должны использоваться с осторожностью в период лактации.

Неблагоприятное влияние лекарственных средств на новорожденных в период их грудного

вскармливания обуславливает необходимость разработки соответствующих рекомендаций с целью снижения риска их развития. И первоочередной мерой в профилактике риска является повышение уровня компетентности врачей всех специальностей, а не только акушеров и гинекологов, в вопросах безопасного применения медикаментов в период лактации. В этой связи очевидна особая роль информационных материалов, посвященных вопросам негативного влияния препаратов на новорожденных [11, 12, 54].

Интерес и практическую значимость может представлять информационный справочник, подготовленный Американской академией педиатрии (ААП) [30, 68]. Справочник включает данные о способности различных препаратов и химических соединений проникать в грудное молоко женщины.

В перечень препаратов, противопоказанных для применения в период кормления, вошли, например, циклофосфамид, циклоспорин, доксорубин, метотрексат. Такие рекомендации в отношении этих препаратов связаны с наличием у них иммунодепрессивных и канцерогенных свойств. В этот перечень вошли также литий, эрготамин и фениндион, хлорамфеникол, алкалоиды спорыньи, клемастин, соли золота, тиюрацил.

Как выяснилось, литий очень хорошо проникает в грудное молоко (50% от концентрации в крови матери). Два других препарата включены в этот перечень в связи с тем, что были зарегистрированы побочные реакции у детей в виде тошноты, рвоты, судорог и повышения уровня протромбина и тромбопластинового времени соответственно. Матери этих детей принимали в одном случае эрготамин для лечения мигрени и в другом фениндион в качестве антикоагулянта в рекомендуемых дозах.

Шесть других препаратов — 5% аминосалициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, сульфасалазин, фенобарбитал, примидон и клемастин — вошли в список как потенциально опасные при попадании в организм ребенка через грудное молоко. Были зарегистрированы единичные случаи развития у детей побочных реакций, характерных для этих препаратов. Однако противопоказания к их назначению не являются абсолютными.

Во многих странах мира бромкриптин перестали применять с целью подавления послеродовой лактации после появления 531 сообщения о неблагоприятных реакциях у женщин в возрасте 15-40 лет, включая 32 случая с летальным исходом в результате возникновения у них инсультов, эпилептоидных припадков, сердечных приступов и артериальной гипертонии [4].

Соответствующие перечни сделаны для радиофармацевтических, психотропных препаратов и лекарств, вызывающих злоупотребление. Препараты трех последних групп вредны не только для плода, но и для матери.



**Таблица 10. Лекарства, применение которых противопоказано для женщин в период грудного вскармливания [30, 68]**

Лекарства	Побочные эффекты
Алкоголь	Головокружение, задержка роста, синдром Кушинга, снижение выработки молока
Амфетамины	Раздражительность, нарушение сна
Бромокрептин	Угнетение лактации
Хлорамфеникол	Угнетение костного мозга, тошнота, отказ от еды
Циметидин	Снижение кислотности желудочного сока у ребенка, угнетение обмена лекарств, стимуляция ЦНС
Кокаин	Синдром отмены, судороги, нарушение поведенческих реакций
Циклофосфамид	Угнетение иммунитета
Циклоспорин	Потенциальная нефротоксичность
Доксорубицин	Кардиотоксичность и угнетение костного мозга
Эрготамин	Тошнота, рвота, судороги, угнетение лактации
Соли золота	Сыпь, поражение почек и печени
Героин	Развитие наркотической зависимости у новорожденных
Йод <sup>125</sup>	Угнетение функции щитовидной железы
Йод <sup>121</sup>	Риск развития рака щитовидной железы
Литий	Нарушение функции ЦНС, сердечно-сосудистые нарушения
Метадон	При резкой отмене — синдром отмены опиата
Метимазол	Снижение функции щитовидной железы, использование пропилтиоурацила как альтернативного средства
Метотрексат	Угнетение иммунитета
Метронидазол	В молоке грудной железы присутствует в той же концентрации, что и в плазме крови женщины, поэтому возможно проявление мутагенных и канцерогенных эффектов
Морфин	Развитие привыкания
Фенциклидин	Геморрагии
Радиофармацевтические средства (галлий)	Угнетение костного мозга
Салицилаты	Метаболический ацидоз, сыпь; в качестве альтернативы предлагается ацетаминофен
Тинидазол	В грудном молоке присутствует в той же концентрации, что и в плазме матери, поэтому возможны мутагенные и канцерогенные эффекты

**Таблица 11. Препараты, которые следует использовать с осторожностью в период грудного вскармливания [30, 68]**

Лекарства	Побочные эффекты
Антациды с алюминием	Задержка развития
Амантадин	Задержка мочи, тошнота, кожная сыпь
Атропин	Угнетение лактации, антихолинергические эффекты
Хлорпромазин	Головокружение, летаргия, гинекомастия у мальчиков, галакторея у девочек
Диазепам	Седативный эффект, НГР вследствие аккумуляции у детей
Доксепин	Бледность, утрата ответной реакции
Эстрогены	Феминизация
Индометацин	Судороги
Изониазид	Развитие дефицита пиридоксина (витамин В <sub>6</sub> )
Нитрофурантоин	Гемолиз у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы
Налидиксовая кислота	Гемолитическая анемия





Лекарства	Побочные эффекты
Новобиоцин	Гипербилирубинемия
Антикоагулянты для приема внутрь	Цефалогематома, повышение риска кровотечений
Контрацептивы для приема внутрь	Увеличение грудной железы, снижение продукции молока и содержания белка, феминизация, снижение веса
Фенobarбитал	Седативный эффект, снижение ответной реакции, метгемоглобинемия, ослабление сосательного рефлекса
Фенитоин	Метгемоглобинемия
Преднизон	Угнетение роста, функции надпочечников
Сульфаниламиды	Повышение риска окраски склер, аллергические реакции, желтуха новорожденных
Метотрексат	Угнетение иммунитета
Теofilлин	Раздражительность, нарушения сна
Толбутамид	Желтуха, гипогликемия

Врачам рекомендуется руководствоваться этими источниками информации до получения дополнительных и более достоверных данных и подходить очень взвешенно к назначению препаратов кормящим женщинам.

### Заключение

В клинической практике находится немало число препаратов, которые могут оказывать повреждающее воздействие на плод при их использовании беременными женщинами. Особую значимость имеют тератогенные эффекты лекарственных средств. Кроме того, возможны метаболические и функциональные (включая задержку психического развития) нарушения у плода и новорожденных. Особенностью аномалий развития плода лекарственного происхождения является то, что многие из них, если не все, можно отнести к категории потенциально предсказуемых. Частоту возникновения неблагоприятных побочных реакций этого типа можно уменьшить за счет правильного и контролируемого применения лекарств с потенциально тератогенными и эмбриотоксическими свойствами (например ретиноидов, талидомида), адекватной замены опасных для плода препаратов на менее опасные (такие как галоперидол и трициклические антидепрессанты вместо лития, монотерапия противосудорожными препаратами вместо политерапии, пропилтиоурацил вместо метимазола, альфа-метилдофа вместо ингибиторов АПФ). Еще один вариант лекарственной стратегии — применение препаратов с учетом их фармакологических эффектов при беременности, например, избегать использования химиотерапии в первый триместр, применения нестероидных противовоспалительных средств в третий триместр, применения бензодиазепинов в высоких дозах непосредственно перед родами.

Очевидно, что рациональное и контролируемое применение препаратов в период беременности невозможно без соответствующей подготовки медицинского персонала и без достаточного их обеспечения информационными материалами.

Профилактика риска применения препаратов во многом зависит и от целенаправленной работы службы контроля безопасности лекарств, которая должна обеспечивать выявление и учет случаев возникновения подобных серьезных неблагоприятных побочных реакций с целью своевременного принятия адекватных административных мер.

В настоящее время безопасности лекарственных средств для беременных женщин, плода и новорожденных уделяется большое внимание во многих странах мира, в которых разрабатываются и успешно применяются на практике различные методы мониторинга врожденных аномалий и других побочных реакций у плода и новорожденных. Однако, следует отметить, что при всех успехах, достигнутых в этой области в некоторых странах, решение этой проблемы все же нуждается в дальнейшем совершенствовании. Однако есть страны, в т.ч. и Россия, в которых становление подобных служб контроля за последствиями лекарственного воздействия на плод не терпит отлагательства.

Обеспечение безопасности медикаментов для плода и новорожденных при их использовании в период беременности — одна из важнейших задач соответствующих органов здравоохранения и служб фармаконадзора, поскольку недостаточное внимание к этой чрезвычайно актуальной проблеме несет риск генофонду человечества.

С целью совершенствования работы по обеспечению безопасного использования лекарств в период беременности и лактации нам представляется целесообразным акцентировать внимание на важности внедрения в практику следующих рекомендаций.



- Подготовка и обновление информационных материалов, справочников по вопросам безопасного применения препаратов во время беременности, в период грудного вскармливания и их распространение среди медицинских работников.
- Обеспечение женщин детородного возраста информацией о лекарствах, используемых при беременности.
- Использование определенной маркировки лекарственных средств, в отношении которых имеются абсолютные противопоказания к применению в период беременности.
- Использование определенных видов маркировки лекарств с указанием степени их риска при беременности.
- Использование особой маркировки препаратов, безопасность которых при беременности не изучалась. Выявление и инструктаж всех пациенток, нуждающихся в медицинской

помощи, до планируемой беременности с целью выбора рациональной терапии и для снижения риска развития неблагоприятных последствий.

- Предпочтение отдавать лекарственным препаратам, давно применяемым в медицинской практике, безопасность которых для беременных и плода подтверждена опытом. Необходимо помнить о том, что ни одно лекарство не является стопроцентно безопасным на ранней стадии беременности. При беременности препараты должны назначаться только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода, особенно во время первого триместра беременности следует по возможности избегать применения всех лекарств.

Публикуется с разрешения автора



## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

### Українська асоціація остеопорозу

Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи

Українська асоціація ортопедів-травматологів Асоціація ревматологів України

Науково-медичне товариство геронтологів та геріатрів України

ДУ «Інститут геронтології АМН України»

Луганський державний медичний університет МОЗ України

Запрошують вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю «Кістково-м'язова система та вік», що відбудеться **27-28 жовтня 2011 р.** в м. Луганськ.

Основні питання конференції

- Епідеміологія остеопорозу, остеохондрозу та остеоартрозу в Україні
- Фактори ризику дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта та суглобів
- Роль екологічних чинників у розвитку ортопедичної патології
- Клініко-рентгенологічні особливості остеопорозу
- Остеопороз і переломи кісток
- Захворювання кістково-м'язової системи в дітей та підлітків
- Біль у спині: складності діагностики та лікування
- Менопауза та захворювання кістково-м'язової системи
- Остеопороз у чоловіків
- Кістково-м'язова система при ендокринній патології

- Остеопороз і ендопротезування суглобів у хворих різного віку
- Остеопороз і захворювання пародонта
- Методи діагностики, профілактики та лікування захворювань суглобів і хребта у пацієнтів різного віку
- Методи діагностики, профілактики та лікування первинного й вторинного остеопорозу.

Робота конференції буде проходити у вигляді пленарних і секційних засідань, сателітних симпозіумів (лекцій, усних і постерних доповідей), круглих столів.

Контактні дані:

• тел.: (0642) 63-02-55, (050) 917-84-60 – Ніш-кумай Ольга Іванівна;

• тел./ факс: (044) 431-05-50, (044) 430-41-74, e-mail: osteoconf@ukr.net – Балацька Наталія Іванівна.

Оргкомітет

Більш детальна інформація на сайті: [www.mazg.com.ua](http://www.mazg.com.ua)



# Эволюция пренатального скрининга ХА: поиск оптимальной модели и стратегии скрининга на современном этапе

## Часть I



Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

**Х**ромосомные анеуплоидии (ХА) являются одной из основных причин перинатальной смертности и детской инвалидности. Частота встречаемости ХА в популяции составляет 6-7:1000 новорожденных. Среди причин ранних репродуктивных потерь в I триместре беременности ХА составляют в разные сроки от 50 до 70%. Наличие высокой вероятности хромосомных нарушений у плода является наиболее частым показанием для инвазивной пренатальной диагностики. Однако следует помнить, что такие исследования, как биопсия хориона, амниоцентез или кордоцентез, повышают риск выкидыша. Поэтому проведение этих диагностических процедур оправданно только при беременностях с высоким риском наличия ХА. Пренатальный скрининг ХА многие зачастую воспринимают только лишь в качестве метода выявления плодов с синдромом Дауна. Такое понимание не совсем верно. С одной стороны, трисомия 21-й хромосомы является наиболее изученной и наиболее часто встречающейся ХА (1 случай на 700-800 новорожденных); с другой – понятие «пренатальный скрининг» не сводится исключительно к выявлению синдрома Дауна. Он позволяет выявить значительное число плодов с синдромами Патау (трисомия 13), Эдвардса (трисомия 18), Тернера (45,X), триплоидиями и некоторыми другими ХА, а также с широким спектром генных синдромов и врожденных пороков развития внутренних органов плода. При этом эффективность пренатальной диагностики синдрома Дауна является маркером качества проведения пренатального скрининга в целом. Скрининг – это совокупность медицинских мероприятий, исследований, тестов и процедур, направленных на выявление лиц, среди которых вероятность наличия определенного заболевания выше, чем в целом в популяции. Это начальный, предварительный этап обследования пациентов

в популяции. В дальнейшем лица с положительными результатами скрининга нуждаются в диагностике для установления или исключения факта наличия патологии. Говорить об эффективном скрининге можно, если он является массовым, т.е. охватывает больше 80% обследуемой части населения. В противном случае он является выборочным (селективным) и не выполняет всех возложенных на него задач, не снижает существенно частоту встречаемости патологии и, соответственно, заболеваемости и смертности.

В 70-х годах прошлого века основной метод скрининга на выявление ХА был основан на определении возраста женщины, а с 80-х – на данных биохимических исследований крови беременной и детальном проведении УЗИ во II триместре беременности. В 90-х годах стало ясно, что в большинстве случаев основные ХА у плодов можно выявить уже в I триместре беременности при анализе комплекса данных, касающихся возраста матери, толщины воротникового пространства (ВП) плода и биохимических показателей крови обследуемой женщины (свободного  $\beta$ -ХГЧ [free  $\beta$ -HCG] и ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы [pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A]). В последние 10 лет специалистами было описано несколько дополнительных ультразвуковых маркеров I триместра, которые оцениваются при безвыборочном массовом и пренатальном скрининге. Эти маркеры повышают частоту выявления анеуплоидий и снижают уровень ложноположительных результатов при проведении исследования.

### Возраст матери

Риск многих ХА повышается с возрастом матери. Гипотеза об экспоненциальной зависимости частоты рождения ребенка с трисомией 21 от возраста матери, выдвинутая еще в 1933 г. известным



английским генетиком L.S. Penrose, подтверждена многочисленными цитогенетическими исследованиями в постнатальном периоде онтогенеза, а также результатами инвазивной пренатальной диагностики (ИПД). Доказана линейная зависимость между возрастом женщины и частотой нерасхождения хромосом 13 и 18 при созревании яйцеклетки, благодаря развитию методов вспомогательной репродукции – и хромосомы 16 (Jacobs P., Hassold T., 1995; Griffin D.K., 1996). В то же время триплоидия, моносомия X, а также редкие трисомии по хромосомам групп А, В и С у потомства с возрастом матери не ассоциированы (Jacobs P., Hassold T., 1995, Eichenlaub-Ritter U., 1998;). Кроме того, анеуплоидные плоды чаще, чем эуплоидные (с нормальным кариотипом), погибают внутриутробно, причем с увеличением срока беременности этот риск снижается.

Уровень смертности плода между 12 нед (когда проводится скрининг в I триместре) и сроком родов составляет около 30% для трисомии 21 и 80% для трисомий 18 и 13 (Hecht and Hook, 1994; Halliday et al., 1995; Snijders et al., 1994, 1995, 1999; Morris et al., 1999). В отличие от этого уровень смертности эуплоидных плодов составляет 1-2%, и соответственно вероятность рождения плода с трисомией снижается со сроком беременности. Оценка риска для трисомий 21, 18 и 13 хромосомы у женщин в возрасте 20 лет в 12 нед беременности составляет примерно 1 на 1000, 1 на 2500 и 1 на 8000 соответственно. Таким образом, риск рождения ребенка с ХА в срок (38-40 нед) для таких пациенток составляет 1 на 1500, 1 на 18 000 и 1 на 42 000 соответственно. Соответствующие риски выявления анеуплоидий у плодов при беременности женщины в возрасте 35 лет составляют примерно 1 на 250, 1 на 600 и 1 на 1800. При этом вероятность рождения ребенка с ХА в срок 40 нед – 1 на 350, 1 на 4000 и 1 на 10000, а в возрасте 40 лет в 12 нед – 1 на 40, 1 на 90 и 1 на 280; в 40 нед – 1 на 35, 1 на 650 и 1 на 500 соответственно.

Синдром Тернера не связан с возрастом матери, и его встречаемость составляет около 1 на 1500 в 12 нед беременности и 1 на 4000 в 40 нед. Для ХА плодов другого пола (47,XXX; 47,XXY и 47,XYU) нет какой-либо существенной зависимости от возраста матери, и поскольку уровень смертности таких плодов не выше, чем эуплоидных, общая распространенность этой аномалии (около 1 на 500) не снижается в зависимости от срока беременности. Триплоидия не связана с возрастом матери, встречаемость этой аномалии составляет около 1 на 2000 в 12 нед. Однако данная патология редко наблюдается у живорожденного ребенка, так как большинство таких плодов погибает внутриутробно на сроке беременности до 20 нед.

В начале 70-х годов из числа всех беременных около 5% женщин были в возрасте 35 лет или старше, и в этой группе около 30% плодов от общего количества рождалось с трисомией 21. Та-

ким образом, скрининг на основе возраста матери, с границей по возрасту 35 лет для определения группы высокого риска был связан с 5% уровнем скрининг-положительных значений (также называемых ложноположительными, так как большинство плодов в этой группе нормальные) и 30% вероятностью обнаружения трисомии 21-й хромосомы. В последующие годы в развитых странах среди женщин появилась тенденция беременеть в более позднем возрасте. Так что сейчас в общей популяции беременных около 20% женщин находятся в возрасте 35 лет или старше, и именно с этой группой ассоциируется около 50% общего числа плодов с трисомией 21.

### Биохимические исследования сыворотки крови матери

Беременность при наличии ХА у плода ассоциируется с изменением в сыворотке крови матери концентрации разных фетоплацентарных продуктов, таких как альфафетопротеин (АФП), свободный  $\beta$ -ХГЧ, ингибин А, неконъюгированный эстриол (uE3) и PAPP-A (Merkatz et al., 1984; Canick et al., 1988; Macri et al., 1990; Van Lith et al., 1993; Brambati et al., 1993; Aitken et al., 1996). Все биохимические маркеры являются эмбриоспецифическими, т.е. они продуцируются клетками самого плода или плаценты и поступают в материнский кровоток. Их концентрация в сыворотке крови матери меняется в зависимости от срока беременности и от состояния плода.

В скрининговой диагностике с использованием биохимических маркеров материнской крови измеренная концентрация маркеров конвертируется в кратное от медианы (MoM) нормальных/непораженных беременностей в тот же период беременности. Таким образом, выводится кривая распределения Гаусса  $\log_{10}$  (MoM) при трисомии 21 и нормальных беременностях (эуплоидные плоды). Соотношение уровней распространения при особом MoM, вероятном при трисомии 21, используется для того, чтобы модифицировать возрастной риск, характерный для беременной априори с целью расчета индивидуального риска.

**Второй триместр беременности.** Первые попытки включения в скрининг ХА определения сывороточных маркеров в крови матери в основном касались проведения исследований во II триместре беременности и продемонстрировали существенное улучшение качества определения трисомии 21 в сравнении со скринингом ХА по возрасту матери. При уровне ложноположительных результатов в 5% выявляемость плодов с трисомией 21 возросла с 30% (при скрининге только по возрасту матери) до 60-65% при проведении скрининга с учетом возраста матери и показателей уровня сывороточного АФП и свободного  $\beta$ -ХГЧ (двойной тест); до 65-70% при проведении тройного теста с дополнительным определением значения uE3; и от 70 до 75% при проведении четверного теста



с включением в мультианализ показателей уровня ингибина А (Wald et al., 2003a, 2003b; Cuckle et al., 2005; Cuckle and Benn, 2009;). Если в качестве маркера используется интактный, а не свободный  $\beta$ -ХГЧ, то вероятность обнаружения этой ХА снижается примерно на 5%.

**Первый триместр беременности.** В последние 10 лет биохимические исследования стали проводиться в I триместре, потому что в сочетании с определением такого ультразвукового маркера, как толщина ВП плода, информативность скрининга превосходит таковую для скрининга II триместра. Ранний комбинированный скрининг традиционно включает расчет базового риска рождения ребенка с трисомией 21 с учетом возраста матери с последующей корректировкой показателя риска в зависимости от уровня свободного  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А в крови матери и величины ВП плода. При беременностях с трисомией 21 концентрация свободного  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови матери примерно в два раза выше и РАРР-А наполовину понижен в сравнении с эуплоидными беременностями (табл. 1).

На уровень этих плацентарных продуктов в сыворотке влияют такие показатели со стороны матери, как расовая принадлежность, вес, курение, способ зачатия, заболевания матери и прием гормональных препаратов, а также приборы (биохимические анализаторы), технологические лабораторные методы и реагенты (лабораторные диагностические наборы), используемые для анализа. Следовательно, при расчете рисков анеуплоидий путем измерения уровня плацентарных продуктов и определения МоМ, перед сравнением показателей для аномальных и нормальных беременностей, необходимо принимать во внимание влияние вышеперечисленных факторов со стороны матери (Kagan et al., 2008a). При эуплоидных беременностях с нормальным кариотипом плода среднее скорректированное значение для свободного  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А составляет 1,0 МоМ на всех сроках беременности, в то время как при трисомии 21 показатели свободного  $\beta$ -ХГЧ в среднем составляют 2,0 МоМ, а РАРР-А – 0,5 МоМ, и оба эти значения увеличиваются со сроком трисомной беременности.

В скрининге на трисомию 21 по материнскому возрасту, сывороточному свободному  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А частота выявления ХА составляет 65% при ложноположительном результате 5%. Наиболее оптимальным является проведение анализа на сроке беременности 9-10 нед, так как разница в уровнях РАРР-А при наличии трисомии и при эуплоидии плода более выражена на ранних сроках беременности (Cuckle and van Lith, 1999; Spencer et al., 2003a; Kagan et al., 2008a; Wright et al., 2010). Несмотря на то, что разница в показателях свободного  $\beta$ -ХГЧ при трисомии и таковых при беременности эуплоидным плодом возрастает с увеличением срока беременности, она все же менее выражена, чем у противоположного соотношения РАРР-А.

При трисомии 18 и 13 содержание свободного  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А в сыворотке матери снижается (Tul et al., 1999; Spencer et al., 2000a). В случаях аномалий половых хромосом показатели свободного  $\beta$ -ХГЧ в крови беременной имеют нормальное значение, а РАРР-А – низкое (Spencer et al., 2000b). При диандрической триплоидии показатели свободного  $\beta$ -ХГЧ резко повышаются, а РАРР-А – умеренно снижаются (Spencer et al., 2000c). Дигенная триплоидия связана с заметным снижением материнского сывороточного свободного  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А.

Относительно новым биохимическим маркером анеуплоидий является А Disintegrin And Metalloproteinase (дизинтегрин и металлопротеиназа [ADAM 12]). При наличии беременности с трисомией его уровень в сыворотке крови матери в I триместре ниже, нежели при наличии эуплоидного плода (Christiansen et al., 2010). Уровень ADAM 12 при трисомии 21 составляет 0,96 МоМ и достоверно не отличается от эуплоидных плодов (1,01 МоМ), однако он ниже при трисомии 13 (0,567 МоМ), трисомии 18 (0,697 МоМ), моносомии X (0,747 МоМ) и триплоидии (0,426 МоМ) (Poon et al., 2008). Вместе с тем маловероятно, что использование этого маркера улучшит качество скрининга, поскольку понижение его показателей незначительно, и существует значимая связь между уровнем ADAM 12 и традиционными биохимическими маркерами (свободным  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А) (Poon et al., 2009). Повышение

Таблица 1. Биохимические и эхографические особенности трисомий 21, 18 и 13

	Эуплоид	Трисомия 21	Трисомия 18	Трисомия 13
ВП комбинированная модель КТР-независимое распределение, %	5	95	70	85
Медиана КТР-независимого ВП, мм	2,0	3,4	5,5	4,0
Медиана сывороточного свободного $\beta$ -ХГЧ, МоМ	1,0	2,0	0,2	0,5
Медиана сывороточного РАРР-А, МоМ	1,0	0,5	0,2	0,3
Отсутствие носовой кости, %	2,5	60	53	45
Трикуспидальная регургитация	1,0	55	33	30
Реверсный кровоток в венозном протоке ( $\alpha$ -волна) %	3,0	66	58	55

КТР – копчиково-теменной размер; МоМ – кратное от медианы.



показателей ADAM12 свидетельствует о риске возникновения преэклампсии и HELLP-синдрома у беременной (Christiansen et al., 2010).

Еще одним относительно новым биохимическим маркером ХА, определяемом на сроке беременности 11-13 нед + 6 дней, является PIGF – плацентарный фактор роста (ПФР). ПФР в первую очередь является общепризнанным ранним высокочувствительным маркером преэклампсии, гипертензивных состояний и плацентарной дисфункции. Хотя первые исследования, касающиеся использования ПФР в скрининге синдрома Дауна, выполненные 10 лет назад Spencer et al., показали противоречивые результаты, публикации последних лет (Zaragoza, et al., 2009) свидетельствуют о достоверном снижении экскреции ПФР в сыворотке крови матери на сроке гестации 11-13 нед в случае ХА (при трисомии 21 – 0,707 МоМ; трисомии 18 – 0,483 МоМ; трисомии 13 – 0,404 МоМ; триплоидии – 0,531 МоМ; моносомии X – 0,534 МоМ). В то же время оценка показателей ПФР, PAPP-A, свободного  $\beta$ -ХГЧ в сочетании с возрастом беременной и измерением ВП плода при выполнении УЗИ повышает чувствительность скрининга всего лишь на 0,5% при ложноположительном результате 5% (Cowans, 2010). В настоящее время признано целесообразным дополнительно включить в программу первого биохимического скрининга также определение АФП (в сочетании с PAPP-A и свободного  $\beta$ -ХГЧ), снижение которого до уровня 0,707 МоМ, также как и во II триместре беременности, характерно для трисомии 21.

Превышение уровня АФП, определяемое при проведении раннего биохимического скрининга, коррелирует с дефектами закрытия нервной трубки, преэклампсией, преждевременными родами и наличием маловесного плода.

### Определение толщины воротникового пространства плода

В 1866 г. английский врач J. Langdon Down описал у лиц с врожденной умственной отсталостью

избыточную кожную складку на шее как одно из характерных проявлений этой патологии, наряду с другими типичными признаками. В дальнейшем этот синдром был назван его именем. Впоследствии было установлено (Lejeune Jerome, 1959), что синдром Дауна обусловлен трисомией 21-й хромосомы. В 90-х годах стало ясно, что этот избыток кожи может быть следствием чрезмерного накопления подкожной жидкости между кожей плода и мягкими тканями, окружающими шейный отдел позвоночника. Данный симптом определяется как увеличенное ВП при проведении УЗИ на 3-ьем месяце внутриутробной жизни. Этот эхомаркер впервые был описан Szabo, Gellen (1990), а термин «воротниковое пространство» (дословно «воротниковая прозрачность» – nuchal translucency) был предложен в 1992 г. Nicolaidis, Azar.

В многочисленных исследованиях, проведенных в течение последних 20 лет, установлено, что измерение толщины ВП плода способствует раннему и эффективному скринингу трисомии 21 и других распространенных ХА (Snijders et al., 1998; Веропотвелян Н.П. 2000-2002; Wald et al., 2003a; Nicolaidis, 2004; Malone et al., 2005). Кроме того, расширенное ВП (даже у плодов с нормальным кариотипом) ассоциируется с целым рядом пороков развития плода, в т.ч. с врожденными пороками сердца, а также с генетическими синдромами и неблагоприятными исходами беременности (Nyett et al., 1996a; Souka et al., 1998, 2005). В таблице 2 представлены обобщенные результаты европейских мультицентровых исследований, опубликованные в материалах XIV съезда Международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG), которые касаются исходов беременностей при выявлении плодов с расширенным ВП. Установлено, что каждая пятая беременность, во время которой было диагностировано увеличение ВП у плода с нормальным кариотипом, даже при отсутствии грубых морфологических нарушений (по данным УЗИ) заканчивается неблагоприятно, т.е. рождением ребенка не только с аномалиями развития, но и с задержкой

Таблица 2. Возможные исходы беременностей в зависимости от величины ВП плода

Величина ВП, мм	ХА, %	Нормальный кариотип		
		Внутриутробная гибель, %	Врожденные пороки развития, %	Нормальные роды, %
< 2,5	0,2	1,3	1,6	97,0
2,5-3,4	3,7	1,3	2,5	93,0
3,5-4,4	21,0	2,7	10,0	70,0
4,5-5,4	33,3	3,4	18,5	50,0
5,5-6,5	50,5	10,1	24,2	30,0
> 6,5	64,5	19,0	46,2	15,0



роста и/или психомоторного развития. Впоследствии это может проявиться как умственная отсталость разной выраженности и являться признаком различных генетических синдромов, в т.ч. микроделеционных (Bilardo et al., 2007). При этом одним из наиболее часто встречающихся является синдром Нунан, значительно реже – синдром Целвегера и др. В то же время даже при расширении ВП более 6 мм в 15% случаев беременность заканчивается благоприятным исходом.

Оптимальный срок беременности, когда целесообразно измерение ВП плода, – с 11-й по 13-ю неделю + 6 дней. При этом минимальный КТР плода должен составлять 45 мм, максимальный – 84 мм. Нижний предел КТР выбран для того, чтобы обеспечить ультразвуковую диагностику многих основных аномалий плода, которые в противном случае были бы упущены. Это объясняется тем, что с 11-й недели беременности в 90-100% случаев удается визуализировать практически все органы плода, за исключением структур сердца. Верхний предел необходим для того, чтобы предоставить женщине возможность раннего и безопасного метода прерывания беременности при выявлении аномалий у плода. ВП у плода может быть измерено трансвагинальным или трансабдоминальным датчиком, результаты оцениваются одинаково.

После 13 нед беременности размеры ВП начинают уменьшаться, поэтому наиболее оптимальным сроком для оценки этого параметра является период беременности от 11 нед + 3 дня до 12 нед + 3 дня. Успешность измерения толщины ВП у плода на сроках беременности 11-13 нед составляет 98-100% и снижается до 70-80% после 14 нед. Плод в это время чаще всего уже занимает вертикальное положение, и это усложняет получение стандартного изображения (Wald, Rodeck et al., 2003). Получение достоверных данных при измерении ВП зависит от уровня подготовки специалиста, который выполняет УЗИ, и строгого соблюдения стандартов проведения исследования. Последний момент важен для обеспечения высокой воспроизводимости единообразия результатов, полученных различными операторами (врачами УЗИ). Увеличение изображения (зуммирование) должно быть значительным, т.е. голова плода и верхняя часть грудной клетки должны занимать не менее 2/3 изображения на экране монитора. Кроме того, важно получить хороший сагиттальный срез плода в нейтральном положении. При этом максимальная толщина ВП (расстояние между кожей и мягкой тканью, покрывающей шейный отдел позвоночника плода) должна быть измерена с точностью до 0,1 мм. Средне-сагиттальный вид лица плода определяется наличием экзогенного кончика носа и прямоугольной формы неба спереди, а также полупрозрачного гипозоногенного промежуточного мозга в центре и затылочной мембраны ВП – сзади (Plasencia et al., 2007). От-

клонения от точной срединной линии приводят к невозможности визуализации кончика носа и скулового отростка верхней челюсти. Эти требования используются и для корректной оценки носовой кости плода, фронто-максиллярного угла, а также визуализации измерения интракраниального пространства с целью раннего выявления расщелины позвоночного столба.

Существует три основных элемента в оценке ВП, которые могут вносить систематическую ошибку врача-оператора УЗИ и влекут за собой недо- или переоценку полученных при измерении показателей и соответствующее увеличение изменчивости параметров. Первый из них – выбор точного места в области задней поверхности шеи плода там, где расстояние между затылочной мембраной и краем мягких тканей, покрывающих шейный отдел позвоночника плода, максимальное (поскольку две линии обычно не параллельны). Второй элемент оценки – это выбор соответствующего усиления для уменьшения толщины линий. И третий – точное размещение калиперов на двух линиях. Для того чтобы избежать этих проблем, были разработаны полуавтоматические методы измерения толщины ВП. Потенциально они могут существенно снизить вариабельность измерений ВП на данном изображении разными специалистами (Moratalla et al., 2010). Так, погрешность в измерении толщины ВП, выполненного одним оператором полуавтоматическим методом, составила 0,0149 мм, а «ручным» способом – 0,109 мм (различие в 7,3 раза). При измерении ВП в одном и том же случае 20-тью различными специалистами полуавтоматическим методом эта погрешность составила 0,05 мм, а при использовании «ручного» метода измерения – 0,24 мм (различие в 4,8 раза).

ВП плода увеличивается одновременно с КТР, поэтому для определения, является ли данное значение толщины ВП увеличенным, необходимо принимать во внимание срок беременности. Существует два подхода для определения отклонения от нормального среднего значения ВП. Один подход заключается в вычитании нормальной медианы из показателей ВП и представления этого отклонения в миллиметрах (так называемое  $\Delta$ -NT [ВП]) (Pandya et al., 1995a; Spencer et al., 2003b); другой – в разделении ВП путем нормальной медианы для предоставления значения MoM (Nicolaidis et al., 1998). При расчетах специфических рисков у обследуемой беременной для трисомии 21 риск по возрасту матери априори умножается с помощью коэффициента вероятности для измеренного показателя ВП, который представляет собой отношение степени распределения данных измерений, полученных при трисомии 21 и при нормальных беременностях. В последнее время был предложен новый подход для определения отклонения от нормального среднего значения ВП. Он основан на наблюдении, что в анеуплоидных и эуплоидных беременностях



ВП плода следует двум распределениям: КТР-зависимый и КТР-независимый (Wright et al., 2008). Распределение, в котором толщина ВП увеличивается с увеличением КТР, одинаково для плодов с нормальным и аномальным кариотипом. Число плодов, величина ВП которых следует нормальным законам распределения, больше в группе с нормальным кариотипом (около 95 %) и меньше в группе плодов с ХА: 5 % – при трисомии 21; 30 % – при трисомии 18; 15 % – при трисомии 13; 20 % – при синдроме Тернера. Медиана КТР-независимого ВП была 2,0 для эуплоидной группы и 3,4; 5,5; 4,0 и 7,8 мм для трисомий 21; 18; 13 и синдрома Тернера соответственно.

Несколько проспективных интервенционных исследований сотен тысяч беременных показали, что, во-первых, ВП плода успешно измеряется более чем в 99% случаев; во-вторых, риск ХА повышается как с возрастом матери, так и с повышением показателя толщины ВП плода и в-третьих – при беременностях с малой величиной ВП плода базовый риск по возрасту матери снижается.

#### **Скрининг ХА на основании анализа данных о толщине ВП плода и биохимических маркеров сыворотки крови матери**

Скрининг в I триместре беременности на основе оценки возраста матери и результатов определения концентрации свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ и РАРР-А позволяет выявить только 65% плодов с этой патологией при схожей величине ложноположительных результатов.

Однако неотъемлемой составляющей этого биохимического скрининга является проведение УЗИ с целью определения срока беременности, без которого эффективность биохимического скрининга существенно снижается.

Не существует значимой связи между величиной ВП плода и уровнями свободного  $\beta$ -ХГЧ или РАРР-А в крови пациентки при трисомии 21 или в эуплоидных беременностях. Следовательно, ультразвуковые и биохимические маркеры можно использовать в комбинации для обеспечения более эффективного скрининга, чем любой из этих методов в отдельности (Brizot et al., 1994, 1995; Noble et al., 1995; Spencer et al., 1999).

Несколько проспективных интервенционных исследований сотен тысяч беременностей показали, что при 5% ложноположительных результатах, комбинированный тест, проводимый в I триместре беременности, выявляет около 90% беременностей с трисомией 21 (Krantz et al., 2000; Bindra et al., 2002; Schuchter et al., 2002; Spencer et al., 2003c; Wapner et al., 2003; Nicolaides et al., 2005; Ekelund et al., 2008; Kagan et al., 2009a; Leung et al., 2009).

#### **Оптимальные сроки проведения УЗИ и биохимического анализа крови в I триместре беременности**

Одним из вариантов комбинированного скрининга на выявление трисомии 21 в I триместре является проведение УЗИ и биохимического тести-

рования, также как и консультация женщин в так называемых клиниках одного дня для оценки риска (One-stop clinics for assessment of risk, OSCAR) (Spencer et al., 2000d; Bindra et al., 2002). Это стало возможным благодаря введению биохимических анализов, которые обеспечивают автоматизированные, точные и воспроизводимые измерения в течение 30 мин после получения образца сыворотки крови беременной. Идеальный период для OSCAR – 12 нед, поскольку целью сканирования в I триместре является не только выявление трисомии 21, но и диагностика большого числа пороков развития плода. Возможность визуализации анатомии плода лучше в 12 нед (Souka et al., 2004). Частота выявления трисомии 21 путем проведения OSCAR в 12 нед составляет около 90%, количество ложноположительных результатов – 5% случаев.

Альтернативной стратегией для проведения комбинированного скрининга в I триместре беременности является проведение биохимического тестирования и ультразвукового сканирования во время двух отдельных визитов (первое – в 9-10 нед, а второе – в 12 нед) (Borrell et al., 2004; Kagan, 2008b; Kirkegaard et al., 2008; Wright et al., 2010). Было установлено, что такой подход улучшит уровень обнаружения ХА с 90 до 93-94%. Третьим вариантом могла бы стать оптимизация проведения биохимического тестирования путем измерения уровня РАРР-А в 9 нед, а свободного  $\beta$ -ХГЧ при выполнении ультразвукового сканирования в 12 нед или позже с примерной частотой обнаружения 95%. Стоимость и приемлемость для пациентки такой альтернативной политики тестирования в I триместре будет зависеть от существующей инфраструктуры дородовой помощи. Потенциальные преимущества проведения такого двух- или трехэтапного скрининга с точки зрения частоты обнаружения может ставиться под сомнение, поскольку велика вероятность невыполнения отдельных этапов исследования.

#### **Дополнительные ультразвуковые маркеры в I триместре беременности**

В дополнение к размеру ВП, к другим высокочувствительным и специфическим ультразвуковым маркерам трисомии 21 I триместра относятся анатомо-морфологические: отсутствие носовой кости, «тупой» фронто-максиллярный (лобно-верхнечелюстной) угол более 88° и гемодинамические (доплерометрические) критерии: повышенное сопротивление к кровотоку в венозном протоке и трикуспидальная регургитация (табл. 1). Такие маркеры, как отсутствие носовой кости, увеличение фронто-максиллярного угла, реверсный кровоток в венозном протоке ( $\alpha$ -волна) и недостаточность (регургитация) трехстворчатого клапана наблюдаются примерно в 60; 69; 66 и 55% случаев у плодов с трисомией 21 и в 2,5; 5; 3 и 1% случаев соответственно у плодов с нормальным кариотипом (Matias et al., 1998; Cicero et al., 2001,





2006; Huggon et al., 2003; Nicolaidis, 2004; Faiola et al., 2005; Falcon et al., 2006; Sonek, 2006; Kagan et al., 2009b, 2009c; Maiz et al., 2009).

Оценка каждого из этих ультразвуковых маркеров может быть включена в комбинированный скрининг I триместра с оценкой возраста матери, ВП плода, свободного  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A. В результате этого можно улучшить достоверность скрининга на наличие ХА до 93-96% и уменьшить число ложноположительных результатов до 2,5% (Kagan et al., 2009b, 2009c; Maiz et al., 2009). Аналогично эффективное проведение скрининга возможно при использовании двухэтапного ранжированного скрининга, когда на первой его стадии проводится оценка рисков в зависимости от возраста матери, ВП плода, уровня свободного  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A. У лиц с риском 1:50 или более результат считается положительным, а у тех, у кого риск менее 1:1000, – отрицательным. Пациентки с промежуточным риском (от 1:51 до 1:1000), которые составляют 15% от общего населения, проходят вторую стадию скрининга, модифицирующую риски первой стадии. Во второй стадии более прицельно оцениваются такие маркеры, как носовая кость, кровотоки в венозном протоке и через трехстворчатый клапан. Если скорректированный риск составляет 1:100 или более, результаты скрининга считаются положительными, и пациентке предлагается последующее проведение ИПД. Если риск оценивается менее 1:100, результаты скрининга считаются отрицательными (на последнем, 10-м Всемирном конгрессе медицины плода [Мальта, 26-30 июня 2011 г.] для I триместра беременности рекомендовано пороговое значение 1:150).

За последние 1,5 года появились новые эхографические маркеры ХА, которые оцениваются на сроке беременности 11-13 нед, – интракраниальное пространство (ИП), ретроназальный треугольник (РТ), мандибулярная щель (МЩ).

ИП, расположенное между стволом мозга и хориоидальным сплетением, отражающее 4-й желудочек, легко визуализируется в стандартном сагиттальном сечении, используемом для оценки ВП. Его оценка характеризуется высокой воспроизводимостью и не требует дополнительного времени для проведения исследования. Размеры ИП не зависят от возраста матери, и так же, как и ВП, коррелируют со сроком беременности. По данным ретроспективного исследования L. Papastefanou et al. (2011), дилатация ИП более чем 1,5-2,5 мм при КТР 45-84 мм коррелирует с наличием ХА. В то же время уменьшение ИП является ультразвуковым маркером открытых дефектов спинного мозга (Chaoui et al., 2009, 2010, 2011).

Оценка РТ проводится с помощью 3-D эхографии, но возможна и при двухмерной оценке лицевых структур черепа плода в коронарной плоскости сканирования. При оценке РТ возможна ранняя диагностика симметричной и

асимметричной аплазии носовых костей, расщелины твердого неба (Sepulweda et al., 2010; Martinez-Ten et al., 2010; Adiego et al., 2011) и визуализация мандибулярной щели, расширение которой наблюдается при гипоплазии нижней челюсти, что характерно для трисомии 18 и ряда моногенных синдромов (Sepulweda et al., 2011).

Недавно описанным доплеровским ультразвуковым маркером, используемым в I триместре для выявления трисомии 21, является увеличение кровотока (пиковой систолической скорости) в печеночной артерии плода. О наличии этой хромосомной аномалии свидетельствует показатель  $> 14$  см/с ( $> 95$  перцентилей) в 11-13 нед беременности и снижение пульсационного индекса  $< 2,0$  (Bilardo et al., 2010; Zvanca et al., 2011). Этот маркер, вероятно, может найти применение в оценке промежуточных групп риска после проведения первой стадии комбинированного скрининга.

Среди плодов с нормальным кариотипом и расширенным ВП, в 75% случаев имевших повышенный пульсационный индекс в венозном протоке, и у 55% плодов, которые имели аномальную (отсутствующую или реверсную)  $\alpha$ -волну, выявляются врожденные пороки сердца, а уровень неблагоприятных исходов составляет 17,5 и 47,4% соответственно (Timmerman et al., 2010). Таким образом, риск врожденных пороков у эуплоидных плодов с расширенным ВП и аномальным кровотоком в венозном протоке повышается в 3 раза. Еще одним ультразвуковым критерием для выявления ХА у плода является оценка частоты сердечных сокращений (ЧСС). В норме ЧСС повышается с 110 уд/мин в 5 нед до 170 уд/мин в 10 нед, а затем постепенно снижается до 150 уд/мин в 14 нед. При трисомии 21 ЧСС плода несколько повышена и превышает 95-й перцентиль примерно в 15% случаев. При трисомии 18 ЧСС плода немного снижена и не достигает 5-го перцентиля примерно в 15% случаев; при трисомии 13 ЧСС плода значительно повышена и превышает 95-й перцентиль в 85% случаев. Включение определения ЧСС в протокол скрининга является незначительным вкладом в диагностику трисомии 21 и 18, однако намного улучшает качество выявления трисомии 13. Это важно для дифференциальной диагностики трисомий 18 и 13, при которых будет увеличиваться толщина ВП и будут снижаться показатели свободного  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A.

**Альтернативные стратегии скрининга: выборочное использование УЗИ или определение биохимического профиля в течение I триместра**

Лучшее качество скрининга в I триместре достигается за счет сочетания оценки возраста матери, биохимического анализа сыворотки крови и нескольких ультразвуковых маркеров. При уровне риска 1:100 частота выявления трисомии 21



составляет 95%, число ложноположительных результатов – 2,5%. Проведение скрининга достигается применением такой тактики, при которой биохимическое тестирование проводится во всех случаях. Как возможный вариант – оценка возраста матери, ВП плода, показателей кровотока в венозном протоке или через трехстворчатый клапан на первой стадии скрининга, а дальнейшее биохимическое тестирование проводится только в случаях с промежуточным риском (в эту группу обычно попадают 20% от общего числа беременных) (Kagan et al., 2010a).

Альтернативная возможная стратегия скрининга в I триместре основана на проведении биохимического анализа сыворотки крови при всех беременностях с последующим измерением ВП плода только у тех пациенток, у кого выявлен промежуточный риск по результатам биохимического тестирования. В исследованиях, где изучали потенциальную эффективность такой политики, выявлено, что уровень обнаружения и ложноположительные результаты составят 80-90% и 4-6% соответственно, а измерение ВП плода будет необходимо только в 20-40% случаев (Christiansen et al., 2002; Wright et al., 2004; Vadiveloo et al., 2009; Kagan et al., 2010a; Sahota et al., 2010). Преимущество проведения биохимического тестирования на первой стадии состоит в простоте исследования. Однако интерпретация результатов биохимических анализов требует точного измерения КТР плода при проведении УЗИ. Следовательно, невозможно обойтись без УЗИ, проводимого предварительно или одновременно с биохимическим тестированием. В упоминаемых исследованиях по оценке потенциальной эффективности скрининга пороков развития плода КТР измерялось специально обученными специалистами УЗИ при оценке ВП. Было бы неправильным считать, что мотивация таких специалистов и точность измерения КТР будут оставаться высокими, если сканирование проводится только лишь для измерения КТР, а не для изучения плода в целом.

Резюмируя эти данные, можно перечислить основные преимущества выбора УЗИ (а не биохимического анализа) на первой стадии скрининга. Во-первых, это существенное сокращение расходов на обследование, поскольку измерение материнского сывороточного свободного  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А осуществляется только в 20% случаев, а не у всех беременных. Во-вторых, может быть подробно рассмотрена анатомия плода, что способствует ранней диагностике основных нарушений при всех беременностях (а не только в подгруппе с положительным результатом скрининга первой стадии). В-третьих, доплеровское исследование может проводиться во время ультразвукового измерения ВП плода. И, наконец, в-четвертых – определение таких ультразвуковых маркеров, как наличие реверсного кровотока в венозном протоке или трикуспидальная регургитация, не только информативно при скрининге трисомии 21 и других распространенных ХА, но также может помочь в выявлении беременных с повышенным риском пороков сердца у плода и неблагоприятным исходом беременности. Одним из основных недостатков является то, что доплеровская оценка кровотока в венозном протоке, через трехстворчатый клапан и в печеночной артерии может занять довольно много времени и требует достаточного уровня подготовки специалистов УЗИ. Также этот вид исследования может быть небезопасен для плода при несоблюдении известных мер безопасности проведения доплеровских исследований, которые должны выполняться с соблюдением принципов ALARA.

*Продолжение в следующем номере.*

*Список литературы в количестве 149 источников представлен на сайте журнала [www.mazg.com.ua](http://www.mazg.com.ua)*



# Лекарственная терапия во время беременности с точки зрения безопасности для плода\*

**Б**ез использования гестагенов трудно представить клиническую практику врача-гинеколога. Спектр применения этих препаратов велик: проведение прогестероновой пробы, терапия гормонального гемостаза, недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, лечение и профилактика гиперпластических процессов эндометрия, а также устранение угрозы прерывания беременности.

В настоящий момент на отечественном фармакологическом рынке существует множество препаратов данной группы, созданных в разное время, имеющих свои преимущества и недостатки. Вследствие этого у многих врачей складывается нечеткое представление о полной идентичности и взаимозаменяемости различных прогестинов, что сказывается на эффективности и переносимости проводимого лечения. Многие гинекологи также имеют недостаточно знаний об экстрагениальных эффектах прогестинов, и это является немаловажным аспектом проблемы, которая обсуждалась на сателлитном симпозиуме, организованном компанией «Безен – Хелскеа» 18 мая в г. Судаке и состоявшемся в рамках международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии».

Открыл симпозиум заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, доктор медицинских наук, профессор Виктор Евсеевич Радзинский. Он подчеркнул актуальность проблемы применения прогестерона и его аналогов в акушерстве и гинекологии.



**Член-корреспондент НАН и НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Григорьевич Резников** выступил с докладом «Дискуссионные вопросы применения препаратов прогестерона в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности».

– Реалии современной жизни побуждают акушеров-гинекологов постоянно расширять свой кругозор в области акушерской и гинекологической эндокринологии. В связи с этим неко-

торые вопросы требуют обсуждения и являются принципиально важными для принятия решений в ежедневной практике.

Будучи предельно объективным, излагая только факты и опираясь на фундаментальные знания в области эндокринной гинекологии и данные зарубежных источников информации, я постараюсь аргументированно развеять некоторые мифы, сложившиеся в силу различных причин в отношении фармакологических свойств, преимуществ и недостатков различных гестагенов.

**Миф 1: все гестагены являются ненатуральными, так как их получают из ямса или сои.** Итак, ключевым вопросом, требующим обсуждения, является следующий: существует ли термин «натуральный прогестерон» и что следует под ним понимать? Введя слова natural progesterone в поисковик сети Интернет, можно получить довольно точное и полное определение на различных иностранных ресурсах, посвященных свойствам различных гормонов. Согласно одному из определений natural progesterone – это естественный прогестерон, производное холестерина, изготовленный из дикого мексиканского ямса или сои, точная молекулярная копия собственного прогестерона организма. *Термин натуральности касается не способа получения, а идентичности препарата природному гормону, который используется. То есть не источник сырья определяет термин «натуральность», так как практически все стероидные гормоны производятся из сои или ямса, а полное совпадение химического строения молекул.* Синтетические гестагены также производятся из натурального сырья путем синтеза, но они имеют химическую структуру, которая отличается от эндогенного прогестерона. Это чужеродные для организма молекулы.

Согласно классификации различают натуральные и синтетические прогестины. К натуральным относится прогестерон в любой лекарственной форме, в том числе микронизированный прогестерон и масляный раствор прогестерона, а также 17-гидроксипрогестерон, к синтетическим – производные прогестерона (ципротерона ацетат, дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат, хлормадинона ацетат и др.), производные 19-нортестостерона (дезогестрел,

\*Статья опубликована в газете «Здоровье Украины», 2011, № 2.





левоногестрел, диеногест и др.), производные спиронолактона (дроспиренон).

Следующий вопрос, который необходимо выяснить: зависят ли фармакологические эффекты от химической формулы препарата? Может быть, незначительное изменение в формуле не имеет никакого значения и никак не отражается на свойствах вещества?

Ответ на него очень важен, поскольку для коррекции дефицита прогестерона в организме предлагается достаточно большое количество препаратов, по химической структуре различающихся буквально одним атомом и химической связью в молекуле. Для примера предлагаю сравнить молекулу воды  $H_2O$  и молекулу перекиси водорода  $H_2O_2$ . Думаю, вряд ли кто-либо будет утверждать о несущественности дополнительного атома кислорода в молекуле  $H_2O_2$ , наличие которого предопределяет токсические свойства перекиси водорода для всего живого.

Таким образом, любые изменения в химической структуре молекулы прогестерона могут привести к радикальным изменениям его биологических свойств. Эффекты Утрожестана абсолютно идентичны эндогенному прогестерону, а его микронизация (специальный процесс дробления вещества на мелкие частицы) обеспечила высокую биодоступность препарата и новые способы его доставки в организм, помимо парентерального.

Интересным является тот факт, что в случае необходимости доказательств безвредности предлагаемого препарата как аргумент используется его схожая с прогестероном химическая формула, отличающаяся лишь какой-либо группой, а при необходимости доказательств преимуществ данного синтетического аналога то же самое структурное отличие представляется как преимущество, определяющее принципиально иные свойства препарата.

**Миф 2: метаболиты прогестерона вредны и являются лишними для организма беременной.** Во-первых, следует отметить, что прогестерон — это главный гормон беременности, с помощью которого тысячи лет женщины вынашивали беременность, а метаболиты прогестерона существуют в норме и выполняют очень важные функции в человеческом организме. Во-вторых, большинство синтетических прогестинов не способны к превращению в необходимые метаболиты, которые регулируют ряд процессов во время беременности и, исключив их, мы вмешиваемся в естественный процесс, что может иметь свои отдаленные последствия. Поэтому слова «метаболит» бояться не следует. То есть, в отличие от большинства синтетических прогестинов натуральный прогестерон превращается в функционально активные метаболиты:

- $20\alpha$ -гидроксипрогестерон и  $17$ -гидроксипрогестерон — продлевают фармакологические эффекты прогестерона;
- $5\beta$ -прегнандион — блокирует утеротоническое действие окситоцина;

- $5\alpha$ -прегнандион — конкурирует с тестостероном за рецепторы, ослабляя его действие;
- прегненолон и аллопрегненолон — являются агонистами рецепторов ГАМК.  $\gamma$ -аминомасляная кислота, как известно, является главным тормозным медиатором.

Пероральный прием прогестерона, приводя к образованию указанных метаболитов, обуславливает успокаивающий и нейропротекторный эффекты на организм беременной женщины, что снижает уровень тревожности (анксиолитический эффект), повышает порог восприимчивости к стрессовым ситуациям, которые могут спровоцировать выкидыш.

В связи с вышесказанным, сравнивая биологические эффекты микронизированного прогестерона с другими прогестагенами, следует отметить, что препарат Утрожестан в отличие от других прогестинов обладает теми же свойствами, что и человеческий прогестерон: осуществляет физиологический контроль уровня андрогенов, оказывает анксиолитическое (противотревожное), токолитическое и антиальдостероновое действие.

Многие синтетические аналоги прогестерона могут взаимодействовать с рецепторами прогестерона, противодействовать утеротоническому действию эстрогенов, влиять на синтез простагландинов, однако у естественного прогестерона гораздо больше механизмов токолитического действия: влияние через ЦНС, синтез оксида азота (NO), изменение возбудимости мембраны миоцитов, антагонизм с эстрогенами и окситоцином.

На сегодняшний день в мире проведено немало исследований, в которых показана эффективность прогестерона в качестве профилактики и лечения преждевременных родов с дальнейшим внесением этого показателя в инструкции некоторых стран и рекомендации Североамериканского общества акушеров-гинекологов.

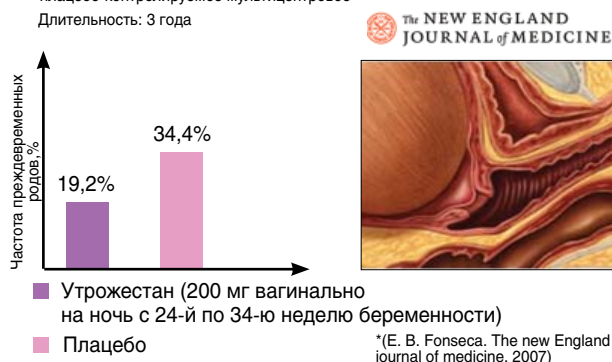
Ряд международных исследований был посвящен изучению свойств препарата Утрожестан. Было показано, что его введение женщинам с повышенным риском преждевременных родов снижает их частоту практически в 2 раза по сравнению с плацебо (рис. 1). В Украине Утрожестан — единственный прогестерон, показанный для лечения преждевременных родов до 36-й недели беременности.

**Миф 3: экзогенно введенный прогестерон является источником синтеза андрогенов.** Безосновательно полагать, что экзогенно введенный прогестерон способен повышать уровень андрогенов. Образование дегидроэпиандростерона происходит только через прегненолон и  $17$ -гидроксипрегненолон, тогда как такое образование по прогестероновому пути исключается. Это было показано в классических исследованиях биохимиков 1950-1960-х гг. Н.А. Юдаева и Ю.А. Панкова (г. Москва), Блоха и Дорфмана (США). Образование же андростендиона из эндогенного прогестерона, синтезируемого клеткой, регулируется специальными механизмами, что исключает развитие гиперандрогемии.



### Назначение Утрожестана практически в 2 раза снижает риск преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки\*

Дизайн исследования: двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое  
Длительность: 3 года



**Рис. 1. Результаты исследований по применению прогестерона у беременных женщин с короткой шейкой матки**

Этот вопрос особенно актуален при применении препаратов прогестерона у женщин с гиперандрогенными состояниями.

Экзогенный прогестерон и, соответственно, Утрожестан не только не провоцируют образование андрогенов, но и обладают антиандрогенным эффектом благодаря конкуренции с тестостероном за фермент 5 $\alpha$ -редуктазу и другим механизмам. В случае наличия у женщины синдрома поликистозных яичников или другого гиперандрогенного состояния, которое может неблагоприятно сказаться на развитии репродуктивных органов (особенно женских) эмбриона и плода, прогестерон безусловно является препаратом выбора.

**Миф 4: иммуномодулирующее действие доказано только в отношении некоторых синтетических гестагенов, а в отношении прогестерона таких доказательств нет.** Торможение иммунного ответа беременной на появление в ее организме чужеродных антигенов плода (они переданы плоду по отцовской линии) предотвращает отторжение плода и сохраняет беременность.

По непонятным причинам распространяется миф о доказанности иммуносупрессивного действия только синтетических прогестинов. В-первых, очевидным является факт естественной иммуносупрессии эндогенным прогестероном. Во-вторых, иммуносупрессивным действием обладают все стероиды, в частности эстрогены и кортикостероиды.

Впервые иммуносупрессивное действие было показано на прогестероне. Именно данный гормон индуцирует синтез собственных рецепторов в лимфоцитах, и под его действием начинается выработка прогестерониндуцированного блокирующего фактора (ПИБФ), который изменяет соотношение активности Т-хелперов двух типов, таким образом подавляя цитотоксические реакции отторжения плода.

Синтетические прогестины лишь повторяют, имитируют данное иммуномодулирующее свойство прогестерона, обнаруженное намного раньше в работе венгерского иммунолога Зекерес-Барто. Им было сказано, что «... дидрогестерон подобно прогестерону индуцирует продукцию ПИБФ лимфоцитами беременной».

*Я считаю, что нельзя ставить вопрос о каких-либо преимуществах синтетических прогестинов как иммуномодуляторов, а наиболее адекватным иммуномодулирующим действием обладает естественный прогестерон.*

**Миф 5: более высокое сродство к рецепторам обеспечивает более высокую эффективность синтетических гестагенов при угрозе невынашивания.** Трудно назвать убедительным аргумент повышенного сродства к рецепторам прогестерона, наблюдаемого у синтетических прогестинов. Например, гестоден имеет в сотни раз более высокое сродство к рецепторам прогестерона, однако противопоказан при беременности. Сродство к рецепторам прогестерона – не единственный фактор, определяющий эффективность гестагена. Имеют значение и другие факторы: доза, биодоступность, распределение в тканях, концентрация в органе-мишени, метаболизм, элиминация. Основная функция прогестерона – трансформировать эндометрий к моменту имплантации эмбриона и сохранить полученную беременность. Одним из главных критериев эффективности любого гестагена можно считать степень зрелости эндометрия и синхронность его созревания к моменту имплантации эмбриона.

Именно репродуктологи провели наибольшее количество сравнительных исследований для выбора препарата для поддержки лютеиновой фазы, так как этот этап является одним из ключевых и определяющих в репродуктивных технологиях.

Так, в одном из таких исследований (E. Cincinelli, D. De Ziegler, 2000) сравнивалась концентрация прогестерона в плазме и эндометрии при различных путях его введения. При парентеральном пути введения прогестерона отмечается более высокая концентрация прогестерона в плазме крови, а при вагинальном введении – низкая, но высокая – в эндометрии: в 6 раз больше, чем при внутримышечном введении.

Это обеспечивается непосредственно прямым поступлением прогестерона в матку, минуя первичное прохождение через печень.

По данным опроса ВРТ-клиник из различных стран, более 80% назначений для поддержки лютеиновой фазы приходилось на вагинальные формы прогестерона.

В небольшом пилотном исследовании (H.M. Fatemi et al., 2007) на протяжении двух последовательных циклов женщины с угасающей функцией яичников получали Утрожестан интравагинально или дидрогестерон перорально. Адекватная секреторная трансформация эндометрия на 21-й день



цикла (окно имплантации) при применении препарата Утрожестан отмечалась в 83% случаев, тогда как при применении дидрогестерона – в 17%. *Это может указывать на более высокую вероятность имплантации и сохранения беременности, а также на более высокую эффективность Утрожестана, несмотря на то что дидрогестерон имеет более высокое сродство молекулы к рецепторам прогестерона.*

Большинство синтетических прогестинов имеют более высокое сродство к рецепторам прогестерона, но практически все они запрещены для применения во время беременности.

Выбирая прогестаген для прегравидарной подготовки, следует отдавать предпочтение препарату, на котором выше вероятность имплантации и пролонгации беременности.

В завершение выступления хочу сделать акцент на безопасности препаратов во время беременности. Ключевой момент в выборе между натуральным и синтетическим прогестином – это безопасность применения. Если какая-то патология не обнаружена сразу после рождения, это не значит, что она не будет обнаружена в будущем. Назначая прогестины во время беременности, врач должен помнить о таком явлении, как функциональный тератогенез – проявления отдаленных функциональных нарушений у родившихся без видимых отклонений детей, и только при достижении половой зрелости проявляется ряд патологий, прежде всего в репродуктивной сфере (бесплодие, поликистоз и др.), а также различные поведенческие аномалии. Функциональная тератология – это сравнительно новая область науки, изучающая вероятность отдаленных функциональных нарушений под влиянием патогенных эндо- и экзогенных факторов, в том числе при нарушениях гормонального гомеостаза. Во многих исследованиях было показано, что целый ряд стероидных гормонов способен оказывать подобный негативный эффект, вызывая нарушение поведенческих реакций и оказывая влияние на половую дифференциацию мозга.

Наши знания о функциональном тератогенезе – это лишь верхушка айсберга, а ее огромная подводная часть пока находится под водой, и любое вмешательство в этот процесс может иметь последствия, которые сложно даже предугадать, но исправить уже будет невозможно.



**Заведующий отделением внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь** в докладе «Беременность и лекарства» остановился на вопросах безопасности применения медика-

ментов во время беременности.

– В своем докладе я хотел бы выделить три основных момента:

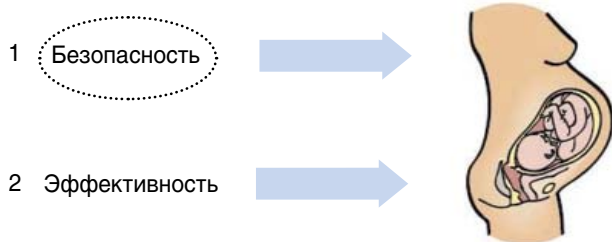
- способность лекарств вызывать уродства развития у плода;
- возможность нарушения половой дифференцировки мозга;
- явление плацентарного канцерогенеза.

Проблема фармакотерапии во время беременности очень сложна и многогранна, а самым острым всегда был и остается вопрос побочного действия препарата на плод. В терапевтическом справочнике Вашингтонского университета отмечено, что применение каких-либо медикаментов во время беременности может быть продиктовано только крайней необходимостью. Следует избегать назначения любых медикаментов в первом триместре беременности и, по возможности, во второй половине менструального цикла у женщин с сохраненной детородной функцией. Во время беременности происходят изменения фармакокинетики (всасывания, биодоступности, клиренса), фармакодинамики, гемодинамики. Следует учитывать, что плацента принимает активное участие в процессе метаболизма лекарственных средств. Необходимо помнить о возможном тератогенном, эмбрио- и фетотоксическом действии препаратов (рис. 2).

Первые 15 суток с момента зачатия – период бластогенеза. Все клетки зародыша человека обладают двумя очень важными свойствами. Во-первых, они одинаково чувствительны к воздействию любых препаратов и других повреждающих факторов, во-вторых, малочувствительны к этим факторам. В период бластогенеза лекарства действуют по закону «все или ничего»: либо зародыш после влияния тератогенных факторов сохраняется и дает жизнь здоровому человеку, либо он abortируется. Это и есть предимплантационные потери, которые даже могут не замечаться самой женщиной.

Начиная с 15-х суток после зачатия ситуация кардинально меняется. Неблагоприятные факторы воздействия с 15-го по 36-й день могут приводить к тяжелым инвалидизирующим порокам развития, сохраняя жизнеспособность зародыша. Легкие пороки развития возникают при воздействии тератогенных факторов с 36-го по 56-й день. В период с 56-го по 70-й день развиваются фетопатии. В этот фетальный период лекарство или другой агент уже не могут вызвать тяжелые пороки развития, но возможно возникновение морфофункциональных метаболических нарушений.

Современной медицинской науке известны варфаринный, гидантоиновый, триметатионовый фетальные синдромы, грей-синдром, а также фетальные синдромы, вызванные вальпроевой кислотой, тетрациклинами, андрогенами, цитостатиками, ретиноидами, пеницилламином, лития карбонатом, ингибиторами АПФ. Все эти лекарства очень агрессивны и могут вызывать целый комплекс тяжелых нарушений у новорожденных.

**Требования к препаратам во время беременности****Безопасность для матери и плода****Рис. 2. Требования к препаратам во время беременности**

В последние десятилетия также установлено, что лекарства, применяемые во время беременности, могут в постнатальной жизни ребенка и даже у взрослого человека вызывать нарушения психического развития и поведения. После того как произошло оплодотворение и образовался кариотип будущего человека 46XX или 46XY, изменить его невозможно, однако оказывается, что мозг плода мужского или женского пола примерно до 12-13 недель беременности развиваются одинаково – по так называемому нейтральному типу, который ближе к женскому фенотипу. После 13-й недели наступает половая дифференцировка мозга, которая происходит под контролем тестостерона, продуцируемого семенниками будущего мальчика.

*Что такое половая дифференцировка мозга? Безусловно, нельзя изменить кариотип, который уже образовался, однако можно изменить такие вещи, как ритм секреции гонадотропных гормонов (ациклический у мужчин, циклический у женщин), сексуальное поведение (достаточно разное у мужчин и женщин), агрессивность (выше у мужчин), продолжительность жизни, выраженность родительского поведения, стрессоустойчивость и др. Все это определяет характер, жизнь и судьбу человека и поэтому является очень важным.* Оказалось, что некоторые лекарства, применяемые антенатально в этот период (до 18 недель беременности), способны нарушать половую дифференцировку мозга. Чаще нарушается дифференцировка мужского мозга – он становится «женским»; теоретически возможна маскулинизация женского мозга, но гораздо реже. Вот лекарства, которые достоверно могут вызывать маскулинизацию женского мозга: прогестины (производные 19-норстероидов), кортикостероиды, эстрогены, антиандрогены, катехоламины и средства, влияющие на их метаболизм. Это явление названо функциональным тератогенезом, или тератологией поведенческих реакций.

В контексте этого разговора логично сказать, что *беременность – это то состояние, когда эффективность препарата уходит на второй план, а на первый выходит безопасность для плода и матери. Беременность – это случай, когда при назначении*

*препарата пользу оценивают для одного субъекта, а риск – для двоих: для матери и в первую очередь – для плода.* При выборе терапии во время беременности желательно применение лекарственных средств, максимально приближенных к молекулам, синтезированным в организме беременной, и с минимальным системным действием. К такому относится Утрожестан. Его преимуществами являются:

- адресная доставка прогестерона в орган-мишень (матку);
- стабильный гормональный фон;
- отсутствие первичного прохождения через печень, что позволяет использовать его у женщин с экстрагенитальной патологией. За период использования препарата не наблюдалось ни одного случая неблагоприятного влияния на плод.

Препарат Утрожестан можно назначать женщинам с ожирением и различными стадиями атеросклероза. Препарат не влияет на углеводный обмен (можно назначать при сахарном диабете), массу тела и аппетит. Утрожестан может считаться препаратом выбора при антифосфолипидном синдроме и других коагулопатиях у беременных, а также может назначаться при артериальной гипертензии и отеках.

В начале 70-х годов прошлого столетия человечество испытало второй шок после талидомидной катастрофы. Оказалось, что использование диэтилстильбестрола, рутинно применяемого в акушерской практике, имело отдаленные последствия у лиц обоего пола. Это явление получило название трансплацентарного канцерогенеза. У девушек, рожденных от матерей, принимавших во время беременности указанный препарат, через 16-20 лет наблюдалось развитие злокачественных опухолей влагалища и шейки матки, а также влагалищного аденоматоза. У юношей развивались тяжелые нарушения сперматогенеза, гипоплазия и индурация капсул яичек, а также кисты придатков яичек. Данное явление вскрыло совершенно неожиданный пласт негативного действия лекарств на плод, когда крайне тяжелые отдаленные последствия возникают через десятилетия после воздействия препарата.

Несовершенство наших знаний не может остановить жизнь. Безусловно, мы вынуждены прибегать к применению различных медицинских препаратов для коррекции тех или иных патологических состояний, но всегда должны помнить о скрытых, отдаленных и пока еще неизученных побочных действиях используемых лекарств.

В 1980 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) предложило разделить все лекарственные препараты на пять категорий: А, В, С, D, Х.

Категория А – безопасные лекарственные средства, могут использоваться без ограничений на любом сроке беременности. Их безопасность



установлена на основании исследований на животных и полноценных клинических контролируемых испытаний (к таким препаратам относятся, например, калия хлорид).

Категория В – условно безопасные лекарственные препараты, могут использоваться во время беременности при наличии соответствующих показаний. Экспериментальные исследования не выявили тератогенного или другого повреждающего действия на плод, однако нет достаточного количества клинических наблюдений, или осложнения, наблюдаемые у животных, не выявлены у детей, матери которых получали препарат при беременности (например, инсулин, прогестерон).

Категория С – потенциально опасные лекарственные препараты. В некоторых случаях могут использоваться у беременных при отсутствии адекватной альтернативы. У животных установлены тератогенные или иные неблагоприятные воздействия на плод. Контролируемые клинические испытания не закончены или не проводились. В клинических наблюдениях отмечено негативное действие препарата, однако польза его применения, несомненно, превышает риск (например, изониазид).

Категория D – опасные лекарственные препараты. Могут использоваться во время беременности только по жизненным показаниям. Данные препараты запрещено использовать в I триместре беременности. Пациентка должна быть обязательно информирована о возможных последствиях. Тератогенное или иные неблагоприятные воздействия этих препаратов на плод доказаны в экспериментах на животных и в клинических испытаниях. Их применение во время беременности, безусловно, связано с риском, который может оказаться меньше, чем ожидаемая польза (например, фенобарбитал, диазепам).

Категория X – вредные лекарственные препараты. Категорически противопоказаны беременным и женщинам фертильного возраста. При отсутствии адекватной замены беременность должна быть прервана. Тератогенное действие препарата с тяжелыми последствиями для плода доказано в экспериментах на животных и клинических исследованиях. Риск использования их при беременности превышает возможную пользу (например, триметадон, аминоптерин, изотретиноин). Применение этих лекарств ставит под угрозу саму цель, ради которой женщина вынашивает беременность.

Свой доклад я хочу закончить словами Артура Блюменфельда: «Встречаются больные, которым мы можем помочь, но нет таких, которым мы не можем навредить», призывая всех присутствующих к главной заповеди врача: «Не навреди».

Современные взгляды на вопросы классификации, диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия были изложены в



докладе **заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета, доктора медицинских наук, профессора Игоря Борисовича Манухина.**

– Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это чрезмерная пролиферация преимущественно железистого компонента эстрогензависимого нормального поликлонального эндометрия или фокусно измененного аномального моноклонального эндометрия.

Диагностика ГЭ проводится на основании клинических данных, данных эхографии и биопсии эндометрия. Клинически гиперплазия эндометрия проявляется дисфункциональными маточными кровотечениями, менометроррагиями, пре- и постменструальными мажущими выделениями. Обязательно проведение гистероскопии до и после раздельного диагностического выскабливания.

Рациональное питание, физические нагрузки, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, медикаментозное лечение ожирения являются основой терапии метаболических нарушений у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Среди консервативных методов лечения ГЭ применяются аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, в частности препарат Утрожестан.

Участники симпозиума имели возможность задавать вопросы выступающим докладчикам. Отвечая на вопрос, касающийся обоснованности применения глюкокортикоидов у беременных при гиперандрогении, профессор **В.И. Медведь** отметил, что современный консенсус по гиперандрогениям у беременных не предполагает использование глюкокортикоидов во время беременности, в то же время без них нельзя обойтись, если у женщины СКВ или другие гормонзависимые состояния. Данные препараты относятся к категории С, на них нет строгого запрета, но они не показаны беременным с гиперандрогенией.

Профессор **В.Е. Радзинский** также высказал мнение, что при гиперандрогении как причине бесплодия глюкокортикоиды нужны лишь на один день – на тот день, когда по протоколу запланировано зачатие. В случае наступления беременности такая женщина больше не требует терапии глюкокортикоидами.

В заключение председатель Ассоциации «Репродуктивное здоровье» республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор **Сергей Николаевич Занько** предложил для размышления аудитории простой вопрос: «Какой прогестин назначил бы каждый из присутствующих в зале врачей, если бы речь шла об их родственниках или о них лично?».

Подготовила **Наталья Карпенко**







# Современный взгляд на проблему гестоза

**П.Н. Веропотвелян**, к.мед.н., заслуженный врач Украины, заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека; **Н.П. Веропотвелян**, к.мед.н., главный врач Республиканского центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

**Е.П. Смородская**, городской клинический роддом № 1; **А.Т. Лазаренко**, городской перинатальный центр, г. Кривой Рог

**Г**естоз является наиболее сложной патологией в акушерстве. D.A. Davey отмечает, что гестоз наблюдается в 2,3-28,5% случаев, и этот показатель не имеет тенденции к снижению [1]. При высоком уровне медицинских технологий в мире ежегодно умирает около 50 тыс. женщин от причин, связанных с беременностью и родами. К сожалению, несмотря на современные успехи в профилактике, диагностике и лечении, перинатальная смертность при гестозе в 3-4 раза превышает популяционную и составляет от 18 до 30%. Перинатальная заболеваемость также не имеет устойчивой тенденции к снижению.

Преэклампсия осложняет течение от 3 до 5% всех беременностей и представляет собой основную причину материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [5]. Недооценка степени тяжести гестоза, а следовательно, неадекватное лечение и запоздалое родоразрешение являются основными причинами материнской смертности при данном осложнении беременности.

В литературе выделяются термины «чистый» и «сочетанный» или «осложненный» гестозы. Под последним подразумевается развитие этого осложнения гестации у пациенток, имеющих хроническую экстрагенитальную патологию в виде гипертонической болезни (ГБ), заболеваний почек и др. [1]. Согласно данным некоторых авторов, гестоз чаще развивается при ГБ, ожирении и реже — при патологии почек [2]. По мнению Г.М. Савельевой [3], гестоз возникает с одинаковой частотой (85%) при ожирении, ГБ и эндокринопатиях, реже (77%) — при почечной патологии и всегда (100%) — при наличии у беременных сочетания нескольких экстрагенитальных заболеваний.

Пиелонефрит является наиболее частым заболеванием среди соматической патологии, выявляется в 6-20% всех вскрытий, довольно часто как случайная находка. Гестоз у беременных с хроническим пиелонефритом — нередкое явление. По данным некоторых авторов, он диагностируется у 40-80% больных, при этом развивается чаще и имеет более тяжелую форму течения у беременных, не получавших своевременного и адекватного лечения [4].

S. Flachowsky [6] полагает, что у беременных с ГБ гестоз и заболевания почек встречаются редко. В то же время M. Panella et al. [7], а также большинство других исследователей придерживаются иного мнения о том, что гестоз развивается только у женщин с явной или скрытой артериальной гипертензией, от степени тяжести которой прямо зависят нарушение центральной и периферической гемодинамики, функциональное состояние почек, уровень гормонов, баланс электролитов, материнская и перинатальная заболеваемость и смертность.

В мировой акушерской практике, как отмечает В.М. Sibai [8], достаточно давно известны случаи развития эклампсии при относительно невысоком артериальном давлении (АД). Примерно у 20% женщин с эклампсией уровень АД составляет 140-160/90 мм рт. ст.

По мнению И.С. Сидоровой и соавт. [9], у беременных с исходной гипотонией повышение АД также может быть умеренным. Проведенными исследованиями доказано, что степень тяжести гестоза не имеет прямой зависимости и от отечного синдрома. Известны безотечные формы преэклампсии, которые являются наиболее опасными и неблагоприятными в прогностическом плане, сопровождающиеся высокой перинатальной смертностью.

Гестационный диабет развивается у тучных женщин при наличии сахарного диабета у родственников и при отягощенном акушерском анамнезе. Беременность неблагоприятно влияет на течение сахарного диабета. Прогрессируют сосудистые заболевания, в частности диабетическая ретинопатия диагностируется у 35% женщин, диабетическая нефропатия способствует присоединению гестоза, возникновению повторных обострений пиелонефрита. У таких пациенток гестоз развивается в 30-70% случаев и проявляется преимущественно артериальной гипертензией и отеками, но нередко и тяжелые формы, вплоть до эклампсии. При сочетании гестоза и диабетической нефропатии опасность для жизни матери резко возрастает, так как может развиваться уремия вследствие значительного ухудшения функции почек. Частота мертворождаемости при гестозе составляет 18-46% [10].



Проблема гестоза на фоне анемии также сохраняет свою актуальность, поскольку остается одной из основных причин материнской и перинатальной смертности. У 40% беременных с анемией диагностируют гестоз [4]. Многие авторы полагают, что он возникает вследствие нарушения адаптации организма пациентки к беременности, а анемия беременных – в связи с железодефицитом. Согласно современным представлениям, такой механизм может быть связан с изменениями в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной системе (ПОЛ-АОС). Так, при беременности, осложненной гестозом, обнаружено существенное усиление ПОЛ на фоне сдвигов в различных звеньях АОС по сравнению со здоровыми беременными [11].

Одним из основных факторов, лежащих в основе развития гестоза, является дисфункция эндотелия сосудов, характерной чертой которой принято считать нарушение микроциркуляции и присоединение внутриутробной гипоксии. Несмотря на то, что представление об эндотелиальной дисфункции объединяет значительное число различных патологических состояний, характеризующихся нарушениями сосудистой системы, общая оценка тяжести положения последней основывается на степени снижения NO-зависимой вазодилатации. При этом уровень сопряженного с ее развитием оксидативного стресса определяется дисбалансом между выделением свободных радикалов из  $O_2$  и состоянием АОС организма [12, 13].

И.С. Сидорова выделяет несколько основных патогенетических факторов, приводящих к развитию гестоза [27]. В частности, иммунная теория возникновения гестоза основывается на таких феноменах, как образование циркулирующих иммунных комплексов, активация комплемента; выявление депозитов, содержащих комплемент и иммунные комплексы в спиральных артериях, плаценте, печени, почках, коже; повышение концентрации провоспалительных цитокинов. Выявлена патогенетическая роль аутоантител и иммунных комплексов в повреждении эндотелия сосудов и развитии чрезмерного противовоспалительного ответа на беременность при гестозе (иммунного эндотелиоза).

При развитии гестоза в патологический процесс вовлекаются гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, имеющие сходное гистологическое строение [27]. В одном из исследований [28] определялся уровень нейроспецифических белков мозга плода – нейроспецифической енолазы (NSE) в плаценте и сыворотке крови у 18 беременных с гестозом. Авторы выявили, что у пациенток с гестозом обнаружено достоверное повышение содержания NSE в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести осложнения, что позволяет оценить степень тяжести гестоза.

Е.М. Вихляева [14] отмечает, что механизм развития системной сосудистой адаптации при беременности связан с функционированием предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК), происходящих из популяции циркулирующих мононуклеарных гематопоэтических клеток и обладающих способностью активно участвовать в ангиогенезе. Их количество в периферической крови уменьшается при риске развития сердечно-сосудистой патологии и эндотелиальной дисфункции. Попадая в кровоток, ПЭК дифференцируются в выстилающие просвет кровеносных сосудов эндотелиальные клетки и выделяют ростовые факторы, которые путем паракринной регуляции поддерживают эндотелий, являясь клеточным резервуаром для замещения дисфункционального или более старого эндотелия.

Фенотипические свойства ПЭК обусловлены экспрессией на поверхности стволовых гематопоэтических клеток и эндотелиальных клеточных антигенов, а их функциональная роль *in vivo* связана с потенциальной способностью дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки, вступать в контакты с антиангиогенными и ангиогенными факторами в общем кровотоке и мигрировать из однослойного эпителия в область сосудистых повреждений.

Представляют интерес исследования М.В. Покровского, Т.Г. Покровской, В.В. Гуреева и др. [52], результаты которых показали, что метилированные аналоги L-аргинина – асимметричный диметиларгинин (ADMA) и монометиларгинин (L-NMMA) – являются эндогенными ингибиторами эндотелиальной окиси азота (e-NOS). В последние годы установлено, что концентрации ADMA в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией и повышенные концентрации ADMA являются одним из предикторов преэклампсии. Проведенными ранее исследованиями доказано, что L-аргинин на ADMA-подобной модели индуцированной N-нитро-L-аргининметиловым эфиром (L-NAME) эндотелиальной дисфункции эффективно повышает активность эндотелиальной NO-синтазы и продукцию оксида азота. Эффективными на данной модели оказались активатор e-NOS – резвератрол, антиоксиданты, потенцированные поликлональные антитела к e-NOS и др. Определенное развитие получили исследования эндотелиопротективной активности на других ADMA-eNOS-ассоциированных экспериментальных моделях метаболического X-синдрома, гомоцистеин-, гипоестроген-, сепсисиндуцированной эндотелиальной дисфункции и эндотелиальной дисфункции при реактивном поствакцинальном васкулите.

По данным одного из последних систематических обзоров, к числу традиционных факторов риска развития преэклампсии относят первые роды, указание на преэклампсию в предыдущих родах, отягощенный семейный анамнез, избыточную



прибавку массы тела при данной беременности, ожирение, многоплодие, вышеупомянутые хронические состояния и заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсулиновая резистентность, гиперлипидемия) и генетическая предрасположенность.

Генетическая концепция гестозов предполагает аутосомно-рецессивный путь наследования заболевания [3]. Установлено, что среди дочерей женщин с преэклампсией частота гестоза в восемь раз выше, чем в нормальной популяции [17]. P. Magnin et al. (1971) проанализировали родословные 222 пациенток с токсикозами второй половины беременности, не имевших до ее наступления ни одного из симптомов позднего гестоза. Контролем служили родословные 222 женщин с нормально протекающей беременностью. При этом учитывались неоднократно выявляемая протеинурия, отеки, аномальное увеличение массы тела, повышение АД.

Среди отцов и матерей пробандов с гестозами беременности отмечены различные заболевания сердечно-сосудистой системы (ГБ, инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть), которые были зарегистрированы у 59 человек, тогда как в контрольной группе — только у 12. По мнению авторов, полученные данные противоречат точке зрения о том, что токсикозы являются чисто функциональными заболеваниями, целиком обусловленными беременностью, и подтверждают мнение о их наследственной предрасположенности.

В 1980 г. L. Chesley опубликовал обобщенные результаты исследования гипертензивных состояний в течение беременности, используя данные литературы и собственные сведения. Автор пришел к выводу о семейном характере эклампсии с предположительно моногенно-рецессивным типом наследования и независимости эклампсии от хронической артериальной гипертензии любой длительности. Он подчеркнул наличие частых ошибочных диагнозов эклампсии под маской латентной артериальной гипертензии, острых и хронических почечных заболеваний, ГБ [19].

D.M. Jenkins et al. (1978), C.W. Redman et al. (1978) обнаружили в популяции необычные типы распределения антигенов системы HLA у супругов. По их мнению, рецессивные гены, тесно сцепленные с локусом HLA, могут быть причиной специфической иммунной реакции материнского организма, создающей предрасположенность к возникновению тяжелых форм токсикозов. Необходимо отметить, что если взять во внимание только «семейный» физиологический фон предрасположенности, то токсикозы должны были бы встречаться в популяциях и повторяться в семьях намного чаще. Поэтому при наличии обобщающих генетических факторов наследственной предрасположенности к токсикозам должно учитываться иммунологическое взаимодействие между матерью и плодом [18].

D. Kilpatrick et al. обследовали 56 первородящих с протеинурической формой преэклампсии, которые имели сестер. При первых родах осложнение беременности более часто встречалось у сестер (11,3%), чем у матерей (2,1%) участниц исследования. Частота HLA-DR4 была значительно более высокой у сестер женщин с нормальным АД в течение беременности (18,5%). Авторы пришли к выводу о существовании ассоциации между наличием антигена HLA-DR4 и преэклампсией [20].

A. Wilton et al. исследовали ассоциацию эклампсии/преэклампсии с антигеном HLA TaqI digests в десяти родословных с множественными случаями данного осложнения беременности и установили ее отсутствие [21]. Впоследствии точка зрения о генетической этиологии гестоза была экспериментально подтверждена в 2001–2003 гг. канадскими и российскими учеными. Так, В.Е. Радзинский и соавт., обследовав 49 женщин с гестозом и их новорожденных, а также 50 женщин с физиологическим течением беременности на носительство гена гликопротеина церулоплазмина-3 (СРП3), установили высокую генетическую детерминацию изолированных и сочетанных гестозов при совпадении генотипов матери и плода (33 из 35 случаев соответственно), сопровождающихся синдромом задержки развития плода. При различных генотипах матери и плода вероятность гестоза резко снижалась, а синдром задержки развития плода возникал как следствие декомпенсированной плацентарной недостаточности [22].

Норвежские ученые с 1967 г. проводили широкомасштабное исследование с целью проверки гипотезы о том, что склонность к развитию преэклампсии передается по наследству как по женской, так и по мужской линии (через плод, беременность которым осложняется преэклампсией) [24]. В период времени до 2003 г. у 238 617 женщин, рожденных в Норвегии после 1967 г., родилось 438 597 детей (исключая множественные беременности), а у 158 340 женщин, рожденных в тот же промежуток времени, родилось 286 945 детей. Женщины, рожденные от беременности, осложненной преэклампсией, имели в два раза повышенный риск развития преэклампсии. Наследственная связь влияла и на тяжесть преэклампсии. В семьях женщин и мужчин, рожденных от беременных с осложненной преэклампсией, гораздо чаще наблюдалось это осложнение гестации тяжелой степени (отношение шансов [ОШ] 3,0 для дочерей (95% доверительный интервал [ДИ]: 2,4–3,7) и 1,9 для сыновей (95% ДИ: 1,4–2,5)). Сестры, рожденные от женщин с преэклампсией, также имели повышенную вероятность развития этого осложнения. По сравнению с беременными без семейного анамнеза преэклампсии ОШ у них составило 2,0 (95% ДИ: 1,7–2,3). Авторы показали выраженную связь риска развития преэклампсии с семейным анамнезом как со стороны матери, так и со стороны отца.



Е.В. Maqnussek et al. обследовали 66 140 из 94 194 (70,2%) женщин в возрасте старше 20 лет, включенных в период с 1995 по 1997 г. в исследование по оценке состояния здоровья и прогностической значимости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в отношении развития преэклампсии. Почти двукратное повышение риска развития данного осложнения имело место в случае положительного семейного анамнеза (у родственников первой линии) по ишемической болезни сердца [23].

Если взять во внимание теорию о генетической детерминированности заболевания, то А. Kang et al. [50] показали, что преэклампсия чаще развивается у женщин с лейденской мутацией гена V фактора свертывания крови. При преэклампсии часто наблюдаются нарушения в своевременной активации генов белков, участвующих в развитии беременности, а также изменения в темпах их синтеза. С.Р. Chen et al. [51] установлено, что при данной патологии значительно снижена экспрессия гена синтицина-2, который наравне с синтицином-1 активно участвует в стимуляции миграции клеток цитотрофобласта при развитии плаценты.

Нами были отобраны 57 женщин в возрасте от 19 до 29 лет, обратившихся в Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики. Результаты собственных медико-генетических исследований свидетельствовали о выраженной связи риска развития гестоза с семейным анамнезом, при этом в 90% случаев преимущественно по материнской линии [47].

Развитие гестоза Т. Reimer связывает также с генотипом плода, так как геномный импринтинг контролирует экспрессию генов, заимствованных и от матери, и от отца. У женщин с гестозом нарушение экспрессии генов (отклонения в 3 раза) в ткани плаценты, полученной при кесаревом сечении на сроке беременности 32 нед и больше, было отмечено со стороны 59 генов (44 с повышенной и 15 со сниженной экспрессией). Это относилось к таким подгруппам, как молекулы адгезии, связанные с ожирением, факторы транскрипции (сигнальные молекулы), иммунные факторы, нейромедиаторы, онкогенные факторы, ингибиторы протеаз и т.д. Среди них при гестозе по сравнению с данными при нормотензивной беременности оказалась повышенной более чем в 40 раз экспрессия нескольких генов, отвечающих за развитие ожирения в организме (уровня лептина). С функцией лептина связана регуляция иммунных ответов и продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Оказалась чрезмерно повышенной также и экспрессия компонентов клеточной адгезии (интегрин аL) [15, 16].

В. Vasarhelyi et al. [42] удалось выделить три потенциально значимых гена плаценты, которые могут играть существенную роль в развитии гестоза, – протеин E47; регуляторный белок, протеолиз

которого контролирует экспрессию важнейших генов липогенеза (sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1); транскрипционный ядерный фактор каппа-бета-1 (nuclear factor kappa beta p50, NFKB1). Спектр их биологических эффектов включает воздействие на развитие плаценты, контроль внутриклеточного накопления липидов, внутриклеточных иммунных ответов, клеточного цикла, воспалительных реакций, уровня инсулиноподобного фактора роста и др.

В литературе имеется публикация о том, что для нормального развития трофобласта и экстраэмбриональных оболочек более важно наследование отцовских, нежели материнских генов. Так, М. Esplin et al. [25] для определения вклада отцовского компонента в предрасположенность к развитию гестоза провели исследование с участием 298 мужчин и 237 женщин, родившихся в 1947-1957 гг. в г. Юта (США), матери которых перенесли во время беременности преэклампсию. Авторы выбрали для участников по два идентичных контрольных субъекта из числа родившихся при неосложненной беременности. Частота развития гестоза в браках потомков этих лиц в основной (среди 947 мальчиков от 298 мужчин и 830 девочек – дочерей 237 пациенток с гестозом) и контрольной (1973 мужчины и 1658 женщин) группах, родившихся в 1970-1992 гг., составила 2,7% (26 из 947) и 1,3% (26 из 1973) соответственно в группе мужчин и 4,7% (39 из 830) и 1,9% (32 из 1658) соответственно среди женщин. В результате статистического анализа исследователи пришли к заключению, что формирование фетального фенотипа и высокий риск индуцирования осложненной преэклампсии беременности связаны с воздействием и материнского, и отцовского факторов.

Однако С. Oudejans et al. [26] установили, что при использовании близнецового метода в I триместре у беременных с эклампсией в плаценте происходит импринтинг генов с материнской, а не с отцовской экспрессией. При обследовании родителей и сестер-близнецов в 25 семьях датской популяции со множественными случаями возникновения преэклампсии различной степени тяжести у обеих сестер-близнецов (n = 50) и матери (n = 21) авторы выявили локус по хромосоме 10q22.1 с многофакторной непараметрической связью с одним из маркеров этого осложнения беременности. При анализе гаплотипа получено свидетельство наследования материнских аллелей. Следовательно, на ранних стадиях развития плаценты активированные вариации материнских аллелей становятся фенотипическими доминантами и индуцируют развитие преэклампсии.

Ряд авторов отводит определенную роль дисфункции эндотелия как одному из патогенетических факторов расстройств микроциркуляции при гестозе. Было проведено групповое обследование беременных с легким (n = 22), среднетяжелым



( $n = 32$ ) и тяжелым ( $n = 22$ ) течением гестоза, при котором выявили развитие у них фазных сдвигов коагуляционного потенциала крови, прогрессирующие расстройства реологических свойств крови, формирующихся на фоне выраженных патоморфологических изменений сосудов микроциркуляторного русла плаценты и ряда внутренних органов (при развитии летального исхода при эклампсии), а также нарушения регуляции базального сосудистого тонуса на фоне снижения продукции и экскреции оксида азота, что, безусловно, является одним из важнейших факторов гипертензионного синдрома при указанной патологии [32].

В литературных источниках имеются сообщения о морфологических особенностях маточно-плацентарного кровотока при гестозе. Так, в одном из исследований [31] оценивали состояние эндотелия и маточно-плацентарного кровотока у пациенток с гестозом. С этой целью было обследовано 60 беременных с таким осложнением беременности. Контрольную группу составили 20 женщин без гестоза. Установлено, что при легком и среднетяжелом течении гестоза изменения в эндотелиоцитах капилляров плаценты на ультраструктурном уровне носят характер срочной адаптации. Длительная адаптация в виде полнокровия наблюдается при гестозе любой степени тяжести.

Другими учеными проведено обследование 50 беременных с гестозом легкой степени и 220 — с физиологическим течением беременности на сроке 11-12 нед. В результате было установлено, что при осложненном гестозе беременности, с одной стороны, наблюдается увеличение продукции сосудистого эндотелиального фактора роста, способствующего чрезмерному синтезу эндотелина-1 (оказывает наиболее сильное вазоконстрикторное действие), а с другой — снижение генерации мощного вазодилататора оксида азота. В основе обнаруженных патологических изменений может лежать нарушение рецепции эндотелина-1, результатом чего является генерализованная вазоконстрикция [29].

В последнее время внимание исследователей К.Н. Lim et al. приковано к ранним стадиям развития плодного яйца — строению цитотрофобласта (ЦТБ), его дифференцировке, транскрипции и экспрессии белковых субстанций, обладающих ангиогенными и антиангиогенными свойствами. Эти специфические антигены играют существенную роль в инвазии в матку его элементов и формировании иммунного взаимодействия между тканями материнского организма и HLA-антигенами плодного яйца [33].

Дифференцировка трофобласта является интегральным компонентом имплантации и инвазии ЦТБ (его внутреннего слоя) в матку. Через 2-3 дня после оплодотворения плодное яйцо попадает в полость матки, а через неделю начинается его взаимодействие с материнскими клетками.

К. Red-Horse et al. отмечают, что при нормальном течении беременности специфические антигены, продуцируемые ЦТБ, способствуют проникновению его в соответствующие сегменты миометрия и обеспечивают экстенсивное моделирование спиральных артерий, а их реканализация устанавливается к 9-12-й неделе беременности, когда увеличивается оксигенация плаценты и начинается ее рост и дифференцировка [34].

Некоторые авторы продолжают исследовать ЦТБ-инвазию трофобласта и его роль в патогенезе гестоза. Основы фетоплацентарной недостаточности и гестоза закладываются еще в I-II триместре беременности. В качестве пускового механизма данных осложнений можно рассматривать нарушение взаимодействия инвазивного ЦТБ с миометрием, приводящее к неполноценной физиологической трансформации стенок спиральных артерий, расстройству кровоснабжения плаценты, что проявляется в виде чередования участков ее ишемии и реперфузии, а также к генерализации и чрезмерной выраженности оксидативного стресса, вызванного воспалительным ответом [30]. Как указывает Е.М. Вихляева, результаты исследований, проведенных в ряде лабораторий мира, позволяют связывать нарушения сосудистой инвазии ЦТБ на ранних стадиях материнско-плодного взаимодействия с нарушениями ангиогенеза, снижением локального кровотока, патологией гемостаза и усилением оксидативного стресса плаценты [14].

Развитие клинических проявлений преэклампсии сопряжено по времени с возникновением системной воспалительной реакции, которая, хотя и в меньшей степени, но имеет место при нормальном течении беременности. Однако Y. Zhou et al. считают, что при преэклампсии это обусловлено нарушением способности трофобласта приобретать фенотип сосудистой адгезии в результате неполноценной экспрессии молекул интегрина, кадгерина, иммуноглобулина и др. [35].

Sh. Maynard et al. сообщают, что плацентарные факторы, лежащие в основе развивающихся в дальнейшем клинических проявлений преэклампсии, обусловлены генерализованным системным воспалением, основным компонентом которого является эндотелиальная дисфункция [36]. По мнению S. Rana et al., трактовка происходящих при оксидативном стрессе процессов позволяет объединить представления о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе трех основных осложнений гестации, связанных с нарушениями в плаценте, — преэклампсии, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода [39].

На ранних сроках беременности физиологическая гипоксия защищает плод от повреждающих и тератогенных воздействий  $O_2$  и свободных радикалов. При невынашивании соответствующие нарушения возникают в начале беременности,



тогда как при потенциальном развитии преэклампсии инвазия ЦТБ и плацентация обеспечивают ранние стадии развития плодного яйца, но недостаточны для полной сосудистой адаптации, необходимой для обеспечения потребностей растущего плода [14]. F. Mezziani et al. указывают, что все вышеизложенное дает основание считать, что плацентарный оксидативный стресс является ключевым элементом в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. Этому способствуют активация апоптоза, поступление в материнский кровоток противовоспалительных цитокинов, апоптотических частиц (некротических элементов, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина- $1\beta$  и др.) [40].

Особый интерес вызывают публикации и признание медицинской общественностью в США и в странах Европы результатов исследований, в ходе которых появилась возможность достоверно прогнозировать преэклампсию за 5 нед до развития ее клинических проявлений. Так, в 1992-1995 гг. R. Levine et al. [37] провели в пяти медицинских центрах США двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с участием 120 здоровых женщин с первой беременностью на сроках 13-21 нед. Пациентки были обследованы в отношении определения содержания ангиогенных факторов – общего уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), концентрации свободного плацентарного фактора роста (ПФР) и свободного сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР).

Как известно, sFlt-1 является эндогенным антиангиогенным белком, который вырабатывается в плаценте и нейтрализует проангиогенные белки СЭФР и ПФР. Повышение содержания сывороточных sFlt-1 (с одновременным снижением уровня свободных фракций ПФР и СЭФР) обнаружено при преэклампсии и предшествует ее развитию. Эти изменения начинаются за 5 нед до манифестации симптомов заболевания, содержание sFlt-1 составляет 4382 пкг/мл, в то время как в аналогичные сроки при нормальной беременности – 1643 пкг/мл ( $p < 0,001$ ). Обратные тенденции имеют место по уровню сывороточной концентрации ПФР, которая у пациенток с последующим развитием преэклампсии снижается по сравнению с контролем уже с 13-16-й недели беременности, составляя в среднем 90 и 142 пкг/мл соответственно ( $p < 0,01$ ).

По мнению A. Wikström et al., эти изменения более значительны при раннем возникновении преэклампсии и рождении ребенка с синдромом задержки внутриутробного развития [38]. K. Spencer et al. сообщают, что крайне важным элементом в прогнозировании исходов беременности при преэклампсии являются показатели кровотока при доплерометрии маточных артерий, особенно при одновременной оценке ангиогенного профиля. При диагностировании на 22-26-й неделе бере-

менности признаков двусторонних нарушений кровотока в маточной артерии (по наличию диастолической выемки на доплерограмме) и одновременного снижения концентрации ПФР до уровня ниже 280 пкг/мл на основании результатов 3348 проспективных исследований с высокой точностью была показана возможность прогнозирования умеренной и тяжелой формы преэклампсии [41].

В литературе имеются сообщения о повышении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (даже со смертельными исходами) в более отдаленном будущем у женщин, перенесших преэклампсию, особенно при первых родах. В публикациях ряда стран (Норвегии, Ирландии, Шотландии, Израиля) суммарно на примере анализа исходов 800 тыс. беременностей было показано двукратное повышение риска смерти у перенесших преэклампсию пациенток, особенно при преждевременных родах [43].

Норвежские исследователи представили данные национального регистра, включавшие сведения о 636 372 родах за 1967-1992 гг., с помощью которых удалось получить представление о риске смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в результате преэклампсии. Так, за 25 лет от этого осложнения беременности погибли 4350 женщин, среди них пропорция между перенесшими преэклампсию при срочных родах составила 6,6/1000, при преждевременных – 15,5/1000 [44].

Следует подчеркнуть, что объем профилактических мероприятий зависит от степени риска развития гестоза. В обследовании необходимо предусмотреть изучение показателей системы гемостаза, поскольку доказана высокая прямая корреляционная связь между их значениями и маркерами эндотелиальной дисфункции. Е.В. Мозговая и соавт. [45] считают, что выявление многих маркеров эндотелиальной дисфункции является трудоемким и дорогостоящим, однако проведение некоторых исследований, в частности определение количества десквамированных эндотелиоцитов и фактора Виллебранда, вполне доступно большинству стационаров.

Итак, согласно результатам нашего обзора, **профилактику гестоза следует проводить пациенткам с наличием:**

- гестоза тяжелой степени в анамнезе;
- соматической патологии с эндотелиальной дисфункцией;
- наследственности в генезе гестоза;
- двух и более генов предрасположенности к гестозам;
- патологических изменений при клинико-лабораторном исследовании;
- клиники прегестоза.

Дополнительные факторы риска могут быть выявлены при исследовании генов предрасположенности к гестозу, а именно к иммунной дезадаптации, нарушению цитокинового профиля, наследственной тромбофилии, эндотелиальной дисфункции [45].



**Профилактика гестоза** должна начинаться в первую очередь с коррекции имеющихся у пациентки вредных привычек и соматических заболеваний. Исходя из сегодняшних знаний о патогенезе гестоза, полный комплекс профилактических мер по предупреждению эндотелиальной дисфункции включает следующее:

- профилактику/коррекцию микронутриентного дефицита;
- профилактику/коррекцию гипергомоцистеинемии;
- коррекцию простаглицлин-тромбоксанового соотношения;
- гормональную поддержку процесса плацентации;
- формирование нормального антиоксидантного резерва организма;
- иммуномодулирующую терапию;
- антиагрегантную терапию;
- антикоагулянтную терапию [45, 46].

Профилактика должна начинаться с прегравидарной подготовки и продолжаться в виде курсов указанных медикаментозных воздействий на все звенья патогенеза гестоза в течение всей беременности. Однако во избежание полипрагмазии следует применять препараты, способные осуществлять эндотелиопротекторное действие сразу по нескольким направлениям. К таким лекарственным средствам, безусловно, относятся препараты магния.

Магний – необходимый элемент для нашего организма со средним содержанием 17 ммоль/кг. Приблизительно 99% общего количества этого макроэлемента находится в клетках. Абсорбция магния происходит избирательно, на уровне слизистой оболочки тонкой кишки и составляет 40-50% от поступившего магния в организм.

Наиболее эффективным препаратом для коррекции дефицита магния как необходимого компонента профилактики гестоза является Магне В<sub>6</sub>. В 1 таблетке Магне В<sub>6</sub> содержится 470 мг лактата магния (48 мг Mg<sup>2+</sup>) и 5 мг витамина В<sub>6</sub> – пиридоксина хлорида. Магне В<sub>6</sub> содержит терапевтические дозы магния в составе наиболее легко усваиваемых солей лактата. В сочетании с витамином В<sub>6</sub> он лучше усваивается в кишечном тракте, проникает и удерживается внутри клетки. При этом магний способствует активации витамина В<sub>6</sub> в печени. Таким образом, недостаток магния может быть причиной дефицита пиридоксина.

Существуют различные схемы профилактики гестоза: а) прием Магне В<sub>6</sub> по 1 табл. 3 раза в день или по 2 табл. 2 раза в день в течение 2 нед на два-три курса терапии во время беременности; б) с ранних сроков гестации Магне В<sub>6</sub> принимают по 1 табл. в день в свободном режиме в течение всей беременности.

Сложность патогенеза гестоза во время беременности определяется его многокомпонентностью: генерализованной вазоконстрикцией,

гиповолемией, нарушением реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода. Последние сопровождаются снижением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, уменьшением перфузии жизненно важных органов (почек, печени, головного мозга), вследствие чего их коррекция не может проводиться каким-либо одним универсальным препаратом. Кроме того, основываясь на данных практического акушерства, необходимо заметить, что не существует данных о каком-либо универсальном фармпрепарате. Поэтому вышеуказанные обстоятельства требуют назначения эффективной, целенаправленной комплексной дифференцированной терапии с учетом особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов у пациенток с гестозом.

К основным принципам лечения гестоза относятся: создание лечебно-охранительного режима, восстановление функции жизненно важных органов, быстрое и бережное родоразрешение. При гестозе легкой степени можно проводить лечение амбулаторно в условиях женской консультации. Терапия беременных с преэклампсией средней степени тяжести, тяжелой преэклампсией и эклампсией проводится в условиях акушерского стационара.

#### **Возможности профилактики преэклампсии**

Все женщины с факторами риска или АД > 140/90 мм рт. ст. требуют особого внимания во время беременности. Прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг/сут снижает риск развития преэклампсии на 15%, частоту преждевременных родов – на 8%, смерти новорожденных – на 14%.

**Тактика ведения пациенток при высоком риске преэклампсии включает:**

- прием ацетилсалициловой кислоты по 75-100 мг с 16-й недели беременности;
- при недостаточном поступлении кальция (менее 600 мг/сут) рекомендован его прием в дозе 1 г/сут;
- отказ от алкоголя и курения, прием поливитаминов с фолиевой кислотой;
- прием препаратов магния не влияет на развитие преэклампсии, но может быть полезен для других целей;
- не рекомендованы ограничение потребления соли и калорий, уменьшение веса у тучных женщин, использование мочегонных средств, профилактическая гипотензивная терапия, витамины С и Е;
- недостаточно данных относительно приема гепарина, селена, цинка, пиридоксина, железа, поливитаминов, пищевых добавок.

**Тактика ведения пациенток при низком риске преэклампсии такова:**

- при недостаточном поступлении кальция (менее 600 мг/сут) рекомендован его прием по 1 г/сут;



- отказ от алкоголя и курения, прием поливитаминов с фолиевой кислотой;
- показаны физические упражнения;
- не влияет на развитие преэклампсии, но может быть полезен для других целей прием препаратов магния и цинка;
- не рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты, ограничение потребления соли и калорий у тучных женщин, использование мочегонных средств, витаминов С и Е [48].

Основа комплексной терапии преэклампсии регламентирована Приказом МЗ Украины от 31.12.2004 г. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». В случае развития у пациентки преэклампсии легкой степени до 37 нед беременности возможно наблюдение ее в условиях стационара дневного пребывания. Преэклампсия среднетяжелой и тяжелой степени требует лечения в стационаре лечебно-профилактических учреждений II-III уровня.

А.В. Пырегов, А.В. Куликов [49] рекомендуют следующий подход к лечению тяжелых гестозов и преэклампсии. Беременность пролонгируют до тех пор, пока сохраняется адекватное состояние внутриматочной среды, необходимое для поддержания роста и развития плода без опасности для здоровья матери. Лечение лучше проводить в специализированном отделении интенсивной терапии с привлечением одновременно акушера-гинеколога и анестезиолога-реаниматолога.

Лечение тяжелого гестоза включает профилактику судорожного синдрома, антигипертензивную и инфузионно-трансфузионную терапию.

#### **Профилактика судорожного синдрома**

У беременных с тяжелым гестозом и преэклампсией для профилактики эклампсических судорог применяют магния сульфат. Первоначальную дозу 4 г вводят в течение 10-15 мин, а затем проводят поддерживающую инфузию со скоростью 1-2 г/ч. После этого в крови достигается и в течение 4 ч поддерживается терапевтическая концентрация магния сульфата, равная 4-6 ммоль/л. На фоне введения этого лекарственного средства необходимо контролировать коленный рефлекс и диурез. Исчезновение коленного рефлекса — признак гипермагниемии. В этом случае инфузию магния сульфата следует прекратить до появления коленного рефлекса. Ионы магния циркулируют в крови в свободном и связанном с белками плазмы виде, экскретируются почками. Период полувыведения у здоровых людей составляет около 4 ч. Нарушение функции почек (диурез менее 35 мл/ч) может вызвать гипермагниемия, в связи с чем дозу магния сульфата рекомендуется снизить.

В терапевтической концентрации магния сульфат угнетает ЦНС и нейромышечную передачу путем влияния на рецепторы глутаминовой кислоты. В высоких дозах он может вызывать нарушения проводимости сердца и брадикардию.

Наиболее опасный, жизнеугрожающий эффект магния сульфата — угнетение дыхания вследствие замедления нейромышечной передачи. При его передозировке внутривенно вводят 1 г глюконата кальция или 300 мг кальция хлорида.

Противосудорожную терапию проводят в течение 24 ч после родов.

#### **Антигипертензивная терапия**

Антигипертензивное лечение рекомендуют при уровне АД выше 140/90 мм рт. ст. Диастолическое АД не следует снижать резко, поскольку это может вызвать уменьшение кровоснабжения плаценты. Для выбора препаратов и контроля адекватности терапии целесообразно определение параметров центральной гемодинамики (проведение эхокардиографии, реовазографии), суточный мониторинг АД. Диуретики показаны только для лечения отека легких.

Препаратами первого ряда можно считать метилдопу, нифедипин, клонидин, анаприлин. Особого внимания заслуживает сообщение И.М. Меллиной [53] о применении амлодипина (нормодипина) в качестве препарата выбора для проведения длительной антигипертензивной терапии у беременных с ГБ. Амлодипин — это антагонист кальция дигидропиридинового ряда III поколения. Гемодинамический эффект этого препарата обусловлен периферической вазодилатацией с увеличением сердечного выброса и наблюдающимся улучшением кровоснабжения органов и тканей, с положительным влиянием на состояние свертывающей системы крови и микроциркуляции, нефропротекторным действием, позитивным влиянием на эндотелиальную функцию, с нормализацией нарушенного липидного обмена, улучшающим или не влияющим на толерантность к глюкозе.

От дигидропиридинов I и II поколения (нифедипина и нифедипина ретардного) амлодипин выгодно отличается высокой эффективностью, очень низкой частотой возникновения побочных действий, широким диапазоном дозирования, длительностью действия (более 24 ч). Согласно инструкции по применению, он не противопоказан беременным. Препарат назначают беременным с ГБ 2-й и 3-й степени в дозе 5,0-10,0 мг/сут в один или два приема в виде монотерапии или в комбинации с невысокими дозами допегита, клофелина или метопролола.

Применение нитроглицерина и нитропруссиды натрия не рекомендуется, поскольку они вызывают серьезные осложнения. Использование атенолола связано с внутриутробной задержкой роста плода. Результаты нескольких рандомизированных исследований показывают, что антигипертензивная терапия у женщин с гестозом или преэклампсией не улучшает перинатальные исходы.

#### **Инфузионно-трансфузионная терапия**

Вследствие вазоспазма у больных с преэклампсией уменьшен сосудистый объем, и они





чувствительны к нагрузке жидкостью. Поэтому рекомендуется воздерживаться от введения больших объемов жидкости, так как возможна гипергидратация и отек легких. В то же время полностью отказываться от введения инфузионных растворов не следует.

Умеренная дегидратация лучше, чем гипергидратация. Объем инфузионно-трансфузионной терапии составляет примерно 1-1,2 л/сут. Предпочтение отдают кристаллоидам. Темп инфузии – не более 40-45 мл/ч (максимальный – 80 мл/ч) или 1 мл/кг/ч. В первые 2-3 дня диурез должен быть положительным (отрицательный баланс жидкости). Оптимальный уровень центрального венозного давления (ЦВД) составляет 3-4 см вод. ст. Диуретики применяют только при отеке легких. Трансфузия альбумина возможна лишь при гипоальбуминемии (менее 25 г/л), лучше после родоразрешения.

Инфузионная нагрузка необходима при эпидуральной анестезии, парентеральной антигипертензивной терапии, внутривенном введении магния сульфата, при олигурии или признаках центральной дегидратации (при низком ЦВД).

#### **Анестезиологическое пособие**

Во время кесарева сечения эпидуральная анестезия более предпочтительна по сравнению с общей (исключением является эклампсия). Последние исследования показали, что спинальная и комбинированная спинально-эпидуральная анестезия так же безопасна, как и эпидуральная. Преимущества регионарной анестезии – контроль АД, повышение почечного и маточно-плацентарного кровотока, профилактика судорожного синдрома. Опасность общей анестезии заключается в гемодинамической нестабильности во время индукции, интубации и экстубации трахеи. Артериальная гипертензия и тахикардия могут быть причиной повышения внутричерепного давления. Риск проведения регионарной анестезии обычно связывают с развитием эпи- и субдуральной гематомы.

Во время родов через естественные родовые пути проводят эпидуральную анестезию. Несмотря на тромбоцитопению, в акушерстве крайне редко встречаются образование эпидуральных и субдуральных гематом. Тем не менее обычно определяют степень запрета проведения регионарной анестезии (количество тромбоцитов  $70-80 \times 10^3/\text{мм}^3$ ).

Результаты расширенных исследований, посвященных изучению сопутствующих начальных стадиям преэклампсии системных нарушений и выявлению связей между манифестацией ее клинических проявлений и эндотелиальной дисфункцией, дают возможность идентификации групп риска данного осложнения беременности.

Комплексный подход к выбору патогенетической терапии преэклампсии позволяет скорректировать нарушения в системе мать-плацента-плод, что, безусловно, будет способствовать лучшему течению беременности и исходу родов.

#### **Литература**

1. Davey D.A. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Whitefield C.R. ed. Dewhurst's Text-book of Obstetrics and Gynecology for Postgraduates. – Oxford, 1995. – P. 175-215.
2. Айламязан Э.К. Акушерство: учебник для медицинских вузов / Айламязан Э.К. – [2-е изд.]. – СПб., 1998.
3. Савельева Г.М., Шалина Р.М., Джавилегова Г.Д. и др. // Акушерство и гинекология. – 1992. – № 3-7. – С. 14-17.
4. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / Шехтман М.М. – М., 2005. – С. 459-514.
5. Maqnuisek E.B. Pregnancy cardiovascular risk as predictors of preeclampsia: population based cohort study / Maqnuisek E.B. et al. // BMJ. – 2007. – № 335. – P. 978-986.
6. Flachowsky S. Zbl. // Gynecol. – 1994. – Bd 116, № 2. – P. 88-92.
7. Panella M., Rocchi M., Landolina C. et al. // Clin Exp Obstet Gynecol. – 1997. – V 24, № 2. – P. 82-85.
8. Sibai B.M. // Obstet and Gynecol. – 2005; 105: 2: 402-410.
9. Сидорова И.С. Оценка степени тяжести гестоза (по данным литературы) / Сидорова И.С., Билявская О.С. // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – P. 40-43.
10. Потемкин В.В. Эндокринология / Потемкин В.В. – М.: Медицина, 1986. – С. 430.
11. Бурляев В.А., Мурашко Л.Е., Коноводова Е.Н. Антиоксидантные витамины у беременных с железодефицитной анемией и гестозом на фоне лечения.
12. Esper R., Nordaby R., Vilarino J. et al. Cardiovasc. Diabetol 2006; 5: 4-22.
13. Lampinen K., Ronnback M., Koaja R., Groop P. J Hypertens 2006; 24: 4: 751-756.
14. Вихляева Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии / Вихляева Е.М. // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 3-6.
15. Anim-Nyame N., Hills F., Sooranna S., Johnson M. // Hum Reprud 2000. – Vol., № 6. – P. 2033-2036.
16. Reimer T., Koczan D., Gerber B. et al. // Mol. Hum. Reprod. – 2002; 8: 2:674-680.
17. Saftlas A.F., Olson D.K., Franks A.L. et al. // Am J Obstet Gynec. – 1998. – Vol. 163. – P. 460-465.
18. Голованов Г.Д. Наследственность человека и внутриутробная гибель плода / Голованов Г.Д. – М.: Медицина, 1983. – С. 94-100.
19. Chesley L.C. Kindney int., 1980; 18: 2: 315-318.



20. Kilpatrick D.C., Listow W.A., Cibson F., Livingstone // *J. Lancet*. – 1989; 2: 8671: 1063-1065.
21. Wilton A.N., Cooper D.W., Brennecke S.P. et al. // *Lancet*. – 1990; 336: 8716: 653-657.
22. Радзинский В.Е. Корреляция различных форм гестоза с генотипом по гену СРІІІ, -Успи интегрин / Радзинский В.Е., Иткес А.В., Галина Т.В. и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2001. – № 6. – С. 53-56.
23. Magnussek E.B. Prepregnancy cardiovascular risk as predictors of preeclampsia: population based cohort study / Magnussek E.B. et al. // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335. – P. 978-986.
24. Skiaerven R. et al. Recurrence of preeclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort / Skiaerven R. et al. // *B.M.J.* – 2005. – Vol. 331. – 877.
25. Esplin M., Fausett M., Frasser A. et al. // *N Engl J Med*. – 2001; 344: 12: 867-872.
26. Oudejans C., Mulders J., Lachmeijer A. et al. // *Mol Hum Reprod*. – 2004; 10: 8: 589-598.
27. Сидорова И.С. Гестоз [монография] / Сидорова И.С. – М. Медицина, 2003.
28. Сидорова И.С. Изменение уровней нейроспецифических белков в сыворотке крови и плаценте у беременных с гестозом / Сидорова И.С., Макаров И.О., Гасанова С.Р. // *Российский вестник акушера и гинеколога*. – 2009. – № 6. – С. 4-5.
29. Авруцкая В.В., Орлов В.И., Пономарева А.Ю., Крукиер И.И., Вишина А.В. Изменения в эндотелиальной системе сосудов беременных при гестозе.
30. Поздняков И.М. Инвазия трофобласта и ее роль в патогенезе гестоза / Поздняков И.М., Юкляева Н.В., Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – № 6. – С. 3-9.
31. Павлова Т.В. Морфологические особенности маточно-плацентарного кровотока при гестозе / Павлова Т.В., Семькин А.Н., Петрухин В.А., Селиванова А.В. // *Российский вестник акушера и гинеколога*. – 2009. – Т. 9, № 5. – С. 15-19.
32. Солов И.А. Дисфункция эндотелия как один из патогенетических факторов расстройств микроциркуляции при гестозе / Солов И.А., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П. // *Российский вестник акушера и гинеколога*. – 2006. – Т. 6, № 6. – С. 4-9.
33. Lim K.H., Zhou Y., Janatour M. et al. // *Am J Pathol*. – 1997; 151: 6: 1809-1825.
34. Red-Horse K., Zhou Y., Genbacev O. et al. // *J Clin Invest*. – 2004; 114: 1809-1825.
35. Zhou Y., Fisher S., Janatpour M. et al. // *J Clin Invest*. – 1997; 99: 2143-2151.
36. Maynard Sh., Min J.-Y., Merchan J. et al. // *J Clin Invest*. – 2003; 111: 649-658.
37. Levine R., Moynard Sh., Qian C. et al. // *N Engl J Med*. – 2004; 350: 7: 672-683.
38. Wikstrom A., Larsson A., Eriksson U. et al. // *Obstet and Gynecol*. – 2007; 109: 6: 1368-1374.
39. Rana S., Karumanchi S., Levine R. et al. // *Hypertension*. – 2007; 50: 1: 35-36.
40. Meziani F., Tesse A., David E. et al. // *Am J Pathol*. – 2006; 169: 4: 1473-1483.
41. Spencer K., Yu C., Savvidou M. et al. // *Ultrasound Obstet Gynec*. – 2006; 27: 6: 658-666.
42. Vasarhelyi B., Cseh A., Kocsis I. et al. // *Mol Hum Reprod*. – 2006; 12: 1: 31-34.
43. Mangos G. // *J Hypertens*. – 2006. – № 24. – P. 638-641.
44. Irgens H., Reisaeter L., Irgens L. et al. // *Br Med J*. – 2006. – № 323. – P. 1213-1217.
45. Мозговая Е.В. Эффективность использования препаратов магния с целью профилактики гестоза / Мозговая Е.В., Кошелева Н.Г. // *Российский вестник акушера и гинеколога*. – 2007. – Т. 7, № 5. – С. 73-75.
46. Salvig J.D., Olsen S.F., Secher N.J. Effects of fish oil supplementation in late pregnancy on blood pressure: a randomized controlled trial. // *Br J Obstet Gynec*. – 1996. – № 103. – P. 529-533.
47. П.Н. Веропотвелян Генетические аспекты гестозов / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Н.С. Ельчанинова и др. // *ПАГ*. – 2008. – № 2 (426). – С. 62-65.
48. Куликов А.В. Интенсивная терапия эклампсии доказательной медицины / Куликов А.В. / *Европейская школа анестезиологов Украины*, Киев 5-6 мая 2010 г.
49. Пырегов А.В., Куликов А.В. Интенсивная терапия тяжелого гестоза и эклампсии / под ред. Гельфанд Б.Р. и Салтанова А.И. // *Интенсивная терапия: национальное руководство*. – М., 2009. – Т. 2. – С. 107-120.
50. Kang A., Struben H. Preeclampsia screening in first and second trimester. // *Ther Umsch*. – 2008; 65: 11: 663-666.
51. Chen C.P., Chen L.F., Yang S.R. et al. Functional characterization of the human placental fusogenic membrane protein syncytin 2. // *Biol Reprod*. – 2008; 79:5 : 815-823.
52. М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 2. – С. 16-20.
53. И.М. Меллина Сочетанная преэклампсия у беременных с гипертонической болезнью: предупредить возможно и не обходимо // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2011. – № 4 (44). – С. 5-13.



# Опыт лечения острого и хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза бутоконазола нитратом

P. Mika, S. Nagy, отделение акушерства и гинекологии клиники Petz Aladar, г. Гиор, Венгрия

**В**ульвовагинальный кандидоз (ВВК) как одна из наиболее распространенных грибковых инфекций мочеполовой системы вызывает жалобы различной частоты и тяжести у множества женщин. В связи с выраженной тенденцией к распространению этого заболевания в настоящее время особую значимость приобретает проблема его лечения. Эффективность и переносимость бутоконазола нитрата (Гинезола\*), рекомендованного Центрами по контролю заболеваемости (Centers for Disease Control, CDC) для терапии ВВК, впервые изучались среди венгерского населения.

Эмпирические данные были собраны в результате обработки 843 анкет, заполненных во время первого визита пациенток к врачу, и 762 анкет – после контрольного обследования в период с апреля по сентябрь 2006 г. Полученные результаты исследования свидетельствовали о значительном снижении выраженности симптомов болезни в ответ на назначенное лечение. Полное выздоровление наблюдалось у 81% пациенток с отдельными эпизодами острого или хронического рецидивирующего ВВК, уменьшение его проявлений – у 17%. Лишь у 2% лиц терапия не дала ожидаемого эффекта. У 677 (97%) больных никакие побочные реакции, связанные лечением, не зафиксированы. Эффект терапии оказался высоким у 87% пациенток, умеренным – у 11%. Наличие жалоб и симптомов при контрольном обследовании свидетельствовало, что лечение было неэффективным у 16 (2%) больных, которым рекомендовали пройти его дополнительный курс. У большинства пациенток (90,6%) не выявлено никаких побочных эффектов; 8,2% лиц сообщали о них, если на этом акцентировали их внимание; 1,2% женщин указали на внезапное возникновение мягкого побочного действия. В случае диагностирования хронического рецидивирующего кандидоза было показано назначение комбинированной терапии с применением системных противогрибковых препаратов.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida*, входящие в состав нормального вагинального микробиоценоза, могут быть выделены из влагалища

у 20-30% женщин, в подавляющем большинстве случаев (80-85%) – штаммы *Candida albicans* и *Candida glabrata*. Примерно у 75% женщин симптомы этого заболевания отмечаются хотя бы раз в жизни. Рецидивы кандидоза развиваются у 50% пациенток, а его хроническая рецидивирующая форма – у 5% здоровых женщин [1].

Согласно классификации CDC, неосложненное острое течение наблюдается у больных спорадическим кандидозом легкой/средней степени тяжести, вызванным, вероятно, *C. albicans*, со здоровой иммунной системой. Диагноз «хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз» устанавливают в случае возникновения у пациентки симптоматики этого заболевания четыре раза или более в год [17].

Факторы риска ВВК:

- сахарный диабет [6];
- терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия;
- состояния, сопровождающиеся повышением уровня эстрогенов;
- иммуносупрессия [8];
- применение противозачаточных средств;
- генетическая предрасположенность [10];
- поведенческие факторы [11, 12].

При наличии вышеуказанных факторов риска чаще всего развивается кандидоз, вызванный не штаммом *C. albicans*, а, например, *Candida parapsilosis*, который образует колонии во влагалище и чувствителен к антимикотической терапии. При этом, по результатам исследований [2, 16], наблюдается увеличение резистентности некоторых видов *Candida spp.* (*C. glabrata*) к противогрибковым препаратам.

По рекомендациям CDC, для лечения ВВК прежде всего следует назначать 2% крем бутоконазола нитрата в суточной дозе 5 г интравагинально в течение 3 дней или 2% крем бутоконазола нитрата 5 г (бутоконазол медленного высвобождения) интравагинально однократной аппликацией [17]. Благодаря отличным адгезивным свойствам препарат быстро проникает в эпителий влагалища. Высвобожденный активный агент обладает способностью повреждать клеточные

\* В Украине известен под названием Гинофорт



мембраны грибов путем ингибирования цитохром P<sub>450</sub>-зависимой 14 $\alpha$ -деметилазы, которая катализирует превращение ланостерола в эргостерол – основной структурный компонент грибковой мембраны. При применении одной дозы бутконазола нитрата уменьшение симптомов заболевания происходит быстрее по сравнению с терапией миконазолом. При этом существенных различий в эффективности этих препаратов не выявлено [3, 4].

Цель нашего исследования состояла в получении эмпирических данных об особенностях лечения ВВК с применением бутконазола нитрата.

### Материалы и методы исследования

На основании эмпирических данных, полученных в ходе проспективных мультицентровых исследований с большим числом больных, были проанализированы эффективность и переносимость вагинального крема с активным ингредиентом бутконазола нитратом при лечении острого и хронического рецидивирующего кандидоза. Исследования были проведены в шести округах Трансданубии (Западная Венгрия) с апреля по сентябрь 2006 г. с участием респондентов, заполнивших 843 анкеты.

Были определены следующие критерии включения пациенток в трайл: симптомы острого или хронического рецидивирующего ВВК и использование эффективных методов контрацепции женщинами детородного возраста. Критериями исключения были: беременность, кормление грудью, дисфункция печени и почек, новообразования, другие (кроме кандидоза) урогенитальные инфекции, проведение местной или системной антимикотической терапии в течение предыдущих 4 нед, аллергические реакции на производные азола. В исследовании оценивались такие параметры, как наличие случаев вульвовагинита в анамнезе, факторы риска кандидоза, метод контрацепции, вес пациентки, состояние влагалища и вульвы при гинекологическом обследовании. Диагноз ставили на основании клинических симптомов, результатов микроскопии нативных или окрашенных мазков и бактериального посева (культурального анализа).

Контрольные обследования были проведены у пациенток с острым кандидозом на 14-21-й день после назначения 2% вагинального крема с бутконазола нитратом в дозе 5 г 1 раз в день. У женщин с хроническим рецидивирующим кандидозом обследование проводили на 14-21-й день после применения еще одной дозы (5 г x 2) этого препарата через неделю.

### Результаты исследования и их обсуждение

Всего на протяжении указанного срока были опрошены 843 респондента в возрасте от 15 до 70 лет (в среднем 28,3 года). 81 пациентка не явилась на контрольное обследование. У 13% лиц в

анамнезе имелись гинекологические операции; 52% женщин принимали гормональные оральные контрацептивы; 7% – использовали внутриматочные средства, 11% – барьерные методы, 8% – другие методы контрацепции; 22% пациенток не применяли ни один из контрацептивных методов. Вес обследуемых колебался от 36 до 110 кг (средний показатель 60,4 кг). Частота сахарного диабета составляла 1,6%. В течение двух последних месяцев 12% пациенток получали лечение антибиотиками и 1% – стероидами. ВВК в анамнезе был у 37,8% женщин. Наличие патологических выделений отметили 786 пациенток, которые их беспокоили в среднем в течение 9,76 дня на момент первого визита к специалисту. Об ощущении жжения и зуда сообщили 746 анкетированных, в среднем они пришли на прием к врачу через 6 дней после возникновения этих симптомов. Дизурия возникла у 127 лиц, и эта жалоба отмечалась ими в среднем на протяжении 6,2 дня до их обращения к специалисту; 84 женщины сообщили о диспареунии, у которых она в среднем наблюдалась в течение 12,1 дня.

Диагноз был установлен на основании клинической картины заболевания, результатов микроскопии нативных и окрашенных мазков, а также бактериального посева (культурального исследования). Определение уровня pH влагалища было выполнено 753 пациенткам, и его значение колебалось в пределах 3,6-7,5 (в среднем 4,4). В подавляющем большинстве культуральным методом у 291 больной был высеян штамм *C. albicans*; другие виды были представлены незначительным количеством (табл. 1).

Таблица 1. Относительная частота отдельных видов *Candida spp.* на основе результатов культурального исследования

Штаммы <i>Candida spp.</i>	К-во пациенток	
	%	n
<i>C. albicans</i>	95,7	255
<i>C. glabrata</i>	2,9	24
<i>C. krusei</i>	1,1	9
<i>C. tropicalis</i>	0,2	2
<i>C. parapsilosis</i>	0,1	1

Участницы заполнили 762 анкеты во время контрольного обследования; 81 пациентка не явилась на прием. Промежуток времени между двумя обследованиями составлял в среднем 21,3 дня. Терапия была начата после первого визита к специалисту в 539 (70,7%) случаях и позже – в 195 (25,6%). Данные по инициации лечения у 28 (3,7%) женщин отсутствовали. Изменения, произошедшие в клинической картине ВВК, представлены в таблице 2.

Значительное уменьшение выраженности каждого симптома болезни доказывает эффективность лечения. На основании клинической



Таблица 2. Изменения клинических симптомов ВВК после назначенной терапии

Симптомы	Первое обследование		Второе обследование		Отношение шансов	95% доверительный интервал	P
	%	n	%	n			
Белые творожистые выделения из влагалища	72,8	614	7,5	44	0,03	0,02-0,04	< 0,0001
Вагинит	85,2	718	20,7	72	0,02	0,02-0,03	< 0,0001
Вульвит	77,5	654	7,1	44	0,02	0,02-0,03	< 0,0001

картины мы наблюдали полное выздоровление у 81% пациенток с ВВК, уменьшение его проявлений – у 17%; вместе с тем у 2% лиц симптоматика не изменилась (табл. 3).

Таблица 3. Оценка эффективности лечения на основании клинической картины

Результаты терапии	К-во пациенток	
	%	n
Полное выздоровление	81	599
Ослабление симптомов	17	129
Отсутствие изменений в клинической картине	2	16

У пациенток, у которых наблюдалось полное выздоровление и отсутствие жалоб, лечение было ограничено местным применением буроконазола нитрата. Продолжение терапии рекомендовали женщинам, у которых уменьшились проявления ВВК или не было каких-либо изменений в их состоянии.

Об отсутствии побочных эффектов препарата сообщили 677 (97%) пациенток. Побочные действия, выявленные у 21 (3%) женщины, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Относительная частота возникновения побочных эффектов

Побочные эффекты	К-во пациенток	
	%	n
Ощущение локального жжения и зуда	47,6	10
Зуд	4,8	1
Отечность	23,8	5
Тазовая боль	19,0	4
Другие	4,8	1

Таблица 5. Переносимость терапии на основании изучения частоты побочных эффектов

Переносимость	К-во пациенток	
	%	n
Отличная; отсутствие побочных эффектов	90,6	655
Хорошая; о возникновении неблагоприятного воздействия препарата пациентки сообщали только тогда, когда на этом акцентировалось их внимание	8,2	59
Внезапное возникновение мягких побочных реакций	1,2	9

Переносимость буроконазола нитрата большинством (90,6%) пациенток оценили как отличную, 8,2% – как хорошую. В то же время от 1,2% респондентов были получены неудовлетворительные отзывы из-за проявления у них неблагоприятных побочных эффектов (табл. 5).

### Выводы

Нами было проведено первое национальное популяционное исследование по определению эффективности буроконазола нитрата в лечении пациенток с ВВК. В большинстве случаев диагноз был установлен на основании клинической картины. Анализ вагинальных выделений и бактериологическое исследование проводили только тем пациенткам, у которых вульвовагинит проявлялся атипичными жалобами, т.е. клинические симптомы неоднозначно указывали на наличие грибковой инфекции. С учетом того, что уровень pH отражает состояние бактериальной среды во влагалище, его более щелочная реакция, указывающая на персистенцию патогенной микрофлоры, является патогномоничным, но не исключительно специфическим маркером вагинального воспаления. Определение pH – дешевая и несложная процедура, однако изменений его показателя у пациенток с вульвовагинитом, вызванным дрожжеподобными грибами рода *Candida*, обнаружить не удается [19]. В основном потребность в их культивировании отсутствует, поскольку применение этого метода требует затрат. Кроме того, результаты могут быть ошибочными.

Культуральное исследование рекомендуется проводить только при наличии атипичных симптомов заболевания; выделить возбудитель под микроскопом довольно сложно, процедуру необходимо выполнять часто, исходя из тенденции к рецидивированию ВВК [18].



При правильном применении вагинальный крем бутаконазола нитрат оказался эффективным для большинства пациенток с отдельными эпизодами острого и хронического рецидивирующего кандидоза. Это было подтверждено значительным уменьшением симптоматики типичного вульвовагинита. Данные, указывающие на эффективность терапии, были отражены в 744 анкетах. На основании этих результатов, а также ввиду улучшения клинической картины болезни мы пришли к выводу, что эффективность лечения ВВК с использованием бутаконазола нитрата является высокой в 87% случаев, умеренной – в 11% и неэффективной – в 1,5%.

L.S. Seidman et al. указывают на более раннее (в среднем через 17,5 ч) уменьшение выраженности симптомов болезни у пациенток, получавших бутаконазола нитрат, по сравнению с теми, кому был назначен флуконазол (в среднем через 22,9 ч) [13]. Согласно публикации M.R. Henzl, эффективность терапии с применением бутаконазола нитрата в одноразовой дозе и миконазола в течение более длительного периода оказалась одинаковой. Лучший терапевтический эффект был достигнут при комбинированном использовании обоих препаратов [15].

Большинство (90,6%) больных оценили медикаментозное лечение как отличное; 8,2% – как хорошее; 1,2% – сообщили о снижении удовлетворенности терапией вследствие развития у них побочных эффектов. M.R. Henzl, изучая переносимость миконазола, клотримазола и бутаконазола нитрата, отметил, что возникновение неблагоприятных побочных эффектов имело место в 1,4% случаев [15].

Для многих клиницистов лечение хронического рецидивирующего кандидоза часто является довольно сложной задачей. В ходе нашего исследования после назначенной местной терапии улучшение самочувствия не наблюдалось лишь у 16 (2,2%) пациенток. Согласно данным специализированной литературы, этой категории больных следует назначать комбинированную терапию с использованием противогрибковых препаратов. По рекомендациям CDC, больным хроническим рецидивирующим кандидозом следует проводить местное лечение с применением бутаконазола нитрата в течение 7-14 дней вместе с 100 мг, 150 мг и 200 мг флуконазола на каждый третий день, всего три раза [17]. Sobel et al. отмечают, что пероральный прием флуконазола является безопасным и достаточно эффективным у пациенток с кандидозом. Кроме того, согласно результатам их исследований, полного выздоровления нельзя добиться даже при назначении супрессивной терапии флуконазолом в дозе 100-150 мг/нед в течение 6 мес. Так, у 30-50% женщин симптомы заболевания возобновляются через короткий период времени [14]. Системное применение противогрибковых препаратов снижает риск колонизации гастроин-

тестинального тракта *Candida spp.* и вероятность возникновения рецидивов. При этом риск эндогенной реколонизации остается [19].

В некоторых случаях выявление факторов риска развития ВВК может положительно сказаться на эффективности лечения. M. Pirotta et al. указывают, что назначение лекарственных средств на основе культур лактобактерий в течение четырех дней во время и после антибактериальной терапии не предотвращает возникновение постантибиотического вульвовагинита [7]. E. Hilton et al. выявили, что наличие антигенов группы крови по системе Льюис отмечается у пациенток, страдающих хроническим рецидивирующим кандидозом [9]. O. Vabula et al. установили, что *in vivo* повышенная концентрация интерлейкина 4 и пониженный уровень маннозосвязывающего лектина (MBL) являются генетическими факторами риска развития ВВК [10].

Существуют различные взгляды на определение подходов лечения партнеров. Кандидоз, как правило, не относят к категории типичных заболеваний, передающихся половым путем, несмотря на то что он также может распространяться при интимных контактах. Согласно некоторым наблюдениям специалистов, частота колонизации в четыре раза выше среди инфицированных партнеров по отношению к здоровым парам. Возникновение отдельных эпизодов ВВК не зависит от количества половых партнеров в течение жизни и от частоты полового акта [11, 12]. Кроме лечения партнера, в случае развития рецидивов болезни важную роль играют устранение факторов риска и санация микотических узелков в других частях тела [1, 19]. Хорошие результаты могут быть достигнуты с использованием борной кислоты, которую назначают местно в качестве профилактического средства [20].

#### Литература

1. Gardo S. A genitalis candidiasis kezelese. Orvosi Hetilap, 2005; 146(9): 429-430.
2. Lynch M.E. et al.: Comparative in vitro activity of antimycotic agents against pathogenic vaginal yeast isolates. Journal of Medical and Veterinary Mycology, 1994; 32: 267-274.
3. Brown D. et al. Butoconazole nitrate 2% for vulvovaginal candidiasis. J Reprod Med 1999; 44: 933-938.
4. Rotstein D.M. et al. The synthesis and antifungal activity of the enantiomers of butoconazole nitrate. Tetrahedron: Asymmetry 1993; 4(7): 1521-1526.
5. Thompson D.J. et al. A bioadhesive topical drug delivery system. Drug Delivery Systems & Sciences 2002; 2(1): 17-19.
6. Ray D. et al.: Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. Diabetes Care, 2007; 30: 312.



РІХТЕР ГЕДЕОН

*Засновано у 1901 році*

[www.richter.com.ua](http://www.richter.com.ua)

# КОМФОРТ ОДНІЄЇ ДОЗИ



## ГІНОФОРТ

БУТОКОНАЗОЛУ НІТРАТ  
ПРОТИГРИБКОВИЙ  
ВАГІНАЛЬНИЙ КРЕМ 2%

Р.п. № UA/3420/01/01



7. Pirotta M. et al. Effect of lactobacillus in preventing postantibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial. *BMJ*, 2004; 329: 548.

8. Duerr A. et al. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: Risk factors and severity. *Obstet Gynecol*, 2003; 101:548.

9. Hilton E. et al. Association of recurrent candidal vaginitis with inheritance of Lewis blood group antigens. *J Infect Dis*, 1995; 172: 1616.

10. Babula O. et al. Frequency of interleukin-4 (IL-4) -589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric-oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2005; 40: 1258.

11. Bradshaw C.S. et al. Higher-risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis. *Obstet Gynecol*, 2005; 106: 105.

12. Reed B.D. et al. Candida transmission and sexual behaviors as risks for a repeat episode of Candida vulvovaginitis. *J Womens Health* 2003; 12: 979.

13. Seidman L.S. et al. An evaluation of butoconazole nitrate 2% Site Release vaginal cream (Gynazole-1) compared to fluconazole

150mg tablets (Diflucan) in the time to relief of symptoms in patients with vulvovaginal candidiasis. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2005; 13:197-206.

14. Sobel D. et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004; 351(9): 876-883.

15. Henzl M.R. Properties of sustained-release single-dose formulations for vulvovaginal candidiasis. *American Journal of Drug Delivery* 2005; 3(4): 227-237.

16. Nyirjesy P. et al. Vaginal Candida parapsilosis: pathogen or bystander? *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2005; 13(1): 3711.

17. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases, Treatment Guidelines, 2006. *MMWR*.2006; 55(RR11): 1-94.

18. Nagy S. A vaginitis ellatásának korszerű elvei. *Kommentar. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle* 2000; 2(4): 291-293.

19. Gardo S. A hüvelyi gombasodás kezelése egyszeri adag Diflucan (fluconazol) 150mg kapszúhival. *Gyógyszereink* 1993; 43: 192-195.

20. Ujházy A., Sziller I., Papp Z. Chronicus recidivalo vulvovaginal candidosis kezelése per os fluconazzal és prophylaxisa lokális borsavval. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 2002;65:437-441.



## ДАЙДЖЕСТ

### Вплив петльової електрохірургічної ексцизії на сексуальну функцію у пацієнток із дисплазією шийки матки

Процедура петльової електрохірургічної ексцизії (Loop Electrosurgical Excision Procedure [LEEP]) – ефективний метод лікування дисплазії шийки матки. При цьому висічення частини шийки матки може мати негативний вплив на сексуальну функцію пацієнток.

Мета дослідження полягала у вивченні впливу методу LEEP на загальне сексуальне задоволення та інші специфічні аспекти сексуальної функції у жінок із дисплазією шийки матки.

У трайл були включені 89 жінок у пременопаузі з дисплазією шийки матки, яким проводили LEEP щонайменше 3 міс тому. Середній вік пацієнток становив 41,7 року. Після проходження процедури під час візиту до лікаря вони заповнили анкети, запитання яких стосувалися їхньої сексуальної функції до та після хірургічного втручання. Результати щодо частоти статевих зносин, наявності дисменореї, диспареунії та посткоїтальної кровотечі порівнювали за допомогою тесту МакНемара (McNemar test). Дані відносно конкретних аспектів сексуальної функції, що оцінювалися за шестибальною

шкалою Лікерта (Likert scale), були проаналізовані з використанням знакового рангового критерію Вілкоксона (Wilcoxon signed ranks test).

У середньому часовий інтервал між застосуванням методу LEEP і опитуванням становив 29,3 тиж. Відновлення статевих стосунків після ексцизії відбулося в середньому через 8,1 тиж після процедури. Зміни у частоті статевих зносин, дисменорея і диспареунія після проведення LEEP не були статистично значущими. На відміну від цього показники загального сексуального задоволення, вагінальної пружності та досягнення оргазму виявилися статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Проведення процедури електрохірургічної ексцизії пов'язане з невеликим зменшенням загальної сексуальної задоволеності, вагінальної пружності та неможливістю досягнення оргазму в опитаних пацієнток через 29,3 тиж після операції. При цьому негативний вплив на інші аспекти сексуальної функції пацієнток є невеликим. Таким чином, LEEP може викликати мінімальну несприятливу дію на сексуальну функцію жінки.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19968775>





# Деякі особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії в жінок

Ю.М. Панчишин, к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 2; Х.Л. Кульчицька  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**А**ртеріальна гіпертензія (АГ) є одним із основних факторів ризику серцево-судинних подій. За даними А.И. Мартынова и соавт. [5], смертність від кардіоваскулярної патології зростає пропорційно підвищенню рівня артеріального тиску (АТ). Існують дані, що 2007 р. у світі зареєстровано понад 11 млн (29,9%) чоловік дорослого населення, хворих на АГ. Згідно з іншими джерелами, таких пацієнтів нараховується близько 36%. Стандартизований за віком показник поширеності АГ серед жінок у містах становить 25,3%, у селах – 35,1% (<http://hypertension.mif-ua.com>).

Середній рівень АТ і поширеність АГ у жінок молодого та середнього віку дещо нижчі, ніж у чоловіків, проте з роками ця залежність змінюється в бік підвищення частоти цієї хвороби у жінок. Вживання від однієї до п'яти чашок кави протягом доби призводить до підвищення вірогідності розвитку АГ в три рази. У клінічному дослідженні вивчали вплив алкоголю на рівень АТ у 8062 жінок і 6012 чоловіків [61]. Так, в осіб жіночої статі виявлено J-залежність між вживанням алкоголю та підвищенням АТ [61]. Автори іншого дослідження за участю 1579 жінок відмічають високий ризик виникнення атрезії/стенозу стравоходу у новонароджених від матерів з тяжкою хронічною АГ [13].

В.М. Коваленко і В.М. Корнацький (Український кардіологічний журнал, 2010) наводять таку статистику: за останні п'ять років кількість пацієнтів із хворобами системи кровообігу серед дорослого населення зросла на 1,9 млн (5,1%) осіб. Найбільше підвищився показник поширеності гіпертонічної хвороби – на 9,4%. За даними багатьох епідеміологічних досліджень, частота АГ у жінок репродуктивного віку становить 8,2%, в період менопаузи – 52,2% [2, 50]. Дослідження Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease (MONICA) показало, що в європейських країнах частота АГ в жінок віком від 35 до 64 років зросла з 13,1 до 36,2%.

Аналіз результатів Фремінгемського дослідження за участю 1148 жінок і 894 чоловіків свідчить, що підвищення систолічного АТ на 20 мм рт. ст. та пульсового тиску на 16 мм рт. ст. – предиктор розвитку застійної серцевої недостатності [34]. Багато дослідників вказують на певні клінічні особливості перебігу серцевої патології в жінок, які пов'язані з дією статевих гормонів [47, 59]. Пригнічення функції яєчників індукує

атерогенний ліпідний профіль у жінок в постменопаузі, а також негативно впливає на метаболізм глюкози [47]. Цукровий діабет (ЦД), зростання частки інфарктів, інсультів та переміжної кульгавості більш характерні для жінок [47]. Несприятливим є вплив менопаузи на фібринолітичні фактори [47].

За даними ВООЗ, профілактика, яка спрямована на зміну способу життя, є універсальною «вакциною» проти АГ. Нефармакологічні заходи (зменшення ваги і кількості вживання солі та алкоголю, фізичні навантаження) є досить важливими в лікуванні та контролі за АГ.

Більшість даних щодо тактики ведення пацієнтів з АГ базується на вивченні цієї проблеми у чоловіків. Так, D.B. Matchar et al. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21348044>) зазначають, що на сьогодні проведено лише 30 досліджень, присвячених лікуванню гіпертонії, за участю однакової кількості жінок і чоловіків [45]. T. Rosenthal et al. [59] вказують на те, що АГ у жінок менш вивчена, ніж у чоловіків. Переважна більшість великих контрольованих досліджень, присвячених антигіпертензивній терапії, теж стосується чоловіків.

## Деякі особливості перебігу АГ у жінок

У жінок старшого віку частіше виявляють підвищення АТ (зокрема систолічного) та пульсового тиску, що пов'язано з настанням менопаузи. У результаті цього підвищується ризик серцевих нападів, розвитку серцевої недостатності та інсультів у жінок середнього та старшого віку. Для жінок з АГ у постменопаузальному періоді характерні високий тонус судин, чутливість до вживання солі, вища частота метаболічного синдрому в поєднанні з серцево-судинною патологією та ранне ураження організмів мішеней. Клінічними особливостями АГ у таких пацієнток є нестабільність підвищення АТ протягом доби, істотне його зниження вночі та швидке підвищення зранку, кризовий перебіг хвороби з вираженою вегетативною симптоматикою кризів, поліморфізм скарг та ін. [3]. Фібром'язова дисплазія та первинний гіперальдостеронізм – найбільш часті причини вторинної АГ у жінок. R. Cifkova et al. обстежили 908 жінок віком 45–54 років у менопаузальному періоді. Підвищений рівень систолічного та діастолічного АТ, зумовлений віком та підвищеним індексом маси тіла, суттєво не відрізнявся в жінок у різні періоди менопаузи [25].



Патогенез підвищення АТ в постменопаузі недостатньо вивчено [56]. Деякі дослідники асоціюють розвиток АГ з порушеннями гуморального обміну (зміни співвідношення естрогенів та андрогенів, посилення оксидативного стресу в ендотеліоцитах, активація ренін-альдостеронової системи). Крім того, важливими чинниками хвороби є збільшена маса тіла, ЦД 2-го типу, активація симпатичної нервової системи у жінок у постменопаузальному періоді [56].

М. Thoenes et al. називають АГ частою причиною кардіоваскулярної смерті серед жіночого населення [62]. У проведеному дослідженні за участю 8357 жінок і 9526 чоловіків виявлено, що середній систолічний АТ був на 2,1 мм рт. ст. вищим у жінок, ніж у чоловіків –  $150,6 \pm 0,35$  та  $148,5 \pm 0,35$  мм рт. ст. відповідно. Величина діастолічного АТ у жінок і чоловіків суттєво не відрізнялася. Третина обстежених (як жінок, так і чоловіків) приймала один антигіпертензивний препарат, 40% – два і 30% пацієнтів – понад три лікарських засоби. Жінки частіше застосовували тiazидні діуретики та  $\beta$ -адреноблокатори, рідше – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) як монотерапію.

Установлено, що частота інсультів зростає після менопаузи. За даними деяких дослідників [41, 44], жінки мають більш тяжкі наслідки інсультів, ніж чоловіки. Результати трайлів з вивчення дії ацетилсаліцилової кислоти свідчать про її неоднаковий вплив на виникнення інсульту у чоловіків та жінок. Імовірно, меншою є частка ішемічного інсульту серед жінок у порівнянні з чоловіками [41]. Японські вчені вивчали взаємозв'язок високого пульсового тиску та розвитку інсульту (4315 чоловіків та 6782 жінки). Доведено, що вищий пульсовий тиск асоціюється з підвищеним ризиком інсульту [12].

В іншому дослідженні взяли участь 39 322 жінки, які були розподілені за рівнем АТ на чотири групи [26]. Спостереження в середньому тривало 10,2 року. У 982 (2,5%) хворих розвинулися великі кардіоваскулярні події, а у 8686 (30,1%) нормотензивних жінок – АГ. Пацієнтки з високим нормальним АТ мають вищий ризик великих кардіоваскулярних подій, ніж з нормальним рівнем АТ.

Для жінок в менопаузальному періоді характерні вищі показники вихідного АТ, індексу маси тіла, глюкози, інсуліну натще та після їди, ліпідів, креатиніну крові, мікроальбумінурії, маси лівого шлуночка, а також вищий рівень кардіоваскулярної захворюваності і смертності порівняно з жінками дітородного віку [22].

Несприятливий вплив АГ пов'язаний з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка, що є не тільки найбільш специфічним ураженням серця при цьому захворюванні, але й незалежним фактором ризику інфаркту міокарда, порушень ритму серця та серцевої недостатності [7, 9]. При цьому жінки, в яких діагностують гіпертрофію лівого шлуночка, мають вищий ризик смерті, ніж чоловіки [54]. За результатами Фремінгемського дослідження, серед жінок з АГ відмічається більш частий розвиток концентричної гіпертрофії

лівого шлуночка, а у чоловіків – ексцентричної. За даними М. Zabalgoitia et al. [70], концентричний тип гіпертрофії лівого шлуночка призводить до виникнення хронічної серцевої недостатності та серцево-судинної смертності. Фремінгемське дослідження показало, що збільшення маси міокарда на 50 г супроводжується зростанням відносного 4-річного ризику серцево-судинних ускладнень у 2,21 разу в жінок і в 1,73 разу в чоловіків [35]. Діастолічна функція лівого шлуночка незалежно асоційована з менопаузою в більшості нормо- чи гіпертензивних пацієнток [49]. Спостереження в амбулаторних умовах за жінками з АГ в постменопаузальному періоді показало, що підвищення рівня нейтрофілів та пульсового АТ – несприятливий прогностичний маркер розвитку кардіоваскулярних подій [11].

Епідеміологічними дослідженнями виявлено захисний вплив естрогенів на гемостаз і судинну реактивність, однак проспективний аналіз показав, що поєднання ефектів естрогенів та прогестерону підвищує ризик тромботичних подій у жінок [60]. В організмі жінки експериментально доведено протективні властивості естрогенів щодо розвитку серцево-судинної патології, виявлені естрогенні рецептори на поверхні кардіоміоцитів та гладком'язових клітин судин, через які гормони пригнічують секрецію колагену та впливають на проліферацію цих клітин [6]. Естрогени сприяють синтезу ендотелійзалежного релаксуючого фактора та простагліцину (вазодилатори), знижують рівень ендотеліну (вазоконстриктор), пригнічують проходження кальцію через кальцієві канали гладком'язових клітин судинної стінки та знижують її чутливість до пресорних агентів. Прогестерон впливає на тонус артерій, інгібує вхід іонів кальцію в гладком'язові клітини, знижує реабсорбцію натрію через протиальдостеронову дію на рівні ниркових каналців [59].

Естрогени впливають на ренін-ангіотензинову систему: пригнічують перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, знижують чутливість рецепторів до останнього. Активність реніну в плазмі крові нижча у жінок, ніж у чоловіків, але вона підвищується в період настання менопаузи [56, 32]. При цьому активується симпатична нервова система, що призводить до різноманітних нейровегетативних порушень. Підвищення тонуусу симпатичної нервової системи веде до зростання агрегації тромбоцитів, підвищення частоти серцевих скорочень, розвитку гіпертрофії лівого шлуночка.

У жінок в період постменопаузи змінюється ліпідний склад крові: внаслідок дефіциту естрогенів підвищується рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і знижується – ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Тригліцеридемія пов'язана з інтенсифікацією тромбоутворення та зниженням фібринолітичної активності. За умов гіпоестрогенії вказані зміни призводять до зниження секреції простагліцину та підвищення утворення тромбоксану А2. У період менопаузи підвищується концентрація



факторів V, VII, фібриногену (прокоагулянти), агрегація тромбоцитів; розвивається гомоцистеїнемія, знижується антигортальний потенціал та фібринолітична активність крові [33]. У постменопаузі спостерігаються виражені патологічні зміни внутрішньосудинної активації тромбоцитів з різким підвищенням кількості їх активованих форм, збільшенням числа малих і великих тромбоцитарних агрегатів, причому ці розлади корелюють з тривалістю періоду постменопаузи та тяжкістю порушень ліпідного спектра [8]. У 27 937 жінок віком старше 45 років протягом 11 років спостереження виявлено 282 випадки ішемічних інсультів. Установлено, що рівень ліпідів асоційований з підвищеним ризиком ішемічного інсульту у всіх вікових групах [38].

### **Замісна гормональна терапія (ЗГТ) та АГ**

У дослідженні Women Health Initiative (WHI) розглядався вплив застосування ЗГТ на виникнення інсультів. Так, абсолютна частота інсультів, переважно ішемічних, була невисокою – 1,8 і 1,3% в групах ЗГТ і плацебо відповідно. Попри це частота інсультів виявилася вищою в рандомізованих до ЗГТ вікових групах; у всіх категоріях початкового ризику; за наявності чи відсутності гіпертонії; у тих, хто приймав чи не приймав статини та ацетилсаліцилову кислоту. Інші чинники ризику інсульту (паління, високий АТ, ЦД, підвищений рівень маркерів запалення, гематокриту) не змінювали характер зв'язку ЗГТ з виникненням цієї патології. Автори дослідження дійшли висновку, що застосування комбінованих естроген-прогестинових препаратів у практично здорових жінок у постменопаузі підвищує ризик ішемічного інсульту. Результати обстеження 13 122 пацієнток у періоді менопаузи свідчать, що у хворих на АГ при використанні ЗГТ достовірно підвищується ризик інсульту, а в осіб із нормальним рівнем АТ такий ризик відсутній [42]. У великих міжнародних дослідженнях (HERS, WHI) визначено, що ЗГТ з використанням комбінації естрогенів з прогестином не тільки не сприяє зниженню серцево-судинного ризику в жінок у постменопаузі, а й може призводити до його підвищення [1, 14, 30]. Причини такого ефекту ЗГТ залишаються нез'ясованими. Одним із пояснень підвищеного серцево-судинного ризику на фоні застосування ЗГТ вважають протромботичний ефект екзогенних естрогенів. Тому в жінок у постменопаузі не рекомендовано застосовувати комбінацію естрогенів з прогестином чи інших варіантів ЗГТ з метою зниження серцево-судинного ризику до отримання результатів досліджень, які ще тривають.

### **Застосування оральних контрацептивів (ОК) може призводити до підвищення АТ**

Ризик розвитку АГ підвищується зі збільшенням тривалості використання ОК. Жінкам, які приймають ці препарати, необхідно регулярно контролювати АТ. У разі виникнення АГ показані альтернативні

методи контрацепції. Тактика лікування захворювання в такому випадку визначається стандартними підходами.

В одному з досліджень описані клінічні випадки трьох жінок різного віку з АГ, зумовленою застосуванням ОК [39]. Всі обстежені приймали антигіпертензивні засоби. Рівень АТ знизився до нормальних цифр через три тижні після закінчення прийому контрацептивів [39].

Метою роботи J.N. Lubicca et al. [43] було вивчення асоціації між систолічним і діастолічним АТ та прийомом ОК у жінок з АГ. У дослідження було включено 171 учасницю, 66 з яких використовували ОК, 26 – інші засоби контрацепції і 79 пацієнток не застосовували контрацепції. Рівень діастолічного АТ був вищим у жінок, які вживали контрацептиви, порівняно з тими, хто застосовував інші методи контрацепції. Жінки, які приймали ОК понад вісім років, мали вищий рівень АТ, ніж ті, хто застосовував їх протягом короткого періоду часу. Крім того, у них АТ гірше піддавався контролю і була більшою частка помірної та тяжкої АГ. Ці результати не залежали від вживання антигіпертензивних препаратів.

### **АГ та вагітність**

S.L. Robbins et al. [58] вважають АГ в період вагітності одним із суттєвих факторів ризику кардіоваскулярних подій у жінок.

В одному з досліджень вивчали вплив обмеження сну при вагітності на розвиток потомства у мишей. Так, обмеження в сні самок призводило до підвищення АТ у народжених ними мишенят [63]. Коротка чи довга тривалість сну у жінок на ранніх строках вагітності асоціюється з підвищенням у III триместрі систолічного та діастолічного АТ [68].

I.G. Fabry et al. [31] описали особливості діагностики та лікування АГ у вагітних. Вони рекомендують до застосування у жінок під час гестації альфа-метилдопу та дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів. Серед препаратів, які використовують для терапії АГ у вагітних, менш вивченими є метилдопа, лабеталол та ніфедипін.

Ізраїльські вчені, визначаючи тератогенний вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) та інгібіторів АПФ, дійшли висновку, що препарати вказаних груп є менш тератогенними, коли використовуються в I триместрі вагітності [28]. Т. Rodymow і Р. August [52] не рекомендують призначати пацієнткам БРА II, інгібітори АПФ, атенолол через їхній негативний вплив на ембріон [40, 51]. Проте результати дослідження С. Hunseler et al. [71] свідчать, що лікарські засоби групи сартанів можуть викликати фатальні ушкодження плода.

У своїй праці «Артериальная гипертензия и беременность» А.Н. Беловол (2006) розкриває тактику лікування АГ у вагітних. Перед призначенням антигіпертензивної терапії необхідно визначитися з немедикаментозними методами зниження АТ у вагітних, що передбачають помірне обмеження фізичної активності, відмову від шкідливих звичок,



обмеження аеробних вправ, оскільки внаслідок цього зменшується плацентарний кровоток і зростає ризик прееклампсії. Тривалість антигіпертензивного лікування у вагітних з хронічною АГ дотепер остаточно не з'ясована (внаслідок зниження АТ погіршується матково-плацентарний кровоток). У перші 3-8 тиж вагітності не слід призначати будь-які лікарські засоби (за винятком загрози життю жінки), особливо препарати з відомою побічною дією на плід. Згідно із сучасними рекомендаціями, дозволяється прийом антигіпертензивних препаратів жінкам з хронічною АГ, діагностованою ще до вагітності.

До препаратів першої лінії у вагітних відносять метилдопу – агоніст  $\alpha_2$ -адренорецепторів центральної дії, ефективність якого підтверджена в рандомізованих плацебо-контрольованих трайлах. При спостереженні за дітьми, народженими від матерів, які приймали протягом вагітності метилдопу, не виявлено порушень їхнього розвитку (Беловол А.Н., 2006). Як препарати другої лінії розглядаються антагоністи кальцію та  $\beta$ -адреноблокатори. Ніфедипін не слід призначати сублінгвально через можливе виникнення гіпотонії та погіршення стану плода внаслідок плацентарної гіпоперфузії. При його використанні можливий розвиток набряків на ногах (Беловол А.Н., 2006).

Щодо використання  $\beta$ -адреноблокаторів при терапії АГ у вагітних, то, на думку А.Н. Беловола (2006), слід звернути увагу на наступні дані. У 2002 р. клінічним дослідженням доведено, що призначення атенололу в I триместрі вагітності призвело до сповільнення росту плода та зменшення маси тіла новонароджених. Якщо ж таке лікування призначали з II триместра, то побічної дії препарату не виявляли.

Препаратом третьої лінії для лікування АГ у вагітних є клонідин, який призначають при непереносимості вказаних вище лікарських засобів (Беловол А.Н., 2006). Клонідин має виражену побічну дію, що проявляється в «рикошетному» підвищенні АТ після різкого припинення його прийому. На ранніх строках вагітності його призначення не рекомендоване через виявлену ембріотоксичність препарату. Тіазидні діуретики не використовуються, оскільки перешкоджають фізіологічному збільшенню об'єму плазми при вагітності, в результаті чого зменшується матково-плацентарний кровоток і підвищується рівень сечової кислоти в сироватці крові.

Згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (<http://hypertension.mif-ua.com/archive/issue-7878/article-7903,2009>), у вагітних з цією патологією протипоказано використовувати:

- інгібітори АПФ – при їх прийомі матір'ю в I триместрі вагітності у дітей втричі частіше спостерігаються вроджені вади розвитку, при застосуванні в II і III триместрах – виявляються порушення функції нирок плода, виражене

маловоддя, деформація лицьового черепа, контрактури, загибель плода чи новонародженого;

- БРА II – вірогідні ті ж негативні ефекти на плід і новонародженого, як і в інгібіторів АПФ;
- діуретики – зменшують об'єм циркулюючої крові, що призводить до погіршення матково-плацентарно-плодового кровопостачання;
- категорично протипоказані (за умов приєднання прееклампсії) препарати резерпіну через їхню тератогенну дію; призводять до виникнення у новонародженого сірого кольору шкіри, загальмованості, закладеності носа при прийомі їх матір'ю на пізніх строках вагітності.

Єдине рандомізоване дослідження, в якому була показана різниця в ефектах антигіпертензивних препаратів у чоловіків і жінок, – АВНР-2. У ході його проведення виявлено, що в чоловіків застосування інгібіторів АПФ було більш ефективним, ніж діуретиків. У жінок ефективність інгібіторів АПФ і діуретиків була еквівалентною.

За даними М. Weir [67], 50% пацієнтів з АГ приймають призначені ліки неправильно. Лікарі змушені робити додаткові обстеження для виявлення причини неефективності терапії. У хворих із низькою схильністю до лікування (дотримання рекомендацій спеціаліста) спостерігається вища частота виникнення побічних дій [10]. За даними британських дослідників, прийом інгібіторів АПФ та БРА II забезпечує тривалу схильність до терапії у 50-74% осіб, антагоністів кальцію – 50-79%,  $\beta$ -адреноблокаторів – 43-76,7%, діуретиків – 38-70,9% [15, 24]. Жіноча стать та есенціальна АГ асоціюються з кращою схильністю до лікування ([http://www.rql.com.ua/cardio\\_j/2010/1/sirenko.html](http://www.rql.com.ua/cardio_j/2010/1/sirenko.html)).

У дослідженні Р. van der Niepen et al. обстежено 11 562 пацієнта, 49% з яких становили жінки. Останні мали менш виражені фактори ризику кардіоваскулярних подій, більш правильно приймали ліки, частіше використовували діуретики, блокатори кальцієвих каналів та інгібітори АПФ [64].

Швейцарськими дослідниками обстежено 1376 осіб (середній вік  $65 \pm 12$  років), серед яких було 46,1% жінок. Вони зазначають, що АТ добре контролюється у пацієнтів із неускладненим перебігом АГ [18]. Як монотерапію найбільш часто використовують БРА II, інгібітори АПФ,  $\beta$ -адреноблокатори та блокатори кальцієвих каналів. Найбільш частими комбінаціями препаратів є БРА II та діуретики чи інгібітори АПФ і діуретики [18].

### Деякі аспекти медикаментозної терапії АГ у жінок

Б.Я. Барт і співавт. [1] вказують на те, що жінкам у менопаузальному періоді можна призначати будь-який гіпотензивний засіб у вигляді моно-чи комбінованої терапії за відсутності прямих протипоказань. Для підсилення гіпотензивного ефекту використовують гідрохлортіазид (гіпотіазид). Автори наголошують, що згідно з літературними



даними, для лікування гіпертонії в жінок у менопаузі найчастіше рекомендують сульфонамідний діуретик арифон (ретардну форму); кардіоселективні  $\beta$ -адреноблокатори (атенолол, бетаксоллол [локрен], рідше бісопролол); інгібітори АПФ (моксиприл, фозиноприл [моноприл]); антагоністи кальцію (норваск, пленділ, кордафлекс-ретард), але слід пам'ятати, що у частини хворих препарати цієї групи можуть викликати набряки чи призвести до їх посилення; БРА II (валсартан, лосартан) [1].

А.Е. Барпій (<http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-15016/article-15054/print.html>) зазначає, що в лікуванні жінок у постменопаузі можуть використовуватися всі основні класи антигіпертензивних препаратів, однак перевагу варто надавати лікарським засобам зі сприятливим впливом на ліпідний та глікемічний профіль або тим, які є метаболічно нейтральними. До таких препаратів відносяться інгібітори АПФ, БРА II, блокатори кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду 3-го покоління,  $\beta$ -адреноблокатори з найбільшою кардіоселективністю чи наявністю  $\alpha_1$ -адреноблокуючих властивостей, діуретики (індапамід). Слід звернути увагу на препарат центральної дії нового покоління – агоніст  $I_1$ -імідазолінових рецепторів моксонідин, який має виражений симпатолітичний ефект, знижує інсулінорезистентність та гіперінсулінемію, сприятливо діє на ліпідний профіль.

V. Regitz-Zagrosek et al. [57] та S.M. McBride et al. [46] вказують на те, що жінки і чоловіки мають різні механізми метаболізму ліків. Первинні ензими (цитохром  $P_{450}$ ), що метаболізують препарати, відрізняються у представників двох статей. Блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін, верапаміл),  $\beta$ -адреноблокатори, циклоспорин та інші проходять різні шляхи перетворення в організмі чоловіків та жінок [57]. У жінок  $\beta$ -адреноблокатори виявляються в крові у вищих концентраціях і частіше спостерігаються побічні ефекти від прийому інгібіторів АПФ у порівнянні з чоловіками [57]. За даними В. Хьюгері et al. [69], у результаті прийому  $\beta$ -адреноблокаторів підвищується виживання жінок із кардіоваскулярною патологією з вищим ефектом, ніж у чоловіків.

Застосування ацетилсаліцилової кислоти є ефективним для первинної профілактики інсульту, але не інфаркту міокарда у жінок. Крім того, використання антикоагулянтів і тромболітичних агентів призводить до більш частих кровотеч у жінок [57].

У роботі N. Desai et al. [27] описана неочікувана побічна дія дилтіазему (антагоніста кальцію) – виникнення реакцій фоточутливості шкіри у жінки з АГ.

Аналіз, проведений M.J. Bolland et al. [16], B.M. Psaty et al. [53], показав, що вживання кальцію, особливо в поєднанні з вітаміном D, асоціюється з підвищеним ризиком інфаркту міокарда. Автори говорять про необхідність переоцінки ролі прийому кальцію з метою профілактики остеопорозу. Результати дослідження за участю 1471 жінки у постменопаузальному періоді (середній вік 74 роки) свідчать, що інфаркт міокарда, інсульт та раптова

смерть виникали частіше у жінок, які приймали препарати кальцію [17, 65].

За даними S. Bulur et al. [19], при використанні представника класу БРА II олмесартану знижується рівень плазмових активаторів фібринолізу та розчинного тромбомодуліну (обстежено 25 жінок та 17 чоловіків з нелікованою АГ, середній вік  $48 \pm 8$  років).

Достатній гіпотензивний ефект, відсутність негативного впливу на ліпідний та карбогідратний метаболізм, зменшення проявів менопаузи показав препарат бетаксоллол (високоселективний  $\beta$ -адреноблокатор) [20].

Жінки, які проходили монотерапію блокаторами кальцієвих каналів, мали вищий ризик розвитку інфаркту міокарда – 2,36 (1,43-3,91) порівняно з тими, хто вживав тiazидні діуретики [48]. У дослідженні за участю 93 676 жінок віком 50-79 років було встановлено, що у пацієнок з монотерапією блокаторами кальцієвих каналів чи діуретиками спостерігався вищий ризик кардіоваскулярної смерті [66]. Пацієнтки, які приймали комбінацію діуретиків і блокаторів кальцієвих каналів, мали на 85% вищий ризик кардіоваскулярної смерті порівняно з тими, хто застосовував поєднання діуретиків і  $\beta$ -адреноблокаторів [66]. M. Chaudhry et al. [23] описують випадок гепатиту, індукованого нікардіпіном (блокатор кальцієвих каналів 4-го покоління).

В одному з трайлів досліджувалися гемодинамічні ефекти ЗГТ,  $\beta$ -адреноблокатора бетаксоллолу та їх комбінації в жінок у пери- та постменопаузі з АГ [21]. Пацієнтки, яким призначали гормонотерапію, достовірно не відрізнялися за частотою серцевих скорочень та рівнем АТ. У групах жінок, які вживали бетаксоллол та його комбінацію з гормонами, АТ був нижчим, особливо систолічний. Терапія протягом року сприяла зниженню показника індексованої маси лівого шлуночка в групі пацієнок з поєднаною терапією [21].

У літературі описано випадок розвитку анафілаксії та набряку, індукованих прийомом БРА II лозартану, у 37-річної жінки за відсутності у неї задокументованих даних щодо попередніх алергічних реакцій [37].

На завершення коротко підсумуємо дію основних груп препаратів для лікування АГ та їхні побічні ефекти (таблиця).

В.І. Денисюк і співавтор. [4] вказують на помилки та необгрунтоване призначення препаратів при невиконанні рекомендацій доказової медицини. До нерациональних комбінацій лікарських засобів відносять поєднання:  $\beta$ -адреноблокатора і діуретика (підвищують ризик розвитку ЦД); антагоніста кальцію і  $\alpha$ -адреноблокатора (викликають тахікардію);  $\beta$ -адреноблокатора та препарату центральної дії (викликають брадикардію і навіть асистолію);  $\beta$ -адреноблокатора та інгібітора АПФ (при їх поєднанні адекватний гіпотензивний ефект не виражений) – така схема показана тільки за наявності симптомів застійної серцевої недостатності. Використання клонідину чи метилдопи як альтернативних препаратів не рекомендоване через високий



Таблиця. Ефективність антигіпертензивних лікарських засобів у терапії АГ

Група препаратів	Дія на організм
<b>Діуретики</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тіазидні діуретики запобігають розвитку серцево-судинних ускладнень при АГ. Їх рекомендовано комбінувати з калійзберігаючими сечогінними засобами (амілорид, тріамтерен) або з антагоністами альдостерону (спіронолактон), окрім випадків, коли діуретики призначаються низькими дозами або разом з інгібітором АПФ</li> <li>Фуросемід чи торасемід за наявності ниркової недостатності з підвищенням рівня креатиніну &gt; 220 мкмоль/л у пацієнтів із серцевою недостатністю за умов неефективності тіазидних діуретиків</li> <li>Основні негативні ефекти діуретиків: гіпокаліємія та несприятлива дія на обмін глюкози, ліпідів, пуринів. Найменший вплив на вуглеводний та ліпідний метаболізм має індапамід</li> </ul>
<b>Антагоністи кальцію:</b> амлодипін, лацидипін, лерканідипін, ніфедипін, фелодипін, дилтіазем	Для лікування АГ показані лише антагоністи кальцію тривалої дії, оскільки короткодіючі дигідропіридинові похідні можуть мати негативний вплив на перебіг захворювання (підвищення ризику інфаркту міокарда та смертності в осіб похилого віку при застосуванні ніфедипіну короткої дії). Якщо препарати тривалої дії є недоступними, протягом короткого терміну можна застосовувати дигідропіридинові похідні короткої дії в комбінації з β-адреноблокаторами. Останні частково нівелюють побічні ефекти дигідропіридинів, зокрема активацію симпатoadреналової системи. Усі антагоністи кальцію, крім амлодипіну та фелодипіну, протипоказані при серцевій недостатності із систолічною дисфункцією, оскільки мають виражену негативну інотропну дію. У хворих із серцевою недостатністю та діастолічною дисфункцією антагоністи кальцію не протипоказані. Ці лікарські засоби метаболічно нейтральні, не впливають на толерантність до глюкози та рівень ліпідів у крові
<b>Інгібітори АПФ:</b> каптоприл, еналаприл, квінаприл, лізиноприл, моексиприл, периндоприл, раміприл, спіраприл, фозиноприл	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рекомендовані для лікування м'якої та тяжкої АГ, особливо ефективні при високій активності реніну та у тих, хто приймає діуретики. Мають ангіопротекторну дію; знижують внутрішньоклубочковий тиск, сповільнюють проліферацію та гіпертрофію мезангіальних та епітеліальних клітин ниркових каналців і фібробластів; покращують метаболізм глюкози, підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну; покращують метаболізм міокарда, перешкоджають ремоделюванню серця у хворих на АГ, зменшують гіпертрофію лівого шлуночка</li> <li>Показано починати з невисоких доз, щоб запобігти розвитку гіпотензії, яка інколи виникає при прийомі першої дози препарату (за винятком периндоприлу, який не викликає такого ефекту). Знижують смертність хворих із серцевою недостатністю та після гострого інфаркту міокарда; протеїнурію у хворих на АГ та ЦД. Метаболічно нейтральні</li> </ul>
<b>БРА II:</b> епросартан, кандесартан, лозартан, олмесартан, емісартан, валсартан, ірбесартан	Антигіпертензивна дія посилюється в комбінації з діуретиками; відсутні істотні побічні ефекти. Ефективні при одноразовому прийомі
<b>β-адреноблокатори:</b> бісопролол, атенолол, бетаксоллол, метопролол, карведілол, лабеталол	Побічні ефекти: погіршення насосної функції серця з проявами серцевої недостатності; брадикардія та порушення провідності серця; виражена гіпотензія; психоемоційні розлади, гастроінтестинальні порушення, бронхоспазм; периферична вазоконстрикція; пригнічення глікогенолізу, гіпоглікемія у хворих, які приймають інсулін; синдром відміни; порушення ліпідного обміну; імпотенція Не мають несприятливих метаболічних ефектів β-адреноблокатори з вазодилатуючими властивостями (карведілол, небіволол)

ризик розвитку побічних реакцій. Гідралазин чи міноксидил можуть викликати прогресування гіпертрофії лівого шлуночка. Ніфедипін короткої дії не слід призначати сублінгвально (окрім випадку гіпертонічного кризу), оскільки різке зниження АТ може викликати в деяких хворих ішемію міокарда та головного мозку, виражену гіпотензію, втрату свідомості. За умов гіпертонічної енцефалопатії не рекомендовано використовувати клофелін та аміназин, оскільки утруднюється оцінка зміни симптоматики.

Різне зниження АТ до нормальних величин проти-показане, оскільки це може призвести до гілоперфу-

зії та ішемії серцевого м'яза, а іноді до некрозу міокарда та головного мозку.

Отже, певні клінічні особливості АГ у жінок зумовлюють розробку дещо інших підходів до лікування цієї патології. Ми ознайомили лише з невеликою часткою інформації щодо перебігу та лікування гіпертонії в осіб жіночої статі. Кожен лікар перед призначенням антигіпертензивної терапії повинен провести за можливості повне клінічне обстеження пацієнтки, проаналізувати анамнез хвороби та підібрати схему лікування, що була б найбільш сприятливою для кожної конкретної пацієнтки.

Список літератури знаходиться в редакції

# Тематические спецвыпуски журнала для наших читателей

С сентября 2011 г. начинается подписка на журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» на 2012 г.



**Те читатели, которые оформят подписку на первое полугодие 2012 г. (5 номеров), получат дополнительно специальный выпуск журнала «Гормональная терапия и контрацепция» – 2012 г.**

В нем будут представлены материалы по особенностям назначения заместительной гормональной терапии; лечению гормонально-зависимых патологических состояний, бесплодия и невынашивания беременности; показаниям и выбору различных методов контрацепции.



**Те читатели, которые оформят подписку, начиная со второго полугодия 2012 г. (5 номеров), получат дополнительно специальный выпуск журнала «Инфекции в акушерстве и гинекологии» – 2012 г.**

В него будут включены материалы следующего характера: специфические и неспецифические инфекционные заболевания в практике акушера-гинеколога; диагностика и лечение заболеваний, передающихся половым путем; профилактика и лечение акушерско-гинекологического сепсиса и его осложнений.



При подписке на год (10 номеров) читатель дополнительно получит 2 специальных выпуска журнала: «Гормональная терапия и контрацепция», «Инфекции в акушерстве и гинекологии», а также Сборник клинических рекомендаций журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» – 2012.

**Сборник клинических рекомендаций журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» – 2012** содержит современные европейские и американские руководства с комментариями и рекомендациями ведущих отечественных специалистов по следующим направлениям: гинекология, акушерство, терапия, кардиология, эндокринология и др.

В 2012 г. предусмотрено 10 выходов журнала. Стоимость годовой подписки – 250 грн, на полугодие – 125 грн. Оформить подписку на наше издание вы можете в любом отделении связи по каталогу «Укрпочты» в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина». **Подписной индекс – 95404**

Заполненную печатными буквами анкету и копию квитанции о подписке на полугодие/год присылайте до **31 января 2012 г.**, на второе полугодие – до **30 июня 2012 г.** почтой по адресу: редакция журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины», ул. Светлицкого, 35а, г. Киев, 04123 или факсом: (044) 391-31-40, или на электронный адрес: [Arefieva@id-zu.com](mailto:Arefieva@id-zu.com) с пометкой «Получение спецвыпуска. Подписка».

## Реквизиты:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки», код ЄДРПОУ 32775808, МФО 300108, Р/р 2600400910001 в Київській філії ПАТ «Банк «Київська Русь» в м. Київ,

## Анкета

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Специальность \_\_\_\_\_

Адрес на который вы желаете получить спецвыпуски и рекомендации:

ул. \_\_\_\_\_ дом \_\_\_\_\_ кв. \_\_\_\_\_

город (район, область) \_\_\_\_\_

индекс \_\_\_\_\_

контактный телефон (мобильный/домашний/рабочий с указанием кода города)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



# Хроническая венозная недостаточность: взгляд на проблему

**Х**роническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является самым распространенным заболеванием периферических сосудов. Все чаще ее относят к «болезням цивилизации», подчеркивая тем самым, что из-за эволюционных изменений и образа жизни различные формы ХВН становятся постоянным спутником современного человека. В большинстве экономически развитых стран эту патологию выявляют у 6–10% взрослого населения, а с возрастом ее распространенность значительно повышается [1]. Кроме того, отмечается крайне неблагоприятная тенденция – «омоложение» данного заболевания. Так, пик заболеваемости ХВН устойчиво сместился на наиболее социально активную возрастную группу – 45–50 лет. Обращает на себя внимание тот факт, что на одного мужчину с ХВН приходится пять–семь женщин. Таким образом, женский пол устойчиво вошел в пятерку важнейших факторов риска развития ХВН, которую все чаще называют заболеванием с «женским лицом», что в свою очередь накладывает серьезный отпечаток на выбор лечебной тактики.

ХВН – это синдром, проявляющийся нарушением оттока крови в венозном отделе сосудистого русла. Его развитие может быть связано с варикозной и посттромбофлебитической (последствия тромбоза глубоких вен) болезнями, а также с врожденными аномалиями строения венозной системы. Значительно реже ХВН становится последствием системных заболеваний соединительной ткани, ожирения, дисгормональных состояний, длительного применения гормональных контрацептивов (гормониндуцированная флебопатия), опухолей малого таза.

ХВН обусловлена тремя основными причинами:

- патологией механизмов, обеспечивающих венозный отток в ортостазе;
- количественной недостаточностью путей оттока, т.е. уменьшением пропускной способности венозного русла;
- недостаточностью сердечной деятельности.

В настоящее время считается, что ХВН – относительно самостоятельная нозологическая форма, первопричиной которой является инициированный венозным стазом каскад патологических изменений на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Такие симптомы, как варикозная трансформация подкожных вен и трофические нарушения кожи, являются частым, но не обязательным проявлением данной патологии.

Венозная система нижних конечностей состоит из глубоких, поверхностных и соединяю-

щих их коммуникантных вен. Все они имеют клапанный аппарат, обеспечивающий ток крови по направлению к сердцу.

Венозный отток обеспечивается с помощью нескольких механизмов, основным из которых является активное сокращение мышц, окружающих глубокие вены. Он наиболее эффективно реализуется во время ходьбы. Адекватное функционирование клапанного аппарата, который препятствует движению крови в обратном направлении, возможно при полном соответствии диаметра вены длине створок клапанов, что достигается благодаря наличию в стенке сосуда гладкомышечных волокон, сокращающихся под воздействием норадреналина.

В основе развития ХВН лежит нарушение нормального венозного оттока из нижних конечностей вследствие возникновения клапанной недостаточности во всех отделах венозного русла, а в ряде случаев (посттромбофлебитический синдром, аплазия и сдавление вен) – за счет нарушения проходимости глубоких вен.

Провоцирующими развитие ХВН являются все факторы, которые вызывают повышение венозного давления. К ним относятся: беременность, длительные статические нагрузки, подъем тяжестей, заболевания бронхов и легких, хронические запоры. Все они вызывают венозную гипертензию, которая является причиной дилатации сосудов и развития вследствие этого недостаточности клапанов. Такой механизм реализуется при варикозной болезни. Реже клапанная недостаточность является следствием перенесенного флеботромбоза. При этом в процессе организации и реканализации тромба створки клапанов глубоких вен полностью разрушаются, что определяет более тяжелое течение посттромбофлебитической болезни.

Указанные факторы ведут к прогрессированию статической и динамической венозной гипертензии, в результате чего происходит дилатация не только подкожных вен, но также венул и капилляров, снижение перфузионного давления в капиллярном русле и увеличение его проницаемости. Нарушение венозного оттока приводит к накоплению тканевых метаболитов, активизации лейкоцитов, появлению большого количества свободных радикалов, местных медиаторов воспаления, что поражает трофику кожи и ухудшает лимфатический дренаж. Конечным результатом этих расстройств является возникновение венозных трофических язв [2].

Развитие и прогрессирование ХВН сопровождается различными жалобами и рядом объективных симптомов. Чаще всего больных беспокоят чувство тяжести, распирающая жара, боли в икроножных мышцах.





Характерная особенность этих признаков заключается в их появлении при длительных статических нагрузках. Как правило, эти симптомы полностью проходят или их интенсивность существенно снижается при ходьбе и после ночного отдыха. Важным признаком заболевания являются судороги в икроножных мышцах, возникающие обычно в ночное время.

Наиболее наглядное внешнее проявление ХВН заключается в расширении, а в дальнейшем и в варикозной (узловой) трансформации подкожных вен, которые в виде извитых синюшных конгломератов распространяются по голени и бедру.

По мере прогрессирования заболевания развиваются трофические нарушения кожи голени. Они обычно появляются в зоне медиальной лодыжки, а затем могут принять циркулярный характер. Первоначально возникают участки гиперпигментации, несколько позже подкожная клетчатка и кожа уплотняются, последняя приобретает характерный «лакированный» вид, свидетельствующий о развитии индуративного целлюлита. В центре пигментированного участка кожи в ответ на минимальную травму появляется небольшой белесоватый участок – так называемая белая атрофия кожи, вслед за которой открывается трофическая язва.

Кроме указанных осложнений, при ХВН часто отмечаются явления вторичной лимфатической недостаточности, сначала в виде приходящего, а затем постоянного отека тыла стопы, лодыжек и нижней трети голени с последующей гиперплазией лимфатической ткани. На этом фоне к венозной патологии часто присоединяются дерматит, экзема и рожистое воспаление, усугубляющие течение основного заболевания [3].

Современное лечение ХВН должно быть комплексным и базироваться на рациональном сочетании хирургических вмешательств, флебосклерозирующего и компрессионного лечения, а также применения различных фармакологических средств. Задача консервативной терапии ХВН заключается не только в устранении основных симптомов заболевания (ощущения тяжести в ногах, боли, отеков, судорог и др.), но и в его профилактике и предотвращении развития осложнений. Таким образом, важно раннее начало лечения этого заболевания, которое должно базироваться на системном подходе.

Основой терапии ХВН независимо от ее генеза и стадии, бесспорно, является максимальная коррекция факторов риска – модификация образа жизни, физические упражнения, снижение массы тела, ношение обуви с соответствующими ортопедическими характеристиками. Базисная терапия ХВН включает применение эластической компрессии, а также использование современных флеботропных препаратов (венотоников, флебопротекторов). В эту группу входит большой арсенал фармакологических средств, как правило, натурального происхождения, способных увеличивать венозный отток из нижних конечностей. Этот эффект венотоников достигается путем суммирования действий



## Ескузан каплі

*Нова сторінка  
в житті ваших ніг*

- Хронічна венозна недостатність
- набряки і судоми в литкових м'язах
- Варикозне розширення вен
- біль і відчуття важкості в ногах
- Патологія венозної системи:
  - на фоні вагітності;
  - при дисгормональних захворюваннях;
  - після тривалого використання гормональних контрацептивів



®



на различные звенья микроциркуляторного русла, а у многих из них — прямым воздействием на тонус венозной стенки. Безусловно, флеботоническое действие следует считать основным эффектом флебопротективных препаратов. Однако все они имеют поливалентный механизм действия: стимулируют лимфоотток; обладают противовоспалительной, антиоксидантной активностью; улучшают гемореологию, стабилизируют эндотелий.

Выделяют четыре группы лекарственных средств, относящихся к венотоникам, — кумарины ( $\alpha$ -бензопироны), флавоноиды ( $\gamma$ -бензопироны — гесперидин, диосмин, рутин, эскулин), сапонины (эсцин, экстракт конского каштана, гинкго билоба) и венотоники синтетического происхождения или комбинированные препараты (кальция добезилат, нафтазон, бензарон). Достаточно убедительную доказательную базу имеют препараты конского каштана (Эскузан), которые назначают как альтернативное лечение эластичной компрессии на начальных стадиях развития ХВН [4].

Природный ареал произрастания конского каштана (*Aesculus hippocastanum* L.) — Юго-Восточная Европа. Его большие коричневые шаровидные семена вначале использовались специалистами для лечения пациентов с дизентерией, бронхитом, геморроем, а также патологией вен. Активно применять экстракт семян конского каштана в терапии хронических заболеваний венозной системы стали несколько десятилетий назад. При этом опубликованные данные подтверждают целесообразность его назначения при ХВН с целью уменьшения боли, ночных судорог икроножных мышц, отеков, чувства зуда и тяжести в нижних конечностях [5].

Первичный активный компонент, содержащийся в экстракте семян конского каштана, — эсцин — является смесью тритерпеновых сапонинов в  $\alpha$ - и  $\beta$ -формах. Другие компоненты представлены биофлавоноидами (кверцетин и кемпферол), проантоцианидином А2 (антиоксидант) и кумаринами (фраксин и эскулин) [6]. В 1960 г. Лоренц и Марек выявили противоотечное и вазопротективное действие экстракта семян конского каштана, обусловленное исключительно эсцином. Активный компонент смеси сапонинов  $\beta$ -эсцин входит в состав большинства лекарственных средств на основе экстракта семян конского каштана, используемых при венозной недостаточности [7].

Эффективность данных препаратов обусловлена угнетением активности лизосомных ферментов, что предупреждает распад протеогликанов капиллярной стенки [8]. Кроме того, экстракт семян конского каштана обладает противовоспалительным [9] и мощным сосудосуживающим свойствами [10]; оказывает положительное влияние на венозный тонус и повышает скорость тока венозной крови [11].

По данным Кокрановских обзоров, терапия ХВН препаратами, содержащими *Aesculus hippocastanum* L., в сравнении с плацебо была более эффективна в уменьшении боли, чувства усталости, напря-

жения, зуда, отека лодыжки и щиколотки (Pittler M.H., Ernst E., 2004).

Результаты клинических трайлов свидетельствуют, что применение экстракта семян конского каштана может быть столь эффективным, как 0-( $\beta$ -гидроксиэтил)-рутозидов (Rehn D., Unkauf M. et al., 1996) и компрессионной терапии (Diehm C. et al., 1996).

Результаты четырех клинических исследований при участии пациентов с ХВН и одного — с участием больных варикозным расширением вен продемонстрировали эффективность этих лекарственных средств, что проявлялась в объективном уменьшении отека голени и субъективном ослаблении боли, чувства тяжести и зуда в нижних конечностях. Препараты на основе экстракта семян конского каштана обладают высоким профилем безопасности и переносимости, их применение является эффективным методом лечения пациентов с венозной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (Suter A. et al., 2006).

В заключение следует подчеркнуть, что эффективное лечение ХВН возможно лишь при индивидуальном подходе к каждому конкретному клиническому случаю, рациональному использованию современного арсенала хирургических и терапевтических технологий, четкому осознанию пациентом необходимости следовать рекомендациям врача. Это может быть обеспечено только тесным сотрудничеством флебологов и врачей других специальностей, в частности гинекологов. Последние в своей практике часто сталкиваются с необходимостью лечения венозной патологии на фоне беременности, при дисгормональных заболеваниях, после длительного использования гормональных контрацептивов и др.

## Литература

1. Eberhardt R.T. Chronic venous insufficiency / Eberhardt R.T., Raffetto J.D. // *Circulation*. — 2005. — N 111. — P. 2398-2409.
2. Богачев В.Ю. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей: современные принципы лечения. Заболевания периферических сосудов / Богачев В.Ю. // *Consilium Medicum*. — Vol. 5, N 5. — 2003.
3. Лишневецкая В.Ю. Хроническая венозная недостаточность: практические аспекты / В.Ю. Лишневецкая // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. — 2009. — № 6-7 (24).
4. Олійник М.В. Хронічна венозна недостатність / Олійник М.В., Приходько В.Ю. — *Ліки України*. — 2010. — № 3 (12).
5. World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. — Geneva, Switzerland: WHO; 2002.
6. Bombardelli E., Morazzoni P. *Aesculus hippocastanum* L. // *Fitoterapia*. — 1996. — N 67. — P. 483-511.
7. Lorenz D., Marek M.L. The active therapeutic principle of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*). Part I. Classification of the active substance. *Arzneimittelforschung*. / Lorenz D., Marek M.L. — 1960. — N 10. — P. 263-272.
8. Kreysel H.W. A possible role of lysosomal enzymes in the pathogenesis of varicosis and the reduction in their serum activity by Venostasin / Kreysel H.W., Nissen H.P., Enghofer E. — *VASA*. — 1983. — N 4. — P. 377-382.
9. Cebo B. Pharmacological properties of saponin fractions obtained from domestic crude drugs: *Saponaria officinalis*, *Primula officinalis* and *Aesculus hippocastanum* / Cebo B., Krupinska H., Mazur J., Czarniecki R. // *Herba Polonica*. — 1976. — N 22. — P. 154-162.
10. Damas P., Volon G., Damas J., Lecomte J. Sur l'action antioedeme de l'escine. *Bull Soc Roy Sci Liege*. 1976; 45: 436-442.
11. Klemm J. Stromungsgeschwindigkeit von Blut in varikosen Venen der unteren Extremitäten. Einfluss eines Venentherapeutikums (Venostasin) / Klemm J. — *Munchen Med Wechenschr*. 1982; 124: 579-582.

Подготовила Марина Малей





# Эпигенетическая эпидемиология ассоциированных с возрастом заболеваний

А.М. Вайсерман, д.мед.н., заведующий лабораторией эпигенетики  
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева АМН Украины»



До недавнего времени предполагалось, что риск возникновения тех или иных возраст-зависимых заболеваний обусловлен генетической предрасположенностью и средовыми факторами, являющимися триггерами патологических процессов (включая доступность пищевых ресурсов, инфекции, физическую активность, социальное поведение и др.). Доминировало мнение, что на генетическом уровне предрасположенность к заболеваниям зависит от изменений линейной структуры ДНК в результате мутаций (делетий, тандемных дупликаций, амплификаций генов и т.д.), приводящих к искажению регулирования экспрессии генов. Генетическая эпидемиология и сейчас является ключевым компонентом эпидемиологической парадигмы (Burke, Press, 2006). Известно, что развитие многих заболеваний, например муковисцидоза (цистического фиброза), практически полностью зависит от единичной генетической мутации (Strausbaugh, Davis, 2007).

В то же время риск возникновения многих заболеваний не может быть сведен только к определенным генетическим детерминантам. В некоторых случаях воздействие тех или иных средовых факторов приводит к повышению темпа мутирования, генетических повреждений и, как следствие, к возникновению определенных заболеваний (Meng et al., 2005). Средовые факторы могут также воздействовать на генетическую экспрессию, не влияя на последовательность нуклеотидных оснований, входящих в состав ДНК, т.е. индуцируя определенные эпигенетические изменения. К эпигенетическим модификациям относят митотически (иногда и мейотически) наследуемые изменения, не влияющие на последовательность нуклеотидов в составе ДНК. В отличие от первичной структуры ДНК организма, которая окончательно фиксируется в процессе оплодотворения и в дальнейшем может изменяться только за счет мутаций, эпигенетические метки достаточно динамичны, крайне чувствительны к различным средовым влияниям и могут изменяться на протяжении всей жизни (Fraga, Esteller, 2007). Индуцированные средовыми воздействиями эпигенетические

изменения ДНК могут быть адаптивными, обуславливающими лучшее функционирование организма в изменяющемся окружении (Gravina, Vijg, 2010), однако могут также являться причиной различных заболеваний (Godfrey et al., 2007).

Эпигенетику можно определить как процесс взаимодействия генотипа организма со средой при формировании фенотипа. Она изучает механизмы, при помощи которых на основе генетической информации, заключенной в одной клетке (зиготе), за счет различной экспрессии генов в разных типах клеток может осуществляться развитие многоклеточного организма, состоящего из дифференцированных клеток (Akhtar, Cavalli, 2005). Следует отметить, что многие исследователи до сих пор относятся к эпигенетике скептически, поскольку в ее рамках допускается вероятность негеномного наследования в качестве адаптивного ответа на средовые изменения, что противоречит доминирующей в настоящее время геноцентрической парадигме (Jaenisch, Bird, 2003; Godfrey et al., 2007).

**Механизмы эпигенетического регулирования.** Изучение эпигенетических механизмов – достаточно активно развивающаяся в последние годы область научных исследований. Основными механизмами эпигенетического контроля считаются метилирование ДНК, ремоделирование хроматина, регуляция на уровне РНК (в частности РНК-интерференция), прионизация белков и инактивация X-хромосом (Morris, 2005; Esteller, 2005).

В настоящее время из эпигенетических механизмов наиболее хорошо изучен процесс метилирования цитозинового основания ДНК (Holliday, 1989, 1991; Ванюшин, 2006). Интенсивные исследования роли метилирования в регуляции генетической экспрессии, в т.ч. при старении, были начаты еще в 70-е годы прошлого века, когда появились «пионерские» работы Б.Ф. Ванюшина (1974), Г.Д. Бердышева и соавт. (1977). Процесс метилирования ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца (Bird, 2007; Chandler, 2007). Метилирование ДНК в основном присуще эукариотам.



У человека метилировано около 1% геномной ДНК. За этот процесс отвечают три фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами 1, 3a и 3b (DNMT1, DNMT3a и DNMT3b соответственно). Предполагается, что DNMT3a и DNMT3b – это *de novo* метилтрансферазы, которые осуществляют формирование паттерна метилирования ДНК на ранних стадиях развития, а DNMT1 – на более поздних этапах жизни организма. Функция метилирования заключается в активации/инактивации гена. Метилирование приводит к подавлению активности гена, а деметилирование – к его активации. Установлено, что даже незначительные изменения в уровне метилирования ДНК могут существенно влиять на уровень генетической экспрессии (Boyes, Bird, 1992; Hsieh, 2007). Как отмечал Р. Холлидей (1989), метильная группа выполняет роль «предохранителя». Чем меньше метильных групп, тем более клетка дифференцирована. Чем выше степень метилирования ДНК, тем ниже степень дифференцировки, тем клетка моложе (Holliday, 1989). Классическим примером деметилирования, широко упоминаемым в литературе, является онтогенез некоторых видов лососевых рыб. Практически мгновенное старение рыб этого вида непосредственно после нереста сопровождается массивным деметилированием ДНК.

Другим достаточно хорошо изученным эпигенетическим механизмом является модификация гистонов, например посттрансляционные модификации N-концевых хвостиков гистонов путем их ацетилирования. Сниженная аффинитивность (сродство) ацетилированных гистонов с ДНК приводит к разрыхлению структуры хроматина и соответственно к увеличению транскрипционной активности генов. Напротив, деацетилирование гистонов ассоциировано со снижением транскрипционной активности и гетерохроматизацией. Модификация гистонов и метилирование ДНК совместно определяют особенности упаковки хроматина, от которой в свою очередь зависит то, какие гены или наборы генов транскрибируются. Однако до сих пор не выяснено, влияют ли средовые факторы на «гистоновый код» и на метилирование ДНК сходным образом.

В последнее время большое внимание специалистов привлечено к изучению роли малых интерферирующих РНК (siRNA) в процессах регуляции генетической активности (Verdel et al., 2004; Matzke, Birchler, 2005). Интерферирующие РНК могут изменять стабильность и трансляцию мРНК путем моделирования функций полисом и структуры хроматина.

**Эпигенетика и развитие.** Метилирование является очень динамичным процессом, особенно на этапе раннего эмбриогенеза. Процессы, связанные с метилированием, определяют инактивацию X-хромосом, геномный импринтинг и клеточную дифференцировку. Механизмы глобального эпигенетического перепрограммирования генома клетки в процессе клеточного цикла хорошо изучены в экс-

периментальных исследованиях, осуществленных на клеточных культурах (Kangaspeska et al., 2008; Metivier et al., 2008). В ходе индивидуального развития млекопитающих первоначально метилированные геномы сперматозоидов и яйцеклеток уже к началу восьмиклеточной стадии бластоцисты подвергаются глобальному деметилированию. На стадии имплантации эмбриона паттерны метилирования восстанавливаются *de novo*. На протяжении жизни взрослого организма паттерны метилирования специфичны для каждого типа клеток и тканей. Однако доказано, что изменения в метилировании ДНК могут происходить даже в полностью дифференцированных постмитотических клетках. Например, в нейронах были выявлены модификации метилирования ДНК, связанные с напряженной мозговой деятельностью (обучением, запоминанием и т.д.) (Martinowich et al., 2003). Искажение этих паттернов во взрослой жизни связано со старением и развитием заболеваний (Monk et al., 1987; Kafri et al., 1992; Issa, 2000).

**Эпигенетика и старение.** В последние годы накоплено большое количество доказательств того, что эпигенетические процессы играют важную роль на поздних этапах жизни. В частности, при старении происходят широкомасштабные изменения паттернов метилирования (Gravina, Vijg, 2009). Предполагается, что эти процессы находятся под генетическим контролем. Обычно наибольшее количество метилированных цитозиновых оснований наблюдается в ДНК, выделенных из эмбрионов или новорожденных животных, и это количество постепенно уменьшается с возрастом (Richardson, В. 2003). Ассоциированное с возрастом снижение уровня метилирования ДНК обнаружено в культивированных лимфоцитах мышей, хомяков и людей (Wilson et al., 1987). Оно носит систематический характер, но может быть ткане- и геноспецифичным (Richardson, 2003). Например, Тра и соавт. (2002) при сопоставлении более чем 2000 локусов в Т-лимфоцитах, выделенных из периферической крови новорожденных, а также людей среднего и старшего возраста, выявили, что 23 из этих локусов с возрастом подвергаются гиперметилированию и 6 – гипометилированию; причем сходные изменения характера метилирования выявлены и в других тканях: поджелудочной железе, легких и пищевом тракте. Процесс возрастного деметилирования может быть ускорен при определенных патологических условиях, в частности при различных возрастзависимых патологиях человека, таких как рак и заболевания иммунной системы (Liu et al., 2003; Schumacher, 2010). Выраженные эпигенетические искажения выявлены у больных прогерией Хатчинсона – Гилфорда (Scaffidi, Misteli, 2005).

Предполагается, что деметилирование с возрастом приводит к хромосомным перестройкам за счет активации мобильных генетических элементов (МГЭ), которые обычно подавляются при помощи метилирования ДНК (Barbot et al., 2002; Bennett-Baker, 2003). Систематическое снижение с возрастом



уровня метилирования может по меньшей мере отчасти быть причиной возникновения многих комплексных заболеваний, которые нельзя объяснить, опираясь лишь на классические постулаты генетики (Wang et al., 2008). Еще одним процессом, происходящим в онтогенезе параллельно с деметилированием и влияющим на процессы эпигенетического регулирования, является конденсация хроматина (гетерохроматинизация), с возрастом приводящая к снижению генетической активности (Лежава, 1980, 2001). В ряде работ возрастзависимые эпигенетические изменения были продемонстрированы также в половых клетках. Направление этих изменений, по всей видимости, является генспецифичным (Flanagan et al., 2006).

**Гипотеза эпигенетического дрейфа.** Эпигеном является высокодинамичной и в то же время жестко контролируемой структурой. Потеря контроля над эпигеномом с возрастом может быть одной из главных причин возникновения старения и возрастзависимых заболеваний. Недавно Акселем Шумахером была выдвинута новая эволюционная эпигенетическая гипотеза старения (гипотеза эпигенетического дрейфа), предлагающая теоретический базис для обоснования многих возрастных феноменов, которые не могут быть объяснены при помощи классических представлений о природе старения (Schumacher, 2010). В соответствии с этой гипотезой предполагается, что старение — это следствие прогрессивного накопления эпигенетических повреждений из-за ограниченной мощности репарационной системы. Возрастзависимый эпигенетический дрейф является естественным феноменом, проявляющимся у всех здоровых индивидов. Однако с возрастом он может становиться неблагоприятным для жизнедеятельности, приводя к развитию комплексных заболеваний. Эпигенетический дрейф был выявлен в тканях здоровых людей, однако в тканях, полученных от пациентов с болезнью Альцгеймера, он оказался существенно более выраженным (Fraga et al., 2005; Wang et al., 2008).

А. Шумахер высказал предположение, что в то время как темп накопления генетических мутаций повышается с возрастом линейно, уровень накопления эпимутаций после того, как достигнут определенный порог клеточной эпигенетической дерегуляции, повышается экспоненциально. Достигая порога, эти изменения вследствие «резонансного эффекта» могут нарушать генетический и эпигенетический гомеостаз, приводя таким образом к значительно более быстрому эпигенетическому дрейфу. Его темп может не только определяться единичными изменениями в геноме, но также и зависеть от общегеномных системных механизмов.

Допускается, что те или иные средовые влияния могут привести к возникновению длительно сохраняющихся «эпигенетических отпечатков», особенно в постмитотических клетках (нейронах и т.д.). Эти отпечатки могут оказывать негативное влияние на организм даже по прошествии многих лет после воздействия. Например, выявлено, что влияние

металлов-ксенобиотиков, в частности свинца, на крыс в период их развития приводит к отсроченной сверхэкспрессии гена APP, который играет критическую роль в развитии болезни Альцгеймера. Этот эффект проявляется даже через 20 мес после воздействия (Zawia, Basha, 2005).

Для лучшего понимания процессов, связанных с эпигенетическим дрейфом, А. Шумахер предлагает не только осуществлять исследования возрастзависимых заболеваний, но также изучать эпигенетические паттерны у долгожителей. Если средовые изменения играют ключевую роль в эпигенетическом дрейфе, можно предположить, что долгоживущие индивиды являются носителями большего количества негативных возрастных эпимутаций в сравнении с другими членами популяции. Однако определенные комплексные особенности их эпигенотипа могут защищать их от повреждающего эффекта этих эпимутаций (Schumacher, 2010).

### **Роль эпигенетических факторов в этиологии возрастзависимых заболеваний**

Нарушения, происходящие в эпигеноме («эпимутации»), являются причиной развития многих заболеваний (Holliday, 1991). Предполагается, что эпимутации возникают в 100 раз чаще, чем генетические мутации (Goyal et al., 2006). Они могут возникать как случайно, так и специфическим образом, в ответ на определенные изменения среды. Наибольшее количество эпимутаций появляется на ранних этапах развития, сопровождающихся быстрым клеточным ростом и эпигенетическим ремоделированием.

Во многих исследованиях показано, что предрасположенность к ряду возрастзависимых заболеваний связана с условиями раннего онтогенеза. Во множестве работ, осуществленных в разных странах, подтверждены ассоциации между низким весом при рождении и повышенным риском коронарных заболеваний сердца, гипертензии, инсульта, депрессии, сахарного диабета (СД) 2-го типа и остеопороза на поздних этапах жизни (Godfrey et al., 2007; Dolinoy et al., 2007). Авторы данных исследований высказывают мнение, что выявленные ими ассоциации в значительной степени зависят от процессов, происходящих на эпигенетическом уровне.

Отклонения от нормального эпигенетического профиля обнаружены при злокачественных новообразованиях различных локализаций (Feinberg et al., 2006) и, по всей видимости, играют важную роль в этиологии других возрастзависимых хронических заболеваний, включая ожирение, СД 2-го типа, коронарную болезнь сердца (Schumacher, Petronis, 2006), а также астму (Miller, Ho, 2008), аллергию (Steinke et al., 2008), аутизм (Schanen, 2006), маниакально-депрессивные расстройства и шизофрению (Abdolmaleky et al., 2008). Изменения эпигенетического профиля также были обнаружены при некоторых негативных последствиях для здоровья, сопряженных с применением современных репродуктивных технологий (Niemitz, Feinberg, 2004).



Таким образом, предрасположенность к заболеваниям является результатом комплексного взаимодействия между генетическими факторами и эпигенетическими маркерами, фиксирующимися в эпигеноме в ответ на воздействие определенных эндогенных и экзогенных факторов (Jaenisch, Bird, 2003). Хорошо известные существенные эпидемиологические различия в уровне распространенности возрастзависимых заболеваний в разных популяциях являются очевидным доказательством того, что провоцировать развитие этих болезней могут определенные средовые триггеры. В частности «вестернизированный» образ жизни может быть существенным компонентом при развитии возрастных заболеваний мозга. Сходная ситуация наблюдается и в отношении других комплексных болезней, в т.ч. рака (Schumacher, 2010). Исследования, проведенные с участием мигрантов, показали, что распространенность рака повышается вследствие миграции населения, что предполагает важный вклад смены окружающих средовых условий в развитие этого заболевания (Hemminki et al., 2006). Очевидно, для дальнейшего познания того, как среда (пищевые и поведенческие особенности разных популяций и т.д.) влияет на распространенность возрастзависимых заболеваний, необходимы дальнейшие интенсивные кросс-культуральные исследования.

**Злокачественные новообразования.** Наиболее четко эпигенетическая этиология продемонстрирована для злокачественных новообразований. Повышение уровня метилирования генов-супрессоров опухолевого роста в раковых тканях в сопоставлении с нераковыми иногда достигает 100% (Esteller, 2007). Доказано, что развитие онкопатологии может быть остановлено при изменении метилирования определенных генетических сайтов в раковых клетках (Ehrlich, 2006). Специфические профили метилирования также ассоциированы с факторами, которые позволяют прогнозировать развитие рака (Cho et al., 2007). Особенностью эпигенетических процессов, происходящих в раковых клетках, является то, что наряду с глобальным деметилированием ДНК (которое обычно связывают с хромосомной нестабильностью) в них одновременно происходит гиперметилирование определенных промоторов генов-супрессоров рака (Esteller, 2007). Кроме того, эти изменения в метилировании ДНК ассоциированы с модификацией гистонов. Например, уровень триметилирования лизинового H4-гистона в положении 20 (K20-H4), осуществляющегося в клетках в процессе дифференцировки (Biron et al., 2004) и увеличивающегося как с возрастом (Prokocimer et al., 2006), так и при различных прогериях (Shumaker et al., 2006), в раковых клетках обычно снижен (Fraga, Esteller, 2005). Считается, что снижение уровня триметилирования K20-H4 в раковых клетках может быть следствием снижения уровня экспрессии K20-H4-специфической метилтрансферазы Suv4-20h (Pogribny et al., 2006), гена супрессора RB (Isaac et al., 2006), а также дерегуляции других

гистон-модифицирующих энзимов. До настоящего времени еще не известно, изменяется ли уровень экспрессии этих гистон-модифицирующих энзимов с возрастом. Как показано в ряде исследований, примечательно то, что уровень экспрессии двух маркеров модификации гистонов (моноацетилированного K16-H4 и ацетилированного K9-H3), ассоциированных с anti-aging гистоновой диацетилазой SIRT1, изменяется в процессе канцерогенеза (Pruitt et al., 2006). Искажение регуляции SIRT1 продемонстрировано при карциномах легких, лимфомах и саркомах мягких тканей мышей (Chen et al., 2005), а также при раке легких (Yeung et al., 2004), простаты (Kuzmichev et al., 2005) и лейкемии (Bradbury et al., 2005) у людей. В ряде работ выявлено, что регуляция гистонов, осуществляющаяся при помощи всех перечисленных факторов (SIRT1, K16-H4 и K9-H3) (Vaquero et al., 2004), радикально изменяется при различных типах онкозаболеваний (Fraga, Esteller, 2005). Так, установлено, что снижение ацетилирования K9-H3 ассоциировано с повышением риска развития рака простаты повторно (Seligson et al., 2005). Доказано, что раковые клетки имеют сниженный уровень ацетилирования K16-H4 (Fraga et al., 2005b). Предполагают, что снижение ацетилирования K16-H4 при раке может быть следствием дерегуляции K16-H4-специфичной гистон-ацетилтрансферазы hMOF (Pfister et al., 2008). На сегодняшний день взаимосвязь между повышенной активностью SIRT1 при раке и ее сниженной активностью при старении недостаточно изучена и, по мнению ряда авторов, представляет собой многообещающую область исследований для дальнейшего понимания природы возрастных процессов (Sasaki et al., 2006). При исследовании членов семей с четко установленной семейной предрасположенностью к раку в их половых клетках были идентифицированы эпимутации в генах, отвечающих за репарацию ошибочно спаренных нуклеотидов (мисматч-репарацию, mismatch repair) MLH1 (Suter et al., 2004) и MSH2 (Chan et al., 2006). Независимо от того, отражают ли эти эпимутации истинное трансгенерационное генетическое наследование, они могут индуцировать карциногенез тем же образом, что и генетические мутации в аналогичных локусах. Было показано, что приблизительно половина генов-супрессоров опухолей, которые обуславливают случаи семейного рака, при спорадических формах рака также демонстрируют эпигенетическую репрессию (Jones, Baylin, 2002).

Значимые изменения в уровне метилирования, наблюдаемые между раковыми и нераковыми тканями, не были обнаружены в исследованиях, касающихся других комплексных заболеваний, в частности в тех случаях, когда различия в уровне метилирования определенных сайтов у больных людей по сравнению со здоровыми не превышали 10% (Chan et al., 2004). Поэтому интерпретация функциональных последствий подобных изменений является проблематичной.



**Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ)** являются ведущей причиной смертности, особенно на постсоветском пространстве. Если в развитых странах они приводят к смерти в 27%, а в развивающихся – в 21% случаев (Lopez et al., 2006), то, по данным Государственного комитета статистики, в Украине КВЗ являются причиной смерти 63% населения (Статистический ежегодник Украины, 2008). При этом менее чем 5% риска развития КВЗ обусловлены генетической составляющей. Таким образом, эпигенетические факторы и факторы образа жизни детерминируют большую часть вариаций (Willett, 2002).

Наиболее очевидна связь между эпигенетическими факторами и КВЗ при гипергомоцистеинемии (нарушение обмена серосодержащих аминокислот, приводящее к повышению концентрации аминокислоты гомоцистеина в крови). Гипергомоцистеинемия является общепризнанным фактором риска КВЗ. Механизмы, определяющие ассоциацию гипергомоцистеинемии с КВЗ, еще не определены. Однако поскольку известно, что повышение концентрации гомоцистеина приводит к нарушению одноуглеродного метаболизма и соответственно метилирования ДНК, предполагается, что основную роль в этой ассоциации играют именно эпигенетические механизмы (Castro et al., 2006). В ряде работ было показано, что изменения метилирования ДНК (как гипо-, так и гиперметилирование), связанные с определенными факторами питания, могут являться первичным звеном атерогенеза (Ying et al., 2000).

**СД 2-го типа.** Недавний метаанализ публикаций в системе Medline позволил выявить, что эпигенетические факторы чаще всего приводятся в качестве наиболее вероятного механизма СД 2-го типа (Wren, Garner, 2005). В ряде исследований было установлено, что на риск развития СД 2-го типа у людей может влиять характер питания в родительском и даже предродительском поколениях (Pembrey et al., 2006). Доказательства этой взаимосвязи обнаружили в экспериментальных исследованиях, в которых было продемонстрировано, что пренатальное и раннее постнатальное питание может влиять на эндокринные функции поджелудочной железы и экспрессию генов в ее клетках (Waterland, Garza, 2002). Во многих публикациях было показано, что ген *COX7A1*, вовлеченный в метаболизм глюкозы, демонстрирует увеличение метилирования с возрастом (Ronn et al., 2008). Поскольку риск развития СД 2-го типа повышается с возрастом, авторы представленной работы предполагают, что увеличение метилирования промотора гена *COX7A1* с возрастом может быть одной из причин развития СД 2-го типа.

**Ожирение.** Во многих экспериментальных исследованиях выявлено, что отклонения от нормального эпигенетического профиля могут являться причиной ожирения (Waterland, 2005). Так, клонированные мыши имеют нормальный вес при рождении, но часто на поздних этапах жизни склонны к ожирению в сравнении с неклонированными (Tamashiro et al., 2002). Сходный феномен у клонированных овец

(«синдром больших потомков») также связывают с эпигенетическими изменениями (Young et al., 2001). В последние годы активно изучаются эпигенетические маркеры, ассоциированные с заболеваниями, связанными с нарушениями пищеварения у людей (Frieling et al., 2008).

**Болезнь Альцгеймера.** Ванг и соавт. (2008) в своем недавнем исследовании при помощи MALDI-TOF масс-спектрометрии (масс-спектрометрии?) выявили связь между возрастными эпигенетическими изменениями в промоторах 12 генов, предположительно имеющих отношение к возникновению болезни Альцгеймера, и предрасположенностью к этому заболеванию. Изучая посмертные образцы тканей мозга у людей, умерших в возрасте 65-85 лет, они обнаружили следующее. Если у пациентов, у которых болезнь Альцгеймера была выявлена в относительно молодом возрасте, изменения эпигенетических маркеров в сопоставлении с контролем (молодыми здоровыми людьми) были незначительными, то у лиц с поздней манифестацией заболевания (late-onset Alzheimer's disease, LOAD) эти изменения оказались значительно более выраженными. Авторы высказывают мнение, что возраст начала заболевания и его течение могут в значительной степени быть обусловлены эпигенетическим дрейфом. В недавнем исследовании монозиготных близнецов в парах, дискордантных по болезни Альцгеймера, у близнецов с этим заболеванием было выявлено существенное глобальное деметилирование ДНК в клетках определенных участков мозга в сравнении с контролем (их близнецами без болезни Альцгеймера) (Mastroeni et al., 2009). Установлено, что содержание  $\beta$ -амилоидного белка, играющего важную роль в возникновении болезни Альцгеймера, ассоциировано с деметилированием цитозиновых оснований ДНК (Tohgi et al., 1999).

### Прогнозы и перспективы

В последние годы уже практически ни у кого не вызывает сомнений, что эпигенетические факторы играют ключевую роль в развитии возрастзависимых заболеваний. Некоторые специалисты считают эпигенетику даже «эпицентром современной медицины» (Feinberg, 2008). Нынешние генетико-эпидемиологические исследования являются основным источником знаний о совместном влиянии генотипа и определенных средовых воздействий на риск развития заболеваний. Обогащение их эпигенетическими подходами может помочь прояснить функциональный базис, лежащий в основе таких совместных эффектов. Разработка генетико-эпигенетической модели развития заболеваний позволит создать стартовую позицию для включения эпигенетических данных в генетические исследования (Feinberg, 2008). Для выхода на следующий уровень познания процессов в данной сфере дальнейшие изыскания должны быть сосредоточены на уровне целостного генома и возможности комплексного «онтогенетического репрограммирования».



В настоящее время началась реализация широко-масштабных научных проектов в этой области, например направленных на изучение чувствительности эпигенома к эстрогенным влияниям. Дальнейший прогресс исследований в данной сфере связывают с применением современных технологических платформ, таких как масс-спектрометрия, биоинформационный анализ, пиросеквенирование и т.д.

Период сверхвысокой чувствительности в раннем онтогенезе у людей продолжается достаточно долго (в течение многих месяцев и даже лет), поэтому окружающая среда может оказывать существенное влияние на процессы, связанные с эпигенетическим программированием. Кроме того, некоторые фенотипические изменения могут манифестировать только спустя многие годы после их возникновения на эпигенетическом уровне. Более глубокое познание эпигенетических процессов, по всей видимости, приведет к пересмотру основополагающих представлений о природе заболеваний. Поскольку эти процессы являются потенциально обратимыми, расшифровка эпигенетических механизмов, приводящих к развитию болезней, даст возможность разработать превентивные стратегии, позволяющие эффективно противодействовать возникновению патологий. Эти стратегии могут включать различные изменения в режиме питания, образе жизни, а также применение определенных фармакологических средств. В будущем клиническая практика, вероятно, будет направлена на улучшение здоровья людей, эволюционируя от современной паллиативной помощи к персонализированной превентивной медицине, в значительной степени основанной на определении эпигенетических маркеров.

### Литература

1. Ванюшин Б.Ф., Бердышев Г.Д. Молекулярно-генетические механизмы старения // М.: Медицина, 1977. — 295 с.
2. Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК в клетках различных организмов // Успехи соврем. биологии. — 1974. — Т. 77, № 2. — С. 68-90.
3. Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 9. — С. 1186-1199.
4. Лежава Т.А. Гетерохроматинизация — один из ведущих факторов старения // Цитология и генетика. — 1980. — Т. 14, № 3. — С. 71-76.
5. Лежава Т.А. Функциональные особенности хромосом человека и старение // Успехи геронтологии. — 2001. Вып. 8. — С. 34-43.
6. Статистический ежегодник Украины за 2007 год. Гос. комитет статистики Украины; ред. А.Г. Осауленко // К.: Консультант, 2008. 571 с.
7. Abdolmaleky H.M., Smith C.L., Zhou J.R. et al. Epigenetic alterations of the dopaminergic system in major psychiatric disorders // *Meth. Mol. Biol.* — 2008. — V. 448. — P. 187-212.
8. Bird A. Perceptions of epigenetics // *Nature*. 2007. — V. 447. — P. 396-398.
9. Akhtar A., Cavalli G. The epigenome network of excellence // *PLoS Biol.* — 2005. — V. 3. — P. 177 p.
10. Barbot W., Dupressoir A., Lazar V., Heidmann T. Epigenetic regulation of an IAP retrotransposon in the aging mouse: progressive demethylation and de-silencing of the element by its repetitive induction // *Nucleic Acids Res.* — 2002. — V. 30. — P. 2365-2373.
11. Bird A. Perceptions of epigenetics // *Nature*. — 2007. — V. 447. — P. 396-398.
12. Biron V.L., McManus K.J., Hu N. et al. Distinct dynamics and distribution of histone methyl-lysine derivatives in mouse development // *Dev. Biol.* — 2004. — V. 276. — P. 337-351.
13. Boyes J., Bird A. Repression of genes by DNA methylation depends on CpG density and promoter strength: evidence for involvement of a methyl-CpG binding protein // *EMBO J.* — 1992. — V. 11. — P. 327-333.
14. Bradbury C.A., Khanim F.L., Hayden R. et al. Histone deacetylases in acute myeloid leukaemia show a distinctive pattern of expression that changes selectively in response to deacetylase inhibitors // *Leukemia*. — 2005. — V. 19. — P. 1751-1759.
15. Burke W., Press N. Genetics as a tool to improve cancer outcomes: ethics and policy // *Nat. Rev. Cancer*. — 2006. — V. 6. — P. 476-482.
16. Castro R., Rivera I., Blom H.J. et al. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinaemia and vascular disease: an overview // *J. Inher. Metab. Dis.* — 2006. — V. 29. — P. 3-20.
17. Chan T.L., Yuen S.T., Kong C.K. et al. Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *Nat. Genet.* — 2006. — V. 38. — P. 1178-1183.
18. Chan Y., Fish J.E., D'Abreo C. et al. The cell-specific expression of endothelial nitric-oxide synthase: a role for DNA methylation // *J. Biol. Chem.* — 2004. — V. 279. — P. 35087-35100.
19. Chandler V.L. Paramutation: from maize to mice // *Cell*. — 2007. — V. 128. — P. 641-645.
20. Chen W.Y., Wang D.H., Yen R.C. et al. Tumor suppressor HIC1 directly regulates SIRT1 to modulate p53-dependent DNA-damage responses // *Cell*. — 2005. — V. 123. — P. 437-448.
21. Cho N.Y., Kim B.H., Choi M. et al. Hypermethylation of CpG island loci and hypomethylation of LINE-1 and Alu repeats in prostate adenocarcinoma and their relationship to clinicopathological features // *J. Pathol.* — 2007. — V. 211. — P. 269-277.
22. Dolinoy D.C., Weidman J.R., Jirtle R.L. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease // *Reprod. Toxicol.* — 2007. — V. 23. — P. 297-307.
23. Ehrlich M. Cancer-linked DNA hypomethylation and its relationship to hypermethylation // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 2006. — V. 310. — P. 251-274.
24. Esteller M. Aberrant DNA methylation as a cancer-inducing mechanism // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2005. — V. 45. — P. 629-656.
25. Esteller M. Epigenetic gene silencing in cancer: the DNA hypermethylome // *Hum. Mol. Genet.* — 2007. — V. 16. — P. 50-59.
26. Feinberg A.P., Ohlsson R., Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer // *Nat. Rev. Genet.* 2006. V. 7. P. 21-33.
27. Feinberg A.P. Epigenetics at the epicenter of modern medicine // *JAMA*. 2008. V. 299. P. 1345-1350.
28. Flanagan J.M., Pependikyte V., Pozdniakovaite N. et al. Intra- and interindividual epigenetic variation in human germ cells // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. V. 79. P. 67-84.
29. Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005a. V. 102. P. 10604-10609.
30. Fraga M.F., Ballestar E., Villar-Garea A. et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer // *Nat. Genet.* 2005b. V. 37. P. 391-400.
31. Fraga M.F., Esteller M. Towards the human cancer epigenome: a first draft of histone modifications // *Cell Cycle*. 2005. V. 4. P. 1377-1381.
32. Fraga M.F., Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks // *Trends Genet.* 2007. V. 23. P. 413-418.
33. Frieling H., Bleich S., Otten J. et al. Epigenetic downregulation of atrial natriuretic peptide but not vasopressin mRNA expression in females with eating disorders is related to impulsivity // *Neuropsychopharmacology*. 2008. V. 33. P. 2605-2609.
34. Godfrey K.M., Lillycrop K.A., Burdge G.C. et al. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease // *Pediatr. Res.* 2007. V. 61. P. 5-10.
35. Goyal R., Reinhardt R., Jeltsch A. Accuracy of DNA methylation pattern preservation by the Dnmt1 methyltransferase // *Nucleic Acids Res.* 2006. V. 34. P. 1182-1188.
36. Gravina S., Vijg J. Epigenetic factors in aging and longevity // *Pflugers Arch.* 2010. V. 459. P. 247-258.
37. Hemminki K., Lorenzo Bermejo J., Forsti A. The balance between heritable and environmental aetiology of human disease // *Nat. Rev. Genet.* 2006. V. 7. P. 958-965.
38. Holliday R. DNA methylation and epigenetic mechanisms // *Cell Biophys.* 1989. V. 15. P. 15-20.
39. Holliday R. Mutations and epimutations in mammalian cells // *Mutat. Res.* 1991. V. 250. P. 351-363.





40. Hsieh C.L. Dependence of transcriptional repression on CpG methylation density // *Mol. Cell Biol.* 1994. V. 14. P. 5487–5494.
41. Isaac C.E., Francis S.M., Martens A.L. et al. The retinoblastoma protein regulates pericentric heterochromatin // *Mol. Cell Biol.* 2006. V. 26. P. 3659–3671.
42. Issa J.P. CpG-island methylation in aging and cancer // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2000. V. 249. P. 101–118.
43. Jaenisch R., Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals // *Nat. Genet.* 2003. V. 33. P. 245–254.
44. Jones P.A., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetic events in cancer // *Nat. Rev. Genet.* 2002. V. 3. P. 415–428.
45. Kafri T., Ariel M., Brandeis M. et al. Developmental pattern of gene-specific DNA methylation in the mouse embryo and germ line // *Genes Dev.* 1992. V. 6. P. 705–714.
46. Kangaspeka S., Stride B., Me tivier R. et al. Transient cyclical methylation of promoter DNA // *Nature.* 2008. V. 452. P. 112–115.
47. Kuzmichev A., Margueron R., Vaquero A. et al. Composition and histone substrates of polycomb repressive group complexes change during cellular differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. V. 102. P. 1859–1864.
48. Liu L., Wylie R.C., Andrews L.G. et al. Aging, cancer and nutrition: the DNA methylation connection // *Mech. Ageing Dev.* 2003. V. 124. P. 989–998.
49. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data // *Lancet.* 2006. V. 367. P. 1747–1757.
50. Martinowich K., Hattori D., Wu H. et al. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation // *Science.* 2003. V. 302. P. 890–893.
51. Mastroeni D., McKee A., Grover A. et al. Epigenetic differences in cortical neurons from a pair of monozygotic twins discordant for Alzheimer's disease // *PLoS ONE.* 2009. V. 4. P. 6617.
52. Matzke M.A., Birchler J.A. RNAi-mediated pathways in the nucleus // *Nat. Rev. Genet.* 2005. V. 6. P. 24–35.
53. Meng Z., Qin G., Zhang B. DNA damage in mice treated with sulfur dioxide by inhalation // *Environ. Mol. Mutagen.* 2005. V. 46. P. 150–155.
54. Metivier R., Gallais R., Tiffoche C. et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter // *Nature.* 2008. V. 452. P. 45–50.
55. Miller R.L., Ho S.M. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 177. P. 567–573.
56. Monk M., Boubelik M., Lehnert S. Temporal and regional changes in DNA methylation in the embryonic, extraembryonic and germ cell lineages during mouse embryo development // *Development.* 1987. V. 99. P. 371–382.
57. Morris K.V. siRNA-mediated transcriptional gene silencing: the potential mechanism and a possible role in the histone code // *Cell Mol. Life Sci.* 2005. V. 62. P. 3057–3066.
58. Niemitz E.L., Feinberg A.P. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 599–609.
59. Pembrey M.E., Bygren L.O., Kaati G. et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006. V. 14. P. 159–166.
60. Pfister S., Rea S., Taipale M. et al. The histone acetyltransferase hMOF is frequently downregulated in primary breast carcinoma and medulloblastoma and constitutes a biomarker for clinical outcome in medulloblastoma // *Int. J. Cancer.* 2008. V. 122. P. 1207–1213.
61. Pogribny I.P., Ross S.A., Tryndyak V.P. et al. Histone H3 lysine 9 and H4 lysine 20 trimethylation and the expression of Suv4-20h2 and Suv-39h1 histone methyltransferases in hepatocarcinogenesis induced by methyl deficiency in rats // *Carcinogenesis.* 2006. V. 27. P. 1180–1186.
62. Prokocimer M., Margalit A., Gruenbaum Y. The nuclear lamina and its proposed roles in tumorigenesis: projection on the hematologic malignancies and future targeted therapy // *J. Struct. Biol.* 2006. V. 155. P. 351–360.
63. Pruitt K., Zinn R.L., Ohm J.E. et al. Inhibition of SIRT1 reactivates silenced cancer genes without loss of promoter DNA hypermethylation // *PLoS Genet.* 2006. V. 2. P. 40.
64. Richardson B. Impact of aging on DNA methylation // *Ageing Res. Rev.* 2003. V. 2. P. 245–261.
65. Ronn T., Poulsen P., Hansson O. et al. Age influences DNA methylation and gene expression of COX7A1 in human skeletal muscle // *Diabetologia.* 2008. V. 51. P. 1159–1168.
66. Sasaki T., Maier B., Bartke A., Scriver H. Progressive loss of SIRT1 with cell cycle withdrawal // *Aging Cell.* 2006. V. 5. P. 413–422.
67. Scaffidi P., Misteli T. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome // *Nat. Med.* 2005. V. 11. P. 440–445.
68. Schanen N.C. Epigenetics of autism spectrum disorders // *Hum. Mol. Genet.* 2006. V. 15. P. 138–150.
69. Schumacher A. Aging Epigenetics. In book: *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics.* // Tollefsbol, T.O. (ed.) 2010. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands.
70. Schumacher A., Petronis A. Epigenetics of complex diseases: from general theory to laboratory experiments // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2006. V. 310. P. 81–115.
71. Seligson D.B., Horvath S., Shi T. et al. Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence // *Nature.* 2005. V. 435. P. 1262–1266.
72. Shumaker D.K., Dechat T., Kohlmaier A. et al. Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006. V. 103. P. 8703–8708.
73. Steinke J.W., Rich S.S., Borish L. Genetics of allergic disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. V. 121. P. 384–416.
74. Strausbaugh S.D., Davis P.B. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology // *Clin. Chest. Med.* 2007. V. 28. P. 279–288.
75. Suter C.M., Martin D.I., Ward R.L. Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. P. 497–501.
76. Tamashiro K.L., Wakayama T., Akutsu H. et al. Cloned mice have an obese phenotype not transmitted to their offspring // *Nat. Med.* 2002. V. 8. P. 262–267.
77. Tohgi H., Utsugisawa K., Nagane Y. et al. Reduction with age in methylcytosine in the promoter region -224 approximately -101 of the amyloid precursor protein gene in autopsy human cortex // *Brain Res. Mol. Brain. Res.* 1999. V. 70. P. 288–292.
78. Tra J., Kondo T., Lu Q. et al. Infrequent occurrence of age-dependent changes in CpG island methylation as detected by restriction landmark genome scanning // *Mech. Ageing Dev.* 2002. V. 123. P. 1487–1503.
79. Vaquero A., Scher M., Lee D. et al. Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin // *Mol. Cell.* 2004. V. 16. P. 93–105.
80. Verdel A., Jia S., Gerber S. et al. RNAi-mediated targeting of heterochromatin by the RITS complex // *Science.* 2004. V. 303. P. 672–676.
81. Wang S.C., Oelze B., Schumacher A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease // *PLoS ONE.* 2008. V. 3. P. 2698.
82. Waterland R.A. Does nutrition during infancy and early childhood contribute to later obesity via metabolic imprinting of epigenetic gene regulatory mechanisms? // *Nestle Nutr.* 2005. V. 56. P. 157–174.
83. Waterland R.A., Garza C. Early postnatal nutrition determines adult pancreatic glucose-responsive insulin secretion and islet gene expression in rats // *J. Nutr.* 2002. V. 132. P. 357–364.
84. Willett W.C. Balancing life-style and genomics research for disease prevention // *Science.* 2002. V. 296. P. 695–698.
85. Wilson V.L., Smith R.A., Ma S. et al. Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. P. 9948–9951.
86. Wren J.D., Garner H.R. Data-mining analysis suggests an epigenetic pathogenesis for type 2 diabetes // *J. Biomed. Biotechnol.* 2005. P. 104–112.
87. Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S. et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase // *EMBO J.* 2004. V. 23. P. 2369–2380.
88. Ying A.K., Hassanain H.H., Roos C.M. et al. Methylation of the estrogen receptor-alpha gene promoter is selectively increased in proliferating human aortic smooth muscle cells // *Cardiovasc. Res.* 2000. V. 46. P. 172–179.
89. Young L.E., Fernandes K., McEvoy T.G. et al. Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture // *Nat. Genet.* 2001. V. 27. P. 153–154.
90. Zawia N.H., Basha M.R. Environmental risk factors and the developmental basis for Alzheimer's disease // *Rev. Neurosci.* 2005. V. 16. P. 325–337.



# Мужчина-гинеколог: некоторые аспекты профессиональной деятельности

М.В. Майоров, женская консультация Харьковской городской поликлиники № 5

**М**оя врачебная специальность именуется «акушер-гинеколог» или более привычно – «гинеколог» (от греч. *gyne* [*gynaikos*] – женщина). Таким образом, автор этих строк имеет полное право именоваться женским доктором.

Несколько строк о себе. Возраст 63 года. Место работы – женская консультация крупной городской поликлиники, где на одном и том же территориальном участке работаю вот уже почти 25 лет. Некоторых нынешних молодых пациенток наблюдал еще, так сказать, во внутриутробном периоде, т.е. когда беременными были их мамы...

Среди моих коллег много представителей сильного пола, что нередко вызывает неоднозначную реакцию со стороны пола противоположного.

– К мужчине-гинекологу? Да никогда в жизни! – решительно заявляют некоторые дамы и девицы. Однако немалые очереди перед кабинетами многих мужчин-гинекологов явно противоречат взглядам этих пури-тански настроенных женщин.

При этом зачастую приходится слышать мнение некоторых своих пациенток, предпочитающих врачей-мужчин вообще и гинекологов в частности: «У мужчин-врачей больше деликатности, по возможности они всегда стараются щадить естественную стыдливость пациенток»; «Значительно меньше хамства и грубости, чем у многих «гинекологинь», часто недовольных и высокомерных»; «У всех мужчин (естественно, и у медиков) больше честолубия, а также значительно больше свободного времени, следовательно, и шире возможности для повышения своего профессионального уровня».

Московский врач-гинеколог А.Е. Гиговский систематизировал «ТОП-5» наиболее популярных суждений женщин, касающихся данной темы ([http://www.lhasa.ru/service\\_14.html](http://www.lhasa.ru/service_14.html)):

- мужчина-гинеколог внимательнее к пациенткам;
- говорить с мужчиной-гинекологом о своей проблеме мне легче, чем с женщиной;
- при осмотре мужчина-гинеколог делает все аккуратнее, чтобы не создавать дискомфорта пациентке;
- при визите к женщине-гинекологу я вижу соперницу, в мужчине – врача, желающего мне помочь;
- мне стыдно рассказывать об интимных отношениях женщине; мужчине-гинекологу я спокойно могу доверить самое сокровенное.

По мнению автора, «...некоторые женщины во время первого визита к гинекологу очень стесняются сесть в гинекологическое кресло или рассказать о своей проблеме. При повторных приемах скованность у них про-

падала, и в дальнейшем никаких трудностей не испытывал при работе с такими пациентками. В свое время мне пришла в голову аналогия, которая не претендует на истину, но вместе с тем имеет право на существование: мужчины-гинекологи сходны с мужчинами-поварами. Ведь готовить умеют и женщины, и мужчины, однако хорошим поваром априори считается мужчина – уж так сложилось. Одни стесняются гинекологов-мужчин, что в первую очередь обусловлено половыми различиями; другие, напротив, отмечают, что гинекологи-мужчины часто бывают внимательнее и аккуратнее женщин. На самом же деле любой квалифицированный врач вне зависимости от пола будет деликатен при осмотре и взятии анализов у пациентки».

В дебрях интернета на различных медицинских и околomedicalных форумах живо обсуждается тема «мужчина-гинеколог», к тому же высказываются диаметрально противоположные мнения. Попробуем разобраться, причем, по выражению Тацита, *sine ira et studio* («без гнева и пристрастия» – лат.).

Наше исследование посвящено некоторым особенностям профессиональной деятельности мужчин-гинекологов.

Споры о том, кто лучше: гинеколог-мужчина или гинеколог-женщина, ведутся уже давно. Но большинство пациенток интересуют еще и другие вопросы, связанные с выбором мужчинами этой чисто женской специальности. Какие они, эти мужчины перед гинекологическим креслом: участливые или жесткие? Какие из них получают семьянины, и можно ли их назвать специалистами в области женских проблем? Как утверждают психологи, попасть на прием к мужчине-гинекологу намного предпочтительнее, чем к его коллеге женского пола.

Совершенно ясно, что различные виды профессий предназначены для людей определенного склада характера. Ведь в бухгалтеры никогда не пойдет тот, кто не может усидеть на месте более пяти минут, как не пойдет продавать утюги и чайники крайне скромный и неразговорчивый человек. То же самое относится и к гинекологам-мужчинам. Многие женщины отмечают, что мужчина-гинеколог осматривает их гораздо мягче и нежнее, чем женщина.

Мужчины выбрали такую специальность тоже не случайно. Их можно разделить на две категории. К первой относятся неуверенные в себе люди, которые с помощью близости (врачебной) к женщинам рассчитывают поправить свою личную жизнь: «буду ближе, вдруг и мне что-то перепадет». Психологи, кстати, отмечают, что через несколько лет работы по этой специальности личная жизнь таких врачей



существенно налаживается. Они уже умеют находить общий язык с женщинами и чувствуют себя более раскованно.

Вторая категория представляет собой мужчин с точностью до наоборот. Они «живчики» и «сексуальные спортсмены», привыкшие к женскому вниманию, но... хорошего много не бывает. Гинекология — это тот же малинник, куда они стремятся, чтобы быть на вершине сексуального олимпа. Но увы, женщины приходят к гинекологу не за развлечениями, а за здоровьем, и в этой области мужчин-врачей ждет разочарование. Они продолжают спокойно работать, но со временем занимают достаточно скромное место среди остальных мужчин.

Являются ли они профессионалами своего дела и не опасно ли заходить в кабинет к мужчине-гинекологу? На этот вопрос ответили все те же психологи. В плане медицинского образования, мужчины быстрее стараются совершенствовать навыки и знания, более успешно продвигаются по служебной лестнице. И здесь тоже имеет место психологический фактор — мужчины во всем стараются быть первыми.

Есть женщины, считающие мужчин-гинекологов сексуальными маньяками, и если дать в кабинете малейший повод, можно надолго там остаться. Ничего подобного! Поработав пару лет у гинекологического кресла, мужчина очень легко различает женщин для постели и для работы. Он может обратить внимание на красивую пациентку, которая ждет очереди возле двери его кабинета, но в упор не заметит ее красоты, когда она сядет в кресло. Его не возбудит ни одна дама, даже если она будет блистать красотой, потому что это часть его работы, рутинной и повседневной. А какие они, эти мужчины-гинекологи дома, когда снимают белый халат и обнимают жен? Вот здесь беспокоиться не стоит. Жены гинекологов спят очень спокойно, не переживая за своего благоверного. Они-то знают, что эта работа скорее отрезвляет романтика, чем завораживает реалиста (<http://beautyblog.ru/2007/03/07>).

Действительно, вопреки досужему мнению отдельных болтунов обоих полов, профессиональная деятельность обычно никоим образом не отражается ни на сексуальной ориентации, ни на сексуальной жизни мужчин-гинекологов.

Вопросу гендерных предпочтений в акушерстве и гинекологии посвящено немало англоязычных научных исследований, результаты которых любезно предоставлены доктором Е.П. Березовской (Канада, Торонто).

Так, П. Чандлером и соавт. (2000) опубликованы результаты проведенного в США письменного опроса 203 пациенток в возрасте от 20 до 40 лет, которые свидетельствуют, что для 44% из них половая принадлежность врача не имеет значения, а для 93% — первостепенную роль при выборе гинеколога играли опыт и репутация последнего.

Итоги анкетирования 433 турецких женщин, проведенного Е.М. Яникерем и соавт. (2007), указывают, что более половины (54,8%) опрошенных во время гинекологического осмотра ощущают тревогу или беспокойство, 41,8% — заявили, что были смущены необходимостью раздеться, 45,5% — выбрали бы женщину-врача, а 49,9% — не высказали никаких предпочтений. Большинство пациенток

(62,1%) надеются, что доктор после обследования подробно проинформирует их о состоянии здоровья.

Обзор «Практика гендерных предпочтений среди гинекологических больных в Ираке» (2006) характеризует результаты анкетирования 500 случайно выбранных замужних (428) и незамужних (72) женщин в возрасте от 17 до 70 лет. Большинство респонденток (73%) предпочитают женщин-гинекологов, что, по-видимому, связано с социальными традициями и религиозными верованиями.

Целью исследования Я. Пайпер и соавт. (2008) являлась оценка предпочтений израильских женщин при выборе гинеколога. Данное перекрестное анонимное исследование проводили в Центре здоровья женщин Netka (Тель-Авив) с участием 287 женщин. Большинство пациенток (60,3%) сообщили, что их гендерные предпочтения не играют никакой роли при выборе гинеколога. Основными факторами, определяющими их выбор, являются профессионализм (98,9%), вежливость (96,6%) и уровень квалификации врачей (92%).

Весьма интересное исследование «Определяющие факторы при выборе женщинами акушера-гинеколога» принадлежит Д.Е. Ризк и соавт. (2005). Кафедрой акушерства и гинекологии факультета медицины и медицинских наук Университета Объединенных Арабских Эмиратов (Аль-Айне) проведена оценка женских приоритетов и предпочтений выбора акушера-гинеколога в «незападном обществе». С помощью структурированной анкеты были опрошены 508 пациенток. Женщин-врачей предпочитают 86,4% из них, 12% — не имеют предпочтений и 1,6% — выбирают врачей-мужчин. Причинами выбора женщин-гинекологов являются конфиденциальность при исследовании (89,1%) и консультировании (68,8%), религиозные убеждения (74,3%), а также культурные традиции (45,3%). Другими составляющими, определяющими выбор врача, являются профессионализм, эмпатия, коммуникативность, компетентность, доступность.

Отделом научных исследований медицинской программы (Окленд, Калифорния, США) для изучения предпочтений женщин проведено анкетное обследование 8406 пациенток. Женщин-гинекологов предпочитают 52,2% респонденток, не имели гендерных предпочтений 42,0%.

М. Джонсон и соавт. (Университет Джона Хопкинса, Школа медицины, Балтимор, штат Мэриленд, США) утверждают, что у большинства пациенток (66,6 %) не отмечено дискриминации по признаку пола при выборе акушера-гинеколога и 80,8% женщин считают, что пол врача не влияет на качество медицинской помощи.

Кафедрой акушерства и гинекологии (Университет Мерсер, Школа медицины, Университет Мемориал здравоохранения, Медицинский центр, штат Джорджия, США) проведено исследование «секс-преференций» для гинекологов и хирургов. Таковые были разделены поровну, без особых предпочтений.

Общение с больным — это и целая наука, и настоящее искусство. Ослабленное физическое и моральное состояние человека в период болезни, глубина переживаний, психическое напряжение, вера в выздоровление создают особую атмосферу отношений между врачом и больным. Пациент приходит к врачу с «эмоцией ожидания»



ответов на многие тревожащие его вопросы. Подобная эмоциональная окраска приводит к повышенной восприимчивости всего комплекса поведения врача в момент обследования и особенно его высказываний. Долг врача состоит в стремлении либо полностью снять, либо значительно уменьшить отрицательные эмоции больного, проявить такт при выяснении подробностей болезни, постановке диагноза, при проведении диагностических и лечебных мероприятий.

Особенно велико значение этих аспектов в акушерстве и гинекологии с учетом определенных, так сказать, интимно-специфических особенностей нашей специальности, тем более в повседневной деятельности мужчин-гинекологов.

Весьма важен стиль общения с пациенткой, долженствующий быть доброжелательным, приветливым, тактичным, но без панибратства и излишнего сюсюканья. При сборе анамнеза следует всячески шадить естественную стыдливость пациентки, по возможности не задавая вопросов, которые могут ее смутить или, более того, оскорбить, а формулировки строить в доступной и понятной форме, с учетом интеллекта опрашиваемой, избегая сложных медицинских терминов.

Безусловно, при беседе (и при последующем осмотре) в кабинете врача не должны находиться посторонние лица. Даже присутствие медицинской сестры (акушерки) нередко в определенной мере может сковывать пациентку в изложении своих жалоб и стеснять при осмотре. В некоторых случаях на амбулаторный прием приходит пациентка (чаще юного или подросткового возраста) вместе с подругой или родственницей (матерью, старшей сестрой и т.д.) — для храбрости. Тогда сбор анамнеза и осмотр могут происходить в присутствии сопровождающего лица, но исключительно по согласию пациентки.

Значительное внимание следует уделять деонтологическим аспектам гинекологического осмотра. Гинекологическое кресло должно быть отгорожено ширмой, идеальный вариант — наличие специальной смотровой, соседствующей с кабинетом врача. В любом случае раздевание больной перед взорами врача абсолютно неприемлемо.

Отдельно стоит коснуться деонтологических особенностей проведения профилактических осмотров. Абсолютно недопустим «конвейерный метод», нередко наблюдаемый на практике (чаще всего это профосмотры учащихся и студентов), вызывающий массу нареканий и даже конфликтов. Сбор анамнеза, гинекологическое исследование, процесс раздевания должны происходить исключительно индивидуально, без наличия посторонних глаз и ушей.

Весьма важным условием информативности и результативности каждого гинекологического исследования является предварительная психологическая подготовка пациентки. Многие больные боятся исследования гениталий из-за стеснительности, ожидания неприятных либо болезненных ощущений. Это чувство значительно усиливается, если подобное исследование никогда ранее не производилось (страх неизвестности), осуществлялось недостаточно осторожно и оказалось болезненным, а также если на момент данного осмотра имеет место болевой синдром. Поэтому необходимо предва-

рительно успокоить пациентку и рассказать о методике исследования, убедить в безболезненности, всемерно постаравшись произвести его максимально бережно, предупреждая обо всех своих мануальных действиях. Положительное деонтологическое воздействие оказывает применение одноразового инструментария.

При общении с пациенткой, наряду с обычным диалогом, на наш взгляд, весьма полезен и своеобразный врачебный монолог — краткий рассказ о патологии, выявленной в результате осмотра, обоснование показаний к дополнительному обследованию, комментарии полученных результатов анализов и дополнительных исследований, обоснование лечебных назначений и т.д.

Разумеется, это повествование (в виде мини-лекции) не должно быть слишком длинным, но, безусловно, вполне доступным пониманию больными самого разного интеллектуального уровня. Следовательно, эскулапу надлежит изъясняться *verbis indisciplinatus* («словами неучеными» — лат.), т.е. простым и понятным языком.

Автор этих строк обычно обращается к пациентке со словами: «Послушайте меня внимательно, по возможности не перебивая. Я постараюсь доступно и подробно рассказать о вашем заболевании и его лечении, после чего отвечу на все возникшие вопросы».

Стиль беседы врача должен быть спокойным, уважительным, убедительным, но желательно без критических замечаний. Немаловажное значение имеет настоятельная необходимость соблюдения врачебной тайны. Без разрешения пациентки категорически недопустима любая утечка информации о диагнозе, результатах исследований и анализов, даже по просьбе ее родственников. В этом аспекте необходима истинная «словесная асептика» и в общении врача с коллегами, и в телефонных разговорах. Вышесказанное в полной мере также относится к среднему и младшему медицинскому персоналу.

Пациентками врачей женских консультаций нередко являются девочки-подростки. Общение с ними диктует необходимость точного соблюдения всех принципов медицинской этики. Нужно иметь в виду как анатомо-физиологические особенности их организма, так и возрастные психологические особенности. Сложность подчас заключается не только в общении с больной, но и с ее родителями, как правило, с матерью. Поэтому врач непременно должен учитывать индивидуальные особенности матери, ее образование, уровень культуры, заинтересованность в здоровье дочери и т.д.

Посещение гинеколога даже для некоторых взрослых женщин представляет собой своеобразную стрессовую ситуацию, а тем более для девочек-подростков. Особенно ответственно обращение акушера-гинеколога с впервые обратившейся к врачу юной пациенткой. Перед визитом к гинекологу многие девушки испытывают чувство стыдливости, страха неизвестности и боязнь боли при обследовании. Поэтому врач должен принимать во внимание и учитывать всю гамму их переживаний.

Таким образом, наше отношение к пациенткам должно полностью отвечать общеизвестному требованию знаменитого лондонского врача Томаса Сиденхема (1624-1689): «Лечить больного так, как нам хотелось бы быть лечеными самим».