Содержание

АКУШЕРСТВО

Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и лечение невынашивания беременности
З.М. Дубоссарская 12

Пренатальная аспирация большой осложненной кисты яичника у плода
Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко, Е.П. Смородская, Н.К. Рубан 18

Профилактика преждевременных родов: современные подходы, направленные на снижение перинатальной заболеваемости и смертности
А.Е. Шиндлер, Е.И. Вовк, И.Е. Корнеева и др.
Обзор конференции 26

ГИНЕКОЛОГИЯ

Комбинированная оральная контрацепция и миома матки
Т.Д. Моисеева-Постоловская 37

Лечение бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, с применением агониста гонадотропин-рилизинг гормона Люпрайд депо
И.Л. Дусь, А.М. Камлюк 44

Хроническая тазовая боль у женщин с тазовым варикозом в практике врача-гинеколога
А.О. Исламова 47

Оценка влияния комбинированного орального контрацептива Линдинет 20 на механизмы регуляции пролиферативных процессов при эндометриоидной болезни
В.А. Потапов, В.И. Ивах, С.А. Пащенко 56

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Гіпертонічна хвороба і вагітність: основні клінічні питання
І.М. Мелліна 5

Современные подходы к фитотерапии гинекологических и урологических заболеваний: мировой научный опыт
Михаэль Попп, Н.М. Подзолкова, С.А. Ласачко и др.
Обзор конференции 50

Психосоматические заболевания: от фармакотерапии к музыке
А.Б. Бизунков 68

КОНТРАЦЕПЦИЯ

Применение Лактинета у женщин с метаболическим синдромом в старшей возрастной репродуктивной группе
И.Н. Сапожак 64

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Дайджест 55, 75, 76

Книжная полка 77

Анонсы мероприятий 11, 36, 54, 67

Учредитель
Игорь Иванченко

Руководитель проекта
Татьяна Артюнина

Издатель
«Медицинские аспекты здоровья женщины»

Генеральный директор
Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор
Валерий Кидонь

Отдел рекламы
Анастасия Чаплыженко
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
Алла Яворская
Елена Заболотная
Анастасия Классен

Дизайн/верстка
Елена Заболотная

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-31-40
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 14.09.2012
Заказ № 14/09
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. Пометка Ⓡ используется для публикаций рекламного характера, содержащих информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, в т.ч. лекарственных, средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию. Публикации с пометкой ⓘ содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 г. № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие указанные материалы для размещения в издании. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Защищено авторским правом. Рукописи не возвращаются.

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

© Иванченко И.Д., 2006.

Редакционная коллегия

Бенюк Василий Алексеевич
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца

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

Веропотвелян Петр Николаевич
к.мед.н., заслуженный врач Украины, заведующий амбулаторным отделом патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

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

Воробьева Людмила Ивановна
д.мед.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии Национального института рака АМН Украины

Гнатко Елена Петровна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 НМУ им. А.А. Богомольца

Давыдова Юлия Владимировна
д.мед.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна
заслуженный деятель науки и техники Украины, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Дубоссарская Юлианна Александровна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Жабченко Ирина Анатольевна
д.мед.н., заведующая отделением патологии беременности и родов Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Калюжная Лидия Денисовна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Кузнецов Валерий Николаевич
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

Лившиц Людмила Аврамовна
д.мед.н., профессор, заведующая отделом геномики человека Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Маньковский Борис Никитич
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Медведь Владимир Исаакович
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Поворознюк Владислав Владимирович
д.мед.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,

Смоланка Иван Иванович
д.мед.н., профессор, руководитель отдела опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака АМН Украины

Татарчук Татьяна Феофановна
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующая отделом эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Ткаченко Руслан Афанасьевич
д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика,

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

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

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

Гіпертонічна хвороба і вагітність: основні клінічні питання

І.М. Мелліна, д.мед.н., керівник наукової групи з питань гіпертонічної хвороби у вагітних відділення акушерської ендокринології і патології плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Артеріальна гіпертензія (АГ) у вагітних залишається однією з основних причин, що призводить до інвалідизації жінок і материнської смертності, а також дитячої перинатальної захворюваності та смертності.

Серед різних гіпертензивних станів у вагітних важливе місце займає гіпертонічна хвороба (ГХ). Ця патологія досить поширена серед даної категорії пацієнток, а виношування вагітності на її фоні супроводжується значною кількістю тяжких ускладнень, причому дуже часто страждають плід і новонароджений, високим є рівень перинатальних втрат.

Незважаючи на значущість проблеми ГХ у вагітних, сьогодні майже не існує доказової бази щодо надання лікувально-профілактичної допомоги таким хворим. Рекомендації, опубліковані останнім часом в різних країнах, дещо відрізняються між собою. Головним їх недоліком є відсутність інформації щодо ефективних заходів профілактики тяжких ускладнень вагітності.

Питаннями екстрагенітальної патології у вагітних, у т.ч. ГХ, в нашій країні протягом багатьох десятиріч плідно займаються спеціалісти ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (ІПАГ). Останніми роками було створено низку лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на покращення закінчення вагітності для матері та дитини на фоні цієї патології. Зокрема, було розроблено індивідуальний патогенетичний підхід до проведення антигіпертензивної терапії у вагітних з ГХ та вдосконалено шляхи його реалізації за допомогою нових високоефективних препаратів, дозволених до призначення вагітним. Його використання дає можливість значною мірою запобігти розвитку поєднаної прееклампсії та порушень стану плода у даної категорії хворих.

З урахуванням цього в представлених для широкого загалу лікарів матеріалах з питань надання медичної допомоги вагітним з ГХ поряд зі світовими передусім пропонуються рекомендації, що базуються на досвіді вітчизняних фахівців. Здебільшого вони знайшли відображення в нещодавно виданих оновлених і адаптованих клінічних настановах «Артеріальна гіпертензія», затверджених наказом МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384.

Під АГ у вагітних розуміють підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) до 140 мм рт. ст. і вище та/або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) до 90 мм рт. ст. і вище.

Виділяють декілька станів, що супроводжуються підвищенням артеріального тиску (АТ) під час вагітності. Їх класифікацію представлено в таблиці 1.

Первинна АГ, або ГХ, або есенціальна гіпертензія – це постійне (часте) підвищення АТ, зумовлене порушенням нейроендокринної регуляції судинного тонусу в генетично схильних осіб, що виникає під впливом негативних факторів зовнішнього середовища.

ГХ на відміну від вторинної (симптоматичної) АГ не пов'язана з будь-якою відомою причиною.

Згідно з даними експертів Європейського товариства з боротьби з артеріальною гіпертензією (European Society of Hypertension, ESH) і Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC),

Таблиця 1. Класифікація гіпертензивних розладів у вагітних

Окремі форми та їх назва	Визначення
I. АГ, що передувала вагітності, або хронічна АГ (тобто АГ, виникнення якої не пов'язано з вагітністю) • Первинна АГ, або ГХ • Вторинна АГ, або симптоматична АГ	АГ, що спостерігалася до вагітності або виникла (вперше виявлена) до 20 тиж вагітності • АГ, що не пов'язана з будь-якою відомою причиною • АГ, що є наслідком ураження тих чи інших органів
II. АГ, зумовлена вагітністю*	АГ, що виникла після 20 тиж вагітності (є проявом ускладнення вагітності – пізнього гестозу)
III. Поєднана прееклампсія	Поява ознак прееклампсії у жінок з хронічною АГ
IV. Гіпертензія неуточнена	АГ, виявлена після 20 тиж вагітності, за умови відсутності інформації щодо рівня АТ до цього строку гестації (виняток – АГ, що супроводжується гіпертрофією лівого шлуночка серця за відсутності причин для її розвитку, окрім підвищеного АТ; така АГ є хронічною)

* АГ, зумовлену вагітністю, діагностують та оцінюють її тяжкість перш за все на підставі показника ДАТ.

поширеність ГХ у вагітних коливається від 1 до 5%. В Україні ГХ у вагітних зустрічається у 3,5% жінок та становить близько 50% всіх випадків АГ у вагітних.

Діагноз АГ, не пов'язаної з вагітністю, у т.ч. ГХ, встановлюється за наявності даних про підвищення АТ до вагітності та/або в першій її половині. З метою діагностики АГ, що передує вагітності, рекомендується вимірювати АТ при кожному зверненні вагітної до медичного закладу, починаючи з найбільш раннього строку. При визначенні АТ у вагітних дотримуються загальновизнаних правил. Враховуючи можливу гіпотензивну дію вагітності в першій її половині, особливо на 14-20-му тижні, що найчастіше спостерігається при нетяжкому перебігу АГ, слід обов'язково розпитати жінку про рівень АТ до вагітності та ознайомитися з її випискою з амбулаторної картки.

Факторами ризику розвитку АГ у жінок молодого віку є обтяжена спадковість, наявність в анамнезі прееклампсії при попередній вагітності, надмірна вага. Оцінка маси тіла у вагітної проводиться за показником індексу маси тіла незадовго до настання вагітності або в перші її тижні.

При встановленні АГ, не пов'язаної з вагітністю, визначається тяжкість захворювання, а саме його стадія (з урахуванням ураження органів-мішеней) та ступінь за рівнем АТ (табл. 2, 3). Їх вказують при формулюванні діагнозу.

У переважної більшості вагітних з АГ, що існувала раніше, має місце первинна АГ, або ГХ. Діагноз ГХ встановлюють шляхом виключення вторинної АГ.

Серед захворювань, що зумовлюють вторинну (симптоматичну) АГ, зустрічаються паренхіматозні хвороби нирок – хронічний гломерулонефрит або пієлонефрит, діабетична нефропатія, ураження нирок; системні захворювання сполучної тканини, полікістоз; стеноз однієї або обох ниркових артерій (при фібром'язовій дисплазії, аортоартеріїті, рубцях, гематомах, пухлинах, що стискають судини нирок); коарктація аорти; ендокринні захворювання (первинний гіперальдостеронізм, феохромоцитома, патологія щитоподібної залози). Виключення або встановлення вторинної АГ у вагітних проводять за загальноприйнятими критеріями, хоча діагностичні можливості під час вагітності дещо обмежені.

Таблиця 3. Класифікація АГ (ГХ) за рівнем АТ

Ступінь	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
1-й	140-159	90-99
2-й	160-179	100-109
3-й	≥ 180	≥ 110

Виношування вагітності на фоні ГХ супроводжується значною кількістю ускладнень вагітності та пологів, порушеннями стану плода і новонародженого. Найбільш частим загрозливим ускладненням для здоров'я і навіть життя матері та дитини є *поєднана прееклампсія*.

Ознаками появи поєднаної прееклампсії у пацієнток з ГХ є: протеїнурія ≥ 0,3 г/доб у другій половині вагітності (вірогідна ознака); прогресування гіпертензії та зниження ефективності попередньої антигіпертензивної терапії (імовірна ознака); генералізовані набряки; виникнення таких загрозливих симптомів, як сильний головний біль, порушення зору, біль у правому підребер'ї та/або епігастральній ділянці живота, гіперрефлексія, олігурія.

Поєднана прееклампсія у хворих на ГХ часто розвивається рано (до 32 і навіть 28 тиж вагітності), має тяжкий перебіг, дуже погано піддається лікуванню.

Приєднання прееклампсії на відміну від ГХ без цього ускладнення викликає значний ризик розвитку у матері гострого порушення мозкового кровообігу, тяжкої ретинопатії і відшарування сітківки, хронічної й гострої ниркової недостатності, набряку легень. Такі акушерські ускладнення, як передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, коагулопатичні кровотечі, також здебільшого виникають на фоні поєднаної прееклампсії.

У жінок з ГХ дуже часто страждають плід і новонароджений; високими є показники дитячої перинатальної смертності. У плода здебільшого спостерігається дистрес і синдром внутрішньоутробної затримки росту. Діти часто народжуються недоношеними, в стадії асфіксії, гіпотрофічними. Нерідко у них має місце синдром дихальних розладів, порушення гемо- і ліквородинаміки, мозковий крововилив. Зазвичай причиною значних порушень

Таблиця 2. Класифікація АГ (ГХ) за ураженням органів-мішеней

Стадія	Пояснення
Стадія I	Об'єктивні ознаки органічних ушкоджень органів-мішеней відсутні
Стадія II	Наявні об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції: гіпертрофія лівого шлуночка (за даними ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографії) та/або генералізоване звуження артерій сітківки
Стадія III	Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней із симптомами з їх боку та порушенням функції
Серце	Інфаркт міокарда, серцева недостатність IIA-III ступеня
Мозок	Інсульт, транзиторна ішемічна атака
Очне дно	Крововиливи та ексудати в сітківці з набряком диска зорового нерва або без нього (ці ознаки патогномонічні також для злоякісної фази АГ)
Судини	Розшарування аорти

стану плода і новонародженого є поєднана прееклампсія, особливо тяжка і рання.

Виникнення поєднаної прееклампсії, у т.ч. тяжкої ранньої, прямо пропорційне тяжкості проявів АГ, що в першу чергу визначається ступенем підвищення АТ. Як показують проведені в ІПАГ дослідження, при АГ 1-го ступеня, яка зустрічається переважно, поєднана прееклампсія та інші ускладнення істотно частіше розвиваються у жінок з надлишковою масою тіла й ожирінням, а у пацієнток з нормальною вагою до вагітності – у випадку її патологічного збільшення до 28-30 тиж гестації. Наявність у жінки обтяженого акушерського анамнезу (тяжка прееклампсія, що розвинулася до 32 тиж вагітності і призвела до втрати дитини) є додатковим фактором ризику несприятливого закінчення нинішньої вагітності незалежно від тяжкості проявів ГХ.

Наукові розробки і багаторічний досвід їх клінічного використання в ІПАГ свідчать про те, що *під час вагітності найбільш високоінформативним індивідуальним критерієм ризику розвитку поєднаної прееклампсії та порушень стану плода у пацієнток з ГХ є показники центрального кровообігу* – хвилинний об'єм (ХО) і загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), що визначають рівень АТ. Оскільки кровопостачання матки, плаценти і плода значною мірою залежить від об'єму циркулюючої крові, виражене зниження ХО на фоні підвищення ЗПСО, що часто спостерігається у жінок з ГХ, особливо в другій половині вагітності, призводить до порушень функціонування матково-плацентарно-плодового комплексу і виникнення вищезазначених ускладнень. Визначення показників центрального кровообігу у кожної хворої в динаміці вагітності, починаючи з 12-14-го тижня, дає змогу прогнозувати її перебіг найближчим часом, а в разі загрози розвитку ускладнень – проводити їх медикаментозну профілактику.

За даними ІПАГ, у вагітних з ГХ також часто діагностують *метаболічні порушення*. Так, у 73% з них ще до початку вагітності мають місце надлишкова маса тіла та ожиріння. У цих хворих під час вагітності часто виникають патологічне збільшення маси тіла (у жінок з надмірною вагою – у кожної другої), гестаційний цукровий діабет (у пацієнток з надмірною вагою – у кожної третьої), гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності, підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності; часто страждає печінка.

З урахуванням ступеня ризику несприятливого закінчення вагітності для матері та дитини до 12-го тижня вагітності вирішують **питання щодо можливості її виношування**.

При АГ 1-го ступеня (підвищення АТ до 140/90-159/99 мм рт. ст.) та I або II стадії хвороби ризик негативного закінчення вагітності підвищений; при АГ 2-го ступеня (АТ 160/100-179/109 мм рт. ст.) та I або II стадії захворювання – високий; виношування вагітності можливе за умови постійного висококваліфікованого нагляду в спеціалізованому лікувальному закладі.

У пацієнток з АГ 3-го ступеня (АТ ≥ 180/110 мм рт. ст.), а також із захворюванням III стадії, злоякісним перебігом ризик несприятливого закінчення вагітності дуже високий, виношування вагітності протипоказане. У таких хворих питання про неприпустимість виношування вагітності слід ставити ще до її виникнення, а якщо вагітність настала – переривати в I триместрі. У разі виношування вагітності необхідним є постійне висококваліфіковане спостереження в спеціалізованому лікувальному закладі.

Відповідно до Клінічного протоколу «Гіпертензивні розлади під час вагітності», затвердженого наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676, **показання до переривання вагітності на пізніх строках** такі:

- злоякісний перебіг АГ;
- розшаровуюча аневризма аорти;
- гостре порушення мозкового або коронарного кровообігу (тільки після стабілізації стану хворої);
- раннє приєднання прееклампсії, яка не піддається інтенсивній терапії.

Питання щодо необхідності переривання вагітності на пізніх строках вирішується консиліумом лікарів за участю акушера-гінеколога, кардіолога, окуліста та, за необхідності, інших фахівців.

Способом переривання вагітності на пізніх строках за переліченими вище показаннями є абдомінальний кесарів розтин.

Для визначення стану вагітної з ГХ, ризику виникнення у неї поєднаної прееклампсії та порушень стану плода, а також для своєчасної діагностики розвитку ускладнень за пацієнткою ретельно спостерігають. Згідно з клінічним протоколом, **моніторинг стану вагітної** включає:

- огляд у жіночій консультації з вимірюванням АТ у першій половині вагітності 1 раз на 3 тиж, з 20-го до 28-го тижня – 1 раз на 2 тиж, після 28 тиж – щотижня;
- проведення загального аналізу сечі, а також визначення добової протеїнурії при першому відвідуванні жіночої консультації у першій половині вагітності 1 раз на 3 тиж, з 20-го до 28-го тижня – 1 раз на 2 тиж, після 28 тиж – щотижня;
- щоденний самоконтроль АТ у домашніх умовах з письмовою фіксацією результатів;
- огляд окуліста з офтальмоскопією при першому відвідуванні жіночої консультації, потім на 28-му і 36-му тижні вагітності. У разі необхідності огляд очного дна може проводитися частіше та на інших строках (визначається нашаруванням прееклампсії);
- ЕКГ при першому відвідуванні жіночої консультації, на 26-30-му тижні та після 36 тиж вагітності;
- біохімічне дослідження крові (загальний білок, сечовина, креатинін, глюкоза, калій, натрій, фібриноген, фібрин, фібриноген В, протромбіновий індекс) при першому відвідуванні жіночої консультації та після 36 тиж вагітності. При другому дослідженні додатково визначають концентрацію білірубіну та активність АЛТ і АСТ.

Відповідно до рекомендацій ІПАГ, дуже важливим є також визначення показників центрального кровообігу за допомогою методу тетраполярної реографії в динаміці вагітності (при кожному відвідуванні лікаря), починаючи з 12-14-го тижня, а також в процесі підбору антигіпертензивної терапії.

Згідно з рекомендаціями ESC (2011), цій категорії пацієнток необхідно також виконувати наступні обстеження:

- ультразвукове дослідження наднирників і визначення метанефрину та норметанефрину у сечі для виключення у жінки феохромоцитоми;
- проведення ультразвукової доплерографії маткових артерій в II триместрі вагітності (після 16 тиж) для визначення матково-плацентарної гіпоперфузії, що свідчить про високий ризик розвитку прееклампсії та внутрішньоутробної затримки росту плода у жінок як з вихідним високим, так і з низьким ризиком ускладнень.

Згідно з клінічним протоколом, **моніторинг стану плода** передбачає:

- ультразвукове дослідження плода і плаценти на 9-11-му, 18-22-му, 30-32-му тижні;
- актографію (тест рухів плода) – щодня після 28 тиж вагітності з відміткою у щоденнику;
- дослідження клітинного складу вагінального мазка (гормональна кольпоцитологія) – в I, II та III триместрах;
- кардіотокографію (після 30 тиж), доплерографію матково-плацентарно-плодового кровотоку;
- визначення екскреції естріолу – за показаннями.

Показаннями до госпіталізації вагітних з ГХ є:

- приєднання прееклампсії;
- неконтрольована тяжка гіпертензія, гіпертензивний криз;
- поява або прогресування змін на очному дні;
- порушення мозкового кровообігу;
- коронарна патологія;
- серцева недостатність;
- порушення функції нирок;
- затримка росту плода;
- загроза передчасних пологів;
- значне погіршення показників центральної гемодинаміки (ХО < 4 л/хв на 18-37-му тижні), що потребує корекції (за результатами досліджень ІПАГ).

Лікувально-профілактичні заходи у вагітних з ГХ визначаються особливостями патогенезу захворювання під час вагітності і відрізняються від рекомендованих у загальній популяції хворих на АГ.

Метою лікування пацієнток з ГХ є запобігання ускладненням вагітності, і перш за все поєднаної прееклампсії, особливо ранніх і тяжких її форм, а також антенатальний захист дитини.

Основою терапії вагітних з ГХ є *охоронний режим, раціональне харчування*. Ці жінки потребують максимального обмеження стресових ситуацій (вдома, на роботі, в побуті), фізичних, розумових та емоційних напружень; забезпечення достатнього нормального сну. У їхньому харчовому раціоні повинна міститися велика кількість білка, магнію, калію, кальцію, поліненасичених жирних кислот, вітамінів. Значно обмежувати споживання кухонної солі під час вагітності не слід у зв'язку з можливістю зменшення об'єму циркулюючої крові. Жінкам з нормальною масою тіла рекомендується не зловживати простими вуглеводами, а пацієнткам з надмірною вагою – уникати споживання продуктів, що містять прості вуглеводи і тваринні жири.

Під час вагітності не варто боротися із зайвою вагою. Однак при нормальній масі тіла рекомендується її збільшення за період вагітності до 10-12 (16) кг; при надлишковій – до 8-10 (12) кг; при ожирінні – до 6-8 кг.

Відмова від паління та вживання алкоголю суворо необхідна.

Досвід ІПАГ свідчить, що для покращення закінчення вагітності для матері та дитини при ГХ важливим є *усунення дефіциту магнію*. Для цього призначають пероральні магнієвмісні препарати, і перш за все магне-B_6 по 2 таблетки тричі на день або магне-B_6 преміум по 1 таблетці тричі на день упродовж усієї вагітності, починаючи з 12-14-го тижня. На фоні такої терапії у вагітних спостерігається нормалізація сну, зменшення дратівливості, пригніченості та відчуття тривоги; підвищується концентрація уваги. Крім того, відзначається зниження частоти розвитку поєднаної прееклампсії, особливо ранніх і тяжких її форм, порушень стану плода, передчасних пологів. Діти народжуються з кращими показниками загального стану та більшою масою тіла, у них рідше виникає асфіксія, гіпотрофія та інша патологія. Завдяки притаманній магнію антидіабетогенній дії у пацієнток з ГХ рідше розвивається гестаційний діабет, а за його наявності у них не виникає потреби в призначенні інсулінотерапії. *Для усунення нервово-психічних розладів* вагітним з ГХ доцільно призначати легкі седативні засоби рослинного походження (препарати валеріани, сухоцвіту, собачої кропиви). *З метою покращення функціонального стану печінки*, а також для досягнення антидисліпідемічного та антидіабетогенного ефектів використовується ессенціалє форте Н.

Для профілактики прееклампсії і порушень стану плода широко рекомендується призначення малих доз ацетилсаліцилової кислоти (100 мг один раз на день), починаючи з 14-го тижня вагітності і продовжуючи до пологів.

Антигіпертензивна терапія, спрямована на зниження або нормалізацію АТ, не запобігає ускладненням вагітності у пацієнток з ГХ. Водночас досвід ІПАГ свідчить про те, що значно покращити закінчення вагітності для матері та дитини при цьому захворюванні можливо, якщо антигіпертензивне лікування націлювати на нормалізацію показників центральної гемодинаміки – зниження ЗПСО і забезпечення нормального для вагітних ХО, тобто проводити патогенетичну індивідуалізовану терапію. Це здійснюється шляхом ретельного контролю за показниками центрального кровообігу в динаміці вагітності у кожної хворої. За необхідності тривалого лікування призначають антигіпертензивні препарати

з вазодилатуючою дією, а в разі недосягнення нормалізації рівня ХО проводять внутрішньовенне вливання розчинів, що збільшують об'єм циркулюючої крові і покращують мікроциркуляцію (рефортан).

Жоден з існуючих антигіпертензивних засобів не є абсолютно безпечним для ембріона і плода. З огляду на це проводити антигіпертензивну терапію в I триместрі вагітності (до 13 тиж) не слід. Виняток становлять хворі з АГ 3-го ступеня та жінки, які погано переносять будь-яке підвищення АТ.

На більш пізніх строках вагітності пацієнтки з АТ 140/90-149/94 мм рт. ст. зазвичай також не потребують лікування антигіпертензивними засобами. При значному зниженні ХО на фоні підвищеного ЗПСО або при поганому самопочутті за рахунок збільшення периферичного опору таким хворим призначають субтерапевтичні дози вазодилатуючих препаратів.

Антигіпертензивну терапію проводять при підвищенні АТ до 150/95 мм рт. ст. і вище. При цьому застосовують препарати, найбільш безпечні для матері та плода.

У вагітних з ГХ доцільно використовувати наступні групи антигіпертензивних засобів.

Блокатори кальцієвих каналів з групи дигідропіридинів

Амлодипін. Як і в інших препаратів цієї групи, гемодинамічна дія амлодипіну зумовлена периферичною вазодилатацією, на фоні чого здебільшого зростає серцевий викид, покращується кровопостачання органів і тканин та мікроциркуляція. Препарат має нефропротекторний ефект, позитивно діє на ендотеліальну функцію, сприяє нормалізації ліпідного обміну, не впливає на обмін глюкози. Від ніфедипіну відрізняється високою ефективністю, дуже низькою частотою побічних реакцій, плавністю антигіпертензивної дії, великим діапазоном дозування; може призначатися один раз на добу. Згідно з інструкцією до використання, амлодипін не протипоказаний вагітним. Останніми роками він з успіхом застосовується в світовій акушерській практиці.

Досвід ІПАГ дає змогу на сучасному етапі *вважати амлодипін препаратом першого вибору для лікування вагітних з АГ.* При АТ ≥ 150/95 мм рт. ст. його призначаємо дозою 5-7,5-10 мг/доб в 1-2 прийоми у вигляді монотерапії або в поєднанні з невисокими дозами метилдофи (250 мг 1-2 рази на добу) чи метопрололу (25 мг 2-3 рази на добу). Для нормалізації показників центрального кровообігу у жінок з АТ 140/90-149/94 мм рт. ст. його використовуємо дозою 2,5-3,75 мг/доб одноразово.

Існує велика кількість препаратів амлодипіну різних виробників. Сьогодні в ІПАГ з успіхом використовують амлодипін вітчизняного виробництва – високоефективний препарат аладин.

Ніфедипін ретард (20 мг 2 рази на добу через 12 год) або *ніфедипін* (10 мг 3-4 рази на добу через 6-8 год) здебільшого призначається в поєднанні з метилдофою або β-адреноблокаторами. Багаторічний світовий досвід використання ніфедипіну вказує на ефективність і безпечність цього препарату при лікуванні АГ у вагітних.

Центральні α_2-агоністи

Метилдофа (250-1000-2000 мг на добу в 1-2-3 прийоми). Враховуючи тривалий досвід безпечного безпосередньо для плода застосування препарату, його за необхідності можна призначати в I триместрі вагітності. Дія метилдофи повільна, проявляється через декілька годин – на 2-3-тю добу після прийому, зберігається протягом 24-48 год після припинення лікування.

Спостереженнями, проведеними в ІПАГ, показано, що метилдофа, так само як і клонідин, має подвійну гемодинамічну дію: у одних хворих зниження АТ відбувається за рахунок зменшення ЗПСО, на фоні чого ХО підвищується або не змінюється (позитивний гемодинамічний ефект); у інших (їх кількість значно більша) АТ знижується (а в ряді випадків не змінюється) за рахунок зменшення ХО і підвищення ЗПСО (негативний гемодинамічний ефект). З огляду на це *використання метилдофи для планового лікування потребує обов'язкового гемодинамічного контролю.*

Клонідин (по 0,15-0,075 мг кожні 6 год). На відміну від метилдофи діє швидко (через 30 хв-1 год), але короткотривало. Планово призначається рідко: за необхідності швидкого зниження АТ у пацієнток з тяжкою АГ у поєднанні з дигідропіридинами (по досягненні зниження АТ замінюється на метилдофу), а також замість метилдофи при її неефективності. Тривало клонідин застосовують з урахуванням гемодинамічної дії. Відміняють поступово, щоб запобігти виникненню синдрому відміни препарату.

Бета-адреноблокатори

У вагітних з ГХ β-адреноблокатори останнім часом використовуються все рідше. Це пов'язано з тим, що препарати цієї групи можуть призводити до затримки розвитку плода, виникнення загрози невиношування вагітності, при прийомі наприкінці вагітності – до порушення постнатальної адаптації новонародженого. Згідно з настановами ESC (2011), у вагітних з АГ рекомендується використання метопрололу.

Бета-адреноблокатор з α-блокуючою дією лабеталол широко використовується у вагітних за кордоном. В Україні лабеталол для перорального прийому не зареєстрований.

Вагітним з ГХ *протипоказані наступні групи препаратів:*

- *інгібітори АПФ:* при прийомі матір'ю в I триместрі вагітності у дітей в 3 рази частіше виявлялися вроджені вади розвитку (особливо часто з боку серця і нервової системи); при використанні в II і III триместрах вагітності спостерігалися порушення функції нирок плода, і як наслідок, виражене маловоддя, деформація лицевого черепа, контрактури, загибель плода або новонародженого;
- *блокатори рецепторів ангіотензину II*: в експерименті мали місце такі ж самі негативні впливи на плід і новонародженого, як і при використанні інгібіторів АПФ;
- *сечогінні*: зменшують об'єм циркулюючої крові, що може погіршити матково-плацентарно-

плодове кровопостачання; категорично протипоказані за умов приєднання прееклампсії;

- *препарати резерпіну*: не виключена можливість тератогенної дії; при прийомі матір'ю на пізніх строках вагітності, особливо у високих дозах, призводять до виникнення так званого резерпінового симптомокомплексу у новонародженого (сірий колір шкіри, загальмованість, закладений ніс, порушення акту смоктання грудей).

Наявність у вагітної АТ ≥ 170/110 мм рт. ст. розцінюється як стан, що потребує негайної терапії. Для зниження АТ в таких випадках використовують лабеталол або урапідил внутрішньовенно, а також клонідин, ніфедипін сублінгвально чи *per os*. Нітропрусид натрію також залишається препаратом вибору, але його не слід застосовувати протягом тривалого часу у зв'язку з ризиком негативного впливу на плід метаболітів ціанідів. Нітрогліцерин призначають у разі тяжкої прееклампсії, що ускладнюється набряком легенів. Сульфат магнію, як було доведено, доцільно застосовувати внутрішньовенно для запобігання судомам або їх лікування.

Суворе виконання представлених рекомендацій дозволяє значно покращити перебіг і закінчення вагітності для матері і дитини у хворих на ГХ, зокрема знизити частоту виникнення поєднаної прееклампсії до 15,6%, уникаючи при цьому розвитку тяжкої ранньої прееклампсії, а також звести до загальнопопуляційного рівня випадки дитячої перинатальної смертності.

Ми усвідомлюємо, що сьогодні виконання повною мірою викладених рекомендацій є неможливим не тільки для акушерів-гінекологів жіночих консультацій і терапевтів поліклініки, але й для лікарів родопомічних закладів II-III рівня. Тому нами було **запропоновано двохетапну систему надання медичної допомоги вагітним з хронічною АГ,** у т.ч. з ГХ. Вона включає жіночу консультацію за місцем проживання жінки та спеціалізований центр при родопомічній установі II-III рівня або ІПАГ. У спеціалізованому центрі спостереження за пацієнтками будуть вести перш за все висококваліфіковані лікарі акушер-гінеколог і терапевт, які є добре обізнаними у питаннях АГ у вагітних. Передбачається також наявність у центрі відповідного обладнання для обстеження.

Першочерговими завданнями лікарів жіночої консультації є виявлення хронічної АГ у жінки і направлення її до спеціалізованого центру. В останньому амбулаторно або в умовах стаціонару встановлюється тяжкість захворювання, можливі його причини, ризики несприятливого перебігу вагітності та розпочинається проведення лікування. У подальшому лікарі жіночої консультації здійснюють звичайні спостереження та обстеження вагітної, а фахівці центру виконують спеціальні дослідження та за необхідністю проводять корекцію терапії. Позитивний досвід організації надання такої медичної допомоги вагітним з ГХ мають лікарі акушери-гінекологи м. Києва та співробітники ІПАГ.

Враховуючи поширеність АГ серед осіб молодого віку, дуже частий несприятливий перебіг і закінчення вагітності для матері і дитини у цієї категорії хворих, жінки, що страждають на АГ, потребують **прегравідарної підготовки**. Вона повинна включати:

- раннє виявлення АГ у жінок дітородного віку;
- взяття їх на диспансерний облік;
- ретельне всебічне обстеження з метою визначення тяжкості проявів захворювання, його можливої причини та наявності супутньої патології;
- хірургічне лікування захворювань, що призводять до вторинної АГ (коарктації аорти, стенозу ниркової артерії, ряду ендокринних патологій);
- оздоровлення жінки за допомогою раціонального харчування, усунення гіподинамії, нормалізації маси тіла, відмови від паління, психоемоційного розвантаження та релаксації;
- проведення раціональної антигіпертензивної терапії за необхідності;
- корекцію станів, що спричиняють вторинну АГ, усунення іншої патології.

Преконцепційне консультування має на меті інформування хворої, яка перебуває на диспансерному обліку, щодо таких питань:

- основи захворювання, особливості перебігу вагітності при ГХ, необхідність прегравідарної підготовки;
- ступінь ризику вагітності для здоров'я і життя жінки та майбутньої дитини.

Після проведення преконцепційного консультування хвора і лікар спільно приймають рішення щодо планування вагітності та проведення відповідної підготовки або використання контрацепції.

У разі планування вагітності пацієнтку інформують про:

- можливість негативного впливу медикаментів на плід;
- необхідність перегляду медикаментозної терапії, на фоні якої планується зачаття (відмова від прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину, сечогінних та резерпіновмісних препаратів; заміна їх на інші, більш безпечні), за можливості відмову від використання антигіпертензивних препаратів до 10-12 тиж вагітності;
- необхідність ретельного медичного спостереження під час вагітності, у т.ч. у спеціалізованому закладі.

За необхідності *контрацепції* у пацієнток з ГХ, згідно з Клінічним протоколом «Планування сім'ї», затвердженим наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. № 905, при адекватно контрольованій АГ, а також при АГ 1-го ступеня перш за все доцільно використовувати протизаплідні таблетки прогестагенового ряду (ПТП), левоноргестрел-імплантат (ЛНГ-імплантат), внутрішньоматкові контрацептиви, що містять мідь (Cu-ВМК) чи левоноргестрел (ЛНГ-ВМК). У таких хворих у більшості випадків немає протипоказань і щодо застосування депо-медроксипрогестерону ацетату та норетистерону енантату. У жінок з АГ 2-го і 3-го ступеня найбільш доцільно використовувати Cu-ВМК; здебільшого припускається застосування і ПТП, ЛНГ-імплантату та ЛНГ-ВМК.

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національний проект «Нове життя: нова якість охорони материнства та дитинства»
Асоціація акушерів-гінекологів України

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю **«Безпечне материнство: на шляху реформ та інновацій»,** яка буде проходити **27-28 вересня 2012 р.** у приміщенні Центрального будинку офіцерів за адресою: вул. Грушевського, 30/1, м. Київ.

Конференцію включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2012 рік, затверджених МОЗ та НАМН України.

До участі запрошуються: головні спеціалісти з акушерства та гінекології МОЗ АР Крим, управлінь охорони здоров'я ОДА, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій, провідні спеціалісти з акушерства та практичні лікарі, представники профільних кафедр медичних університетів, академій та інститутів МОЗ та НАМН України. Учасникам конференції необхідно попередньо зареєструватися до 20 вересня 2012 р. на сайті Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини (http://vagitnist.kiev.ua/). Реєстраційний внесок для членів ААГУ становить 500 грн, для осіб, які не є членами асоціації – 700 грн. У реєстраційний внесок включено: портфель з матеріалами конференції та сертифікатом учасника, участь в засіданнях, обіди та кава-паузи, участь у концерті з нагоди відкриття пленуму та урочистому фуршеті.

Окрім того, повідомляємо, що **26 вересня 2012 р.** о 15:00 у приміщенні Міністерства охорони здоров'я України за адресою: вул. Грушевського, 7, м. Київ відбудеться розширене засідання президії ААГУ. У ньому беруть участь члени президії ААГУ, представники МОЗ України, Національного проекту «Нове життя: нова якість охорони материнства та дитинства» та запрошені особи. Початок реєстрації – 14:00.

ОргкомІтет

Національний інститут раку
Головне Управління охорони здоров'я Івано-Франківської обласної державної адміністрації
Івано-Франківський національний медичний університет
Івано-Франківський обласний клінічний онкологічний диспансер

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю **«Рак шийки матки: актуальні питання діагностики та лікування»**, яка відбудеться **27-29 вересня 2012 р.** за адресою: вул. Незалежності, 40, готель «Надія» (конференц-зал), м. Івано-Франківськ.

Конференцію включено до Реєстру конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і пленумів 2012 р., затверджених МОЗ та НАМН України.

Учасники конференції отримають сертифікат учасника, ознайомляться з новинами онкогінекології та виставкою фармацевтичних фірм, візьмуть участь у майстер-класі з кольпоскопії.

Реєстрація учасників відбудеться 28 вересня. Реєстраційний внесок – 200 грн.

Необхідно підтвердити свою участь в конференції до 3 вересня 2012 р. (вказати дату та час приїзду для організації зустрічі).

Контактні дані:

- 067 722 29 84 – Неспрядько Сергій Валерійович
- 050 553 94 76 – Долик Степан Степанович
- e-mail:anna.nivska@gmail.com – Крижанівська Анна Євстахіївна
- 050 616 95 76 – Закала Оксана Петрівна
- (звертатися з питань розміщення та проїзду)

ОргкомІтет

Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и лечение невынашивания беременности

З.М. Дубоссарская, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», заслуженный деятель науки и техники Украины

Пути решения проблем репродуктивного здоровья и сложившейся демографической ситуации в Украине подразумевают выполнение Национальной программы «Репродуктивное здоровье нации до 2015 года», Национального проекта «Нове життя – нова якість материнства та дитинства», внедрение новых медицинских и организационных технологий с позиций доказательной медицины: партнерские роды, совместное пребывание матери и ребенка, грудное вскармливание.

Анализ репродуктивных потерь свидетельствует, что каждая 10-я беременность заканчивается ее невынашиванием, прямые репродуктивные потери от невынашивания беременности (НБ) составляют ежегодно 36-40 тыс. нерожденных желанных детей; 30-40% перинатальной патологии и смертности обусловлены преждевременными родами.

Перинатальная смертность у маловесных детей в 18 раз выше, чем у доношенных [3, 5]. В США частота рожденных недоношенных детей достигает 12-13%, в Европе этот показатель составляет 5-9%.

Почти 5% недоношенных детей рождаются до 28 нед беременности (глубокая недоношенность), около 15% – на 28-31-й неделе (тяжелая недоношенность), 20% – на 32-33-й неделе (недоношенность средней степени тяжести) и 60-70% – на 34-35-й неделе беременности. Чем больше срок беременности, тем лучше прогноз для новорожденного. Патогенез преждевременных родов многофакторный, до конца не познанный, несмотря на множество опубликованных работ [2].

Согласно современным воззрениям, 15-20% клинически диагностированных беременностей заканчивается спонтанным прерыванием, при этом примерно 75-80% потерь приходится на долю I триместра. На ранних сроках НБ может наблюдаться в результате воздействия многих факторов. Только выяснение истинной и/или доминирующей причины этой патологии позволяет провести патогенетическую терапию и гарантирует успех [1].

Генетические нарушения

Так же как и при спорадическом прерывании, в каждом втором случае генетические поломки в кариотипе эмбриона являются причиной НБ ранних сроков, среди которых первое место занимают аутосомные трисомии (особенно несовместимая с жизнью эмбриона трисомия 16-й хромосомы), второе место отводится полиплоидии, а третье – Х-моносомии. Многими исследователями спорадические выкидыши I триместра рассматриваются как проявление естественного отбора, при котором развитие зародыша прекращается в эмбриональном периоде со 2-й по 7-ю неделю развития. Однако по неизвестным причинам отторжение эмбриона из полости матки не происходит вплоть до 10-14-й недели беременности. При повторной неразвивающейся беременности измененный хромосомный набор эмбриона может быть обусловлен аномальным кариотипом родителей, встречающимся у 7% супружеских пар. Следует подчеркнуть, что ни семейный, ни репродуктивный анамнез не может достоверно исключить наличие хромосомных нарушений у конкретной семейной пары. В связи с этим при привычном НБ на ранних сроках супругам необходимо провести медико-генетическое обследование с целью выявления носительства скрытых хромосомных перестроек и «вариантов кариотипа», среди которых наиболее часто встречаются сбалансированные транслокации. Наличие последних у одного из супругов повышает риск повторного выкидыша до 25-50%. В таких случаях в определенный момент необходимо ставить вопрос о донации донорской

яйцеклетки или инсеминации спермой донора, в зависимости от выявленного носителя хромосомных нарушений [8].

Количественные хромосомные аномалии, возникающие у плода *de novo* в результате нарушений процессов мейоза и митоза при нормальном кариотипе родителей, как правило, являются случайными, и повторный риск хромосомных аберраций при последующей беременности составляет лишь 1-1,5% [1, 4].

Анатомические нарушения

Определенный вклад в остановку развития беременности на ранних сроках вносят нарушения анатомического строения матки, которые выявляются в среднем у 12% женщин, страдающих привычным НБ. Среди врожденных аномалий развития матки у женщин с привычным НБ I триместра наиболее частой является внутриматочная перегородка, при которой имеется высокий риск имплантации плодного яйца в области перегородки, что сопровождается снижением васкуляризации и рецептивности эндометрия. По этой же причине внутриматочные синехии являются одной из вероятных причин НБ I триместра.

В связи с этим возможные анатомические нарушения в полости матки должны быть исключены в первую очередь (УЗИ, гистеросальпингография), а их наличие требует хирургической коррекции.

Воспалительные заболевания

Одной из основных причин НБ I триместра являются острые и хронические воспалительные заболевания гениталий, среди которых ведущая роль принадлежит хроническому эндометриту, обусловленному внутриматочной персистенцией вирусно-бактериальных возбудителей. Важнейшей особенностью генитальных инфекций при НБ является полимикробный характер, атипичное (латентное или стертое) бессимптомное клиническое течение. Вирусно-бактериальные возбудители обладают избирательным тропизмом к определенным эмбриональным тканям, являющимся идеальной средой для их развития вследствие высокого уровня метаболизма и активности энергетических процессов. Кроме того, инфекционные агенты могут опосредованно, вследствие активации провоспалительных цитокинов и свободных радикалов, оказывать цитотоксическое действие, также способствующее прерыванию беременности.

Диагноз хронического эндометрита устанавливается только при исследовании эндометрия с гистероскопией и прицельной биопсией на 7-10-й день менструального цикла. Лечение заболевания должно быть комплексным и поэтапным.

Одной из причин НБ являются также **тромбофилические нарушения** (наследственные и приобретенные):

- *дисфибриногенемия;*
- *дефицит XII и XIII факторов свертывания крови;*
- *дефицит протеинов C и S;*
- *мутация гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу;*
- *мультисистемное нарушение процессов коагуляции при антифосфолипидном синдроме.*

В данной теме нельзя обойти вниманием особенности действия гормоноподобных ксенобиотиков, распространенных в быту. Для них характерны: способность связываться с рецепторами половых стероидов, обусловленная наличием в их химическом составе фенольного кольца; возможность накопления в тканях организма, особенно в жировой ткани; высокая устойчивость во внешней среде.

Механизм воздействия гормоноподобных ксенобиотиков следующий: маскировка под половые гормоны, блокада или модификация действия эндогенных гормонов и как следствие – НБ и даже изменение экологической ситуации на планете.

По образному выражению Р. Шарпа и соавт. (2004), современный человек «обитает в виртуальном мире эстрогенов».

При этом наблюдается определенная стадийность реакции репродуктивной системы женщины на воздействие вредных агентов:

- фаза первичных нарушений;
- фаза адаптации;
- фаза истощения, которая проявляется снижением чувствительности нейронов гипоталамуса к эстрогенам, яичников к гонадотропинам, нарушением фертильности вплоть до бесплодия и НБ.

Пути снижения отрицательного влияния гормоноподобных ксенобиотиков на пренатальный онтогенез следующие:

- экспертиза продуктов питания гигиенистами и контролирующими органами; профилактика НБ;
- профилактика внутриутробных поражений;
- предупреждение негативного влияния на формирование репродуктивной системы плода;
- разработка специального направления – периконцептологии и гигиены зачатия [7, 9].

Установлена интересная зависимость повышения риска выкидышей от стресса. Длительный или острый стресс приводит к повышению концентрации кортикотропин-рилизинг гормона, что, в свою очередь, способствует повышению содержания в сыворотке крови адренокортикотропного гормона и кортизола. Это способствует снижению уровней гонадотропин-рилизинг гормона, фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Непосредственный механизм развития стресс-индуцированного аборта

заключается в снижении уровня прогестерон-индуцирующего блокирующего фактора (ПИБФ), обусловленного снижением концентрации эндогенного прогестерона, что приводит к активации «абортогенных» цитокинов, преобладанию Т-хелперов 1-го типа (Th1) над Т-хелперами 2-го типа (Th2) и отторжению плода [3, 6].

Проведение контрольной аспирационной биопсии эндометрия показано для оценки его состояния, критериев излеченности и повышения эффективности терапевтических мероприятий при подготовке к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Среди возможных причин НБ, особенно на ранних сроках, особое место отводят гормональным нарушениям, к которым относятся: недостаточность лютеиновой фазы, гиперандрогенные состояния, включающие врожденную гиперплазию коры надпочечников и синдром поликистоза яичников; сахарный диабет; гипо- и гипертиреоз, что в каждом случае требует адекватной гормональной коррекции.

При гиперандрогенных состояниях имеют место нарушения фолликулогенеза, формируются аномальные гаметы, что далее ведет к НБ. Гормоны щитовидной железы также играют определенную роль в развитии беременности, поэтому нарушение ее функции как в сторону повышения, так и снижения может оказать существенное влияние на течение беременности.

Следует отметить, что при всех вышеупомянутых гормональных нарушениях, ведущих к остановке развития беременности и/или выкидышу, отмечается снижение продукции прогестерона, обусловленное нарушениями выработки ФСГ в фолликулиновую фазу цикла, приводящее к преждевременной овуляции незрелым фолликулом, десинхронизации процессов дифференциации эндометрия, нарушению процессов апоптоза и синтеза простагландинов, а также интраоварриальной регуляции продукции факторов роста и цитокинов. Назначение прогестерона во время беременности, сопровождающейся низкими его значениями, показано женщинам с привычными потерями беременности на ранних сроках, когда исключены другие причины. В таких случаях можно полагать, что доминирующей причиной предыдущих выкидышей у этих женщин также послужили низкие уровни прогестерона [9, 11].

При наступлении беременности у женщин с привычным НБ мы считаем необходимым назначение дидрогестерона (Дуфастон) в дозе 10 мг 2-3 раза в сутки до 16-й или до срока 24 нед беременности. Решение о назначении того или иного гестагенного препарата принимается индивидуально врачом, который проводит подготовку к беременности. Однако среди всех гестагенных препаратов мы наиболее часто отдаем предпочтение применению именно Дуфастона. Он является препаратом выбора у тех пациенток, у которых нецелесообразно использовать препараты прогестерона, вводимые интравагинально. Так, значительная часть женщин поступает к нам в отделение с угрозой прерывания беременности и кровотечением из половых путей, отслойкой хориона, редукцией эмбриона при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, с выраженным дисбиозом влагалища. Назначение прогестерона не показано также лицам с сенсибилизацией к эндогенному прогестерону. Кроме того, Дуфастон характеризуется быстрым наступлением эффекта и высоким профилем безопасности, не обладает седативным и снотворным воздействием. В нашей клинике мы применяем Дуфастон уже более 15 лет. При этом мы проводим мониторинг развития детей, рожденных принимавшими этот препарат женщинами с привычным НБ, и не наблюдали никаких специфических нарушений. Дуфастон широко применяется во многих странах мира, и авторы не располагают сведениями о каком-либо его отрицательном воздействии на организм матери и плода [13, 14].

Нужно помнить, что проведению реабилитации после прерывания беременности должна предшествовать прегравидарная подготовка, хотя возможности реабилитации гораздо шире, так как она позволяет в будущем сохранять фертильность.

Важным является необходимость внедрения в диагностику НБ надежных маркеров прогнозирования выкидыша (β-субъединица гена GPIIIa, состав жирных кислот эритроцитарных мембран, плацентарные белки: α-2-микроглобулин фертильности [АМГФ] и трофобластический β-1-гликопротеин [ТБГ], результаты ELISA-detected Probability of Pathology in Pregnancy [ELIS-P-Test-1] теста, соотношение функциональных типов тромбоцитов, фазово-интерференционные портреты Т- и В-лимфоцитов, маркеры дисфункции эндотелия).

В последние годы появилось много работ об иммунологической роли прогестерона. При беременности в результате ответной реакции на антигены плода происходит активация лимфоцитов CD8+ и CD56+ и появление на их поверхности рецепторов к прогестерону. На фоне высокого уровня прогестерона эти активированные лимфоциты продуцируют медиаторный белок 34-кДа, так называемый прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (англ. – progesterone-induced blocking factor). Содержание ПИБФ повышается с увеличением срока беременности. Этот фактор имеет полигенную природу и обладает универсальным механизмом действия:

- связываясь с фосфолипазой А4, подавляет выработку арахидоновой кислоты, что ведет к нарушению синтеза простагландинов;

- направляет иммунную реакцию организма матери в сторону образования менее активных клеток – естественных киллеров (ЕК), смещая баланс цитокинов в сторону продукции не провоспалительных, а регуляторных цитокинов, эффективно защищающих плод от иммунной агрессии со стороны материнского организма. При недостаточной продукции ПИБФ или блокаде его рецепторов повышается содержание воспалительных цитокинов, что способствует усилению деятельности ЕК с образованием лимфокин-активированных киллерных клеток, активации системы гемостаза и отторжению плодного яйца. Доминирующая роль прогестерона объясняется тем фактом, что он защищает «инородное» (на 50% генетической информации отца) плодное яйцо от неблагоприятного влияния иммунологических факторов. В последние годы появились обнадеживающие данные о возможном применении в будущем ПИБФ при угрожающем прерывании беременности [8, 12].

Кроме того, для нормального развития беременности важное значение имеет уровень эстрадиола. В настоящее время имеются данные, что снижение уровня гормонов при беременности может быть обусловлено не только снижением их секреции, но и отсутствием стимуляции их секреции со стороны плодного яйца. Формирование неполноценного плодного яйца в свою очередь может быть обусловлено гиперсекрецией ЛГ и гипосекрецией ФСГ в фолликулиновую фазу, т.е. формируется своеобразный «порочный круг». Гипоэстрогения на момент селекции доминантного фолликула приводит к снижению овуляторного пика ЛГ и снижению уровня эстрадиола, замедлению темпов развития преовуляторного фолликула, преждевременной индукции мейоза, внутрифолликулярному перезреванию и как следствие – к дегенерации ооцита. Снижение продукции эстрадиола ведет к неполноценной продукции прогестерона и отсутствию должной секреторной трансформации эндометрия. В таком случае стимуляция фолликулогенеза даст лучший эффект, чем постовуляторное назначение прогестерона [11].

Иммунные нарушения

В основе 80% идиопатических ранних репродуктивных потерь лежат нераспознанные дисфункции иммунной системы, связанные с нарушением ее регулирующей роли на разных этапах развития системы мать-плацента-плод. Среди предполагаемых иммунных механизмов, участвующих в патогенезе прерывания беременности, выделяют аллоиммунные (ЕК, цитотоксические лимфоциты, цитотоксические факторы и т.д.) и аутоиммунные факторы (аутоантитела к фосфолипидам, гормонам, нейротрансмиттерам и др.). Среди аутоиммунных причин НБ I триместра особая роль принадлежит антифосфолипидным антителам (АФА), при этом главными в гибели эмбриона считаются антитела к кардиолипину, которые обнаруживаются в 61% случаев. Однако до сих пор остается неясным вопрос, являются ли АФА причиной, сопутствующим явлением или следствием репродуктивной дисфункции. Связывание АФА с клетками приводит к развитию нестабильности их мембран и гиперкоагуляции за счет нарушения баланса факторов коагуляции и фибринолиза. Кроме того, усилить тромбообразование может высвобождение фактора активации тромбоцитов вследствие индуцированной антителами к кардиолипину адгезии тромбоцитов. Возможно, АФА являются маркером других патологических состояний, связанных с прерыванием беременности, поскольку кардиолипины и другие фосфолипиды, как правило, не экспрессируются на клетках трофобласта, жизнеспособных эндотелиальных клетках или неактивированных тромбоцитах. Поэтому неясно, каким образом эти антитела приводят к НБ в I триместре. При выявлении аутоиммунного состояния показана иммуноглобулинотерапия, иногда эфферентные методы лечения. При выявлении данной патологии после двух случаев НБ целесообразно обсуждение проведения экстракорпорального оплодотворения [13].

Особенности течения беременности после использования ВРТ следующие:

- высокая частота невынашивания (30-40%);
- ранние сроки развития недостаточности лютеиновой фазы;
- превалирование иммунологических механизмов прерывания беременности;
- высокая частота преждевременных родов;
- длительный стресс;
- характерные изменения гемостазиограммы с развитием тромбофилических состояний.

Особенности подготовки к беременности после использования ВРТ при недостаточности лютеиновой фазы заключаются в назначении гестагенов (Дуфастон) с 16-го по 25-й день менструального цикла не менее трех циклов подряд под контролем уровня прогестерона. При отсутствии беременности необходимо решить вопрос о методе стимуляции овуляции.

Как уже отмечалось, эндокринные и иммунологические изменения, происходящие на ранних сроках развития беременности, являются взаимосвязанными. С этих позиций оправданно использование в таких случаях прогестерона для поддержки лютеиновой фазы на этом сроке гестационного периода, и при необходимости – иммунокорректоры.

Иммуногенетические факторы

В настоящее время все больший интерес вызывает гипотеза, согласно которой иммуногенетические факторы могут играть значительную роль в возникновении НБ на ранних сроках. Известно, что одним из важнейших аспектов проблемы взаимоотношений между матерью и плодом является факт существования в материнском организме HLA (human leucocyte antigen)-генотипа, отличающегося в

антигенном отношении от HLA-системы плода, т.е. генетически детерминированной антигенной несовместимости матери и плода. Показано, что для успешной имплантации эмбриона необходим иммунный ответ материнского организма на эмбриональные антигены отцовского происхождения. Идентичность HLA-антигенов у супругов вызывает снижение иммунного ответа, нарушение процессов имплантации и появление «хронических» спонтанных абортов. Несмотря на то, что классические антигены не выражены на трофобласте, т.е. на границе раздела фетоплацентарной системы, материнская иммунная система все же сталкивается с клетками эмбриона (амниотический эпителий и амниотическая жидкость), на которых обнаруживаются HLA-антигены I и II классов. Доказательством этого является наличие HLA-антител у многорожавших женщин. «Неадекватное» материнское распознавание может быть связано с гистосовместимостью системы мать-плод, что наблюдается в случае, когда HLA-антигены отцовского происхождения не отличаются от материнских. Супружеские пары с идентичными HLA-антигенами имеют гистосовместимый эмбрион (HLA-гомозиготного плода), в результате чего резко повышается риск самопроизвольного прерывания беременности. Полагают, что неоднократные самопроизвольные выкидыши у гистосовместимых родителей связаны с наличием рецессивных летальных генов, сцепленных с HLA-антигенами.

В связи с вышесказанным в алгоритм обследования женщин после исключения других возможных причин НБ I триместра рекомендуется включить исследование системы HLA- I и II классов. Женщинам, совместимым с супругом по системе HLA (3 и более антигена), рекомендовано проведение иммуноцитотерапии лимфоцитами донора или супруга, иммуноглобулинотерапии, динамический контроль иммунного и интерферонового статуса, контроль аллогенной стимуляции и уровня блокирующих антител [11, 14].

Токолиз при угрозе преждевременных родов следует использовать в тех случаях, когда выигрыш во времени позволит применить эффективные мероприятия, такие как назначение кортикостероидов для профилактики синдрома дыхательных расстройств плода и транспортировка в специализированное учреждение. Рутинное назначение антибиотиков при недоношенной беременности достоверно удлиняет латентный период, снижает частоту неонатального сепсиса, необходимость кислородотерапии, частоту патологии ЦНС у новорожденных.

На основе доказательной медицины внедрение новых перинатальных технологий привело к снижению материнской и перинатальной смертности и заболеваемости при преждевременных родах: регионализация перинатальной помощи, вводимые антенатально кортикостероиды, назначение антибиотиков в родах, организация отделений интенсивной терапии новорожденных (с 1960 г.), совершенствование методов вентиляции легких новорожденного, применение препаратов сурфактанта для профилактики и лечения синдрома дыхательных расстройств, улучшенный неонатальный уход.

Таким образом, только адекватное обследование и выявление причин НБ в каждом конкретном случае позволит разработать оптимальные методы профилактики и рациональной подготовки супружеских пар, имеющих репродуктивные потери в анамнезе, к последующей беременности и добиться успешного ее завершения.

Литература

1. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). – Днепропетровск: Лира-ЛТД . – 2008. – С. 65-75.
2. Інформаційне повідомлення з робочої наради президії асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2010. – 4 с.
3. Вертшин А.Л., Татарчук Т.Ф. Когда мы в силах помочь женщине стать матерью // Здоров'я України. – 2001. – № 3. – С. 3-4.
4. Маркін Л.Б., Шахона О.В. Застосування Дуфастону при звичному невиношуванні вагітності // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 3 (6).
5. Наказ МОЗ України № 624 від 03.11. 2008 "Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»", наказ МОЗ від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
6. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 2 (5). – С. 4-10.
7. Медведь В.И. и соавт. Прогестероны в профилактике преждевременных родов // Здоров'я України. – 2001. – № 3. – С. 16-17.
8. Радзинский В.В., Тотчиев Г.Ф. Комментарии к статье «Применение дидрогестерона для лечения прерывания беременности в I триместре беременности» // Гинекология. – Т. 10, № 6.
9. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 5. – С. 24-27.
10. Сидельникова В.М. Применение дидрогестерона для лечения прерывания беременности в I триместре беременности // Гинекология. – 2007. – Т. 10, № 6.
11. Сухих Г.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дуфастона). Исследование селективности взаимодействия дидрогестерона с прогестероновыми рецепторами методами молекулярной механики// Проблемы репродукции. – 2010. – № 1. – Ч.1. – С. 7-11.
12. Чайка В.К., Демина Т.Н., Говоруха И.Т. Программа обследования и ведения пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза // Репродуктивное здоровье. – 2003. – № 3(15). – С. 42-50.
13. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann K. et al. Classification and pharmacology of progestinsm // Maturitas, 2008: 61: 171-80.
14. Kaiinka J., Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion // AJRI, 2005; 53: 166-171.
15. Raghupathy R., A.l. Mutawa E., Makheseed M., Azizich F., Szekeres-Bartho J. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage// BJOG, 2005; 112: 1096-101.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ВАГИНОРМ-С

Состав. 1 таблетка содержит кислоту аскорбиновую 250 мг.
Форма выпуска. Таблетки вагинальные.
Код АТС. G01A D03. Противомикробные и антисептические средства, используемые в гинекологии.
Показания. Хронические или рецидивирующие бактериальные кольпиты (бактериальный вагиноз, неспецифический кольпит) легкой или средней степени тяжести. Нормализация нарушенной вагинальной флоры.
Противопоказания. Кандидозный кольпит, поскольку при использовании витамина С симптомы заболевания могут усилиться за счет подкисления среды. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
Способ применения и дозы. Интравагинально по 1 таблетке 1 раз в сутки, лучше вечером. При нарушениях вагинальной флоры легкой и средней степени тяжести достаточно использовать в течение 6 дней. При тяжелых нарушениях молочнокислой флоры влагалища или при беременности – длительное лечение в течение нескольких недель. При необходимости Вагинорм С можно применять ежедневно в течение недель и месяцев. Данные об ограничении длительности применения отсутствуют.
Побочные эффекты. Нечастые побочные реакции включают жжение или зуд во влагалище. В некоторых случаях может усиливаться размножение дрожжевых грибков.
Особенности применения. Ограничений по применению Вагинорма С в течение всего периода беременности или периода кормления грудью нет.
Взаимодействие. Аскорбиновая кислота может влиять на результаты ферментативного определения глюкозы в моче, результаты определения активности сывороточных трансаминаз, лактатдегидрогеназы и уровня сывороточного билирубина. Салицилаты увеличивают выведение витамина С. Эстрогены увеличивают биодоступность аскорбиновой кислоты. Аскорбиновая кислота уменьшает активность антикоагулянтов.
Категория отпуска. Без рецепта.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.
Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Продактс Гмбх».

Р.с. UA/9884/01/01 от 28.07.2009
PR-UA-VAG-05(09/12)

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Продактс Гмбх»:
01032, г. Киев, ул. Жилянская, 110, 2 этаж.
Тел.: +38 (044) 498-60-80, факс: +38 (044) 498-60-81.

ВАГИНОРМ-С
аскорбиновая кислота

- **Быстро снижает pH среды влагалища в течение 30 минут[1]**
- **Угнетает рост анаэробных бактерий[1]**
- **Восстанавливает нормальную микрофлору влагалища[1]**

1. Инструкция для медицинского применения препарата Вагинорм-С

Abbott
A Promise for Life

Пренатальная аспирация большой осложненной кисты яичника у плода

[1]Н.П. Веропотвелян, к.мед.н, главный врач; [1]А.А. Бондаренко,[1]Е.П. Смородская, [2]Н.К. Рубан
[1]ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог
[2]КУ «Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», г. Днепропетровск

Кисты яичников у плода – относительно частая патология. Первое описание кисты яичника у недоношенного мертворожденного плода женского пола, обнаруженной при аутопсии, датировано 1889 г. Первый в мире случай пренатально диагностированной при ультразвуковом исследовании (УЗИ) кисты яичника зафиксирован в 1975 г. C. Valenti et al. [1]. Частота встречаемости данной патологии в среднем составляет 1:2500 новорожденных. По нашим данным, частота выявленных пренатально кист яичника за 16 лет составила 1:1680 плодов женского пола.

Согласно литературным сведениям, врожденные кисты яичников являются доброкачественными, чаще односторонними и однокамерными образованиями, с более частой локализацией в правом яичнике [2]. Обычно это фолликулярные кисты, формирование которых обусловлено стимуляцией яичника плода такими гормонами, как материнские эстрогены, плацентарный хорионический гонадотропин человека, фетальный гонадотропин, а также незрелостью гонадобластного механизма у плода. Более высокая частота появления кист отмечается при сахарном диабете матери, резус-изоиммунизации, преэклампсии, при гипотиреозе и гиперплазии надпочечников у плода [3, 4]. Величина кист колеблется в пределах от 1 до 12 см (в 71% случаев размер кисты остается неизменным после рождения [4]). Могут также встречаться кисты желтого тела, текалютеиновые кисты, тератомы и цистаденомы [2]. Солидные опухоли яичников выявляются редко и наиболее часто представлены герминогенными опухолями, которые имеют вид неоднородных, преимущественно эхогенных образований, расположенных в нижних отделах брюшной полости плода. Не отмечено связи между наличием кисты яичника у плода с хромосомными аномалиями и моногенными синдромами. Описана ассоциация гипотиреоза плода и кисты яичника [3].

Отличительной особенностью кист яичников у плода является их появление после 26 нед беременности, что может быть использовано в дифференциальной диагностике с другими врожденными пороками, имеющими аналогичную эхографическую картину.

Дифференциальную диагностику проводят с обструктивными пороками развития мочевыводящей системы и кишечного тракта, мезентериальными кистами, новообразованиями и опухолями почек, кистами дупликатуры брюшины, мекониальной псевдокистой, кистами внутренних органов, опухолями брюшной полости, передним менингоцеле, гидрометрокольпосом, а также персистирующим урогенитальным синусом [5].

Киста яичника обычно визуализируется в виде однокамерного, анэхогенного кистозного образования округлой формы, локализующегося в нижних отделах брюшной полости плода. В некоторых случаях в кистах удается выявить внутренние отражения или тонкие перегородки.

В середине III триместра беременности нередко наблюдается быстрый рост кисты. При большом ее размере могут возникать серьезные осложнения, связанные как непосредственно с самой кистой – ее перекрут или разрыв, так и опосредованные, обусловленные ее воздействием на окружающие органы: частичная обструкция органов желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы; сдавление нижней полой вены (НПВ) и функциональные нарушения внутрисердечной гемодинамики; вторичная гипоплазия легких вследствие элевации диафрагмы и их внутриутробной компрессии [5]. Большие кисты нередко осложняются многоводием, которое наблюдается в 10-18% случаев [6]. Такие кисты вызывают элонгацию широкой связки, и вероятность их перекрута достигает 75%. Чаще встречается перекрут правого яичника, мобильность левого яичника ограничивает сигмовидная кишка. Перекрут и разрыв кисты чаще происходят пренатально, в период родов и значительно реже постнатально [5]. В свою очередь перекрут кисты может привести к различным осложнениям в виде целого каскада эффектов: внутрикистозное кровоизлияние, инфаркт, разрыв кисты, кровотечение, гемоперитонеум, асцит, транссудация, кальцификация стенок кисты, адгезия с другими органами и

спайкообразование, некротизация яичника, его аутоампутация (резорбция или кальцификация) и возможная миграция, имеющие характерную эхографическую картину.

Во время кровоизлияния в полость кисты (чаще всего при перекруте) в ее содержимом визуализируется эхогенная взвесь, линейные эхогенные структуры, которые со временем (однако довольно быстро) могут трансформироваться в эхогенный компонент – организованную гематому. При инфарктах кисты в ее стенке могут обнаруживаться внутренние кальцификаты. В случае разрыва кисты и асците визуализируется определенное количество свободной жидкости, преимущественно в нижних отделах живота плода. При кровотечении и гемоперитонеуме определяется свободная жидкость с мелкодисперсной эхогенной взвесью. В это время возможна визуализация флюктуирующей гематомы в виде эхогенного «хвоста», плавающего параовариально. При транссудации, кальцификации и адгезии с другими органами на фоне небольшого количества свободной жидкости наблюдаются эхогенные включения в области спавшейся кисты и на поверхности прилегающих петель кишечника. Отдаленным последствием указанных осложнений могут быть отсутствие фолликулярного аппарата в яичнике и снижение фертильности [7].

Во избежание вышеперечисленных осложнений при кистах больших размеров (> 4-5 см) целесообразно проведение превентивной пренатальной аспирации кисты яичника. За последние 20 лет во всем мире имеется более 40 наблюдений проведенной пренатально аспирации кисты яичника у плодов [8]. Представляем описание одного из случаев в собственной практике пренатальной аспирации быстро растущей, крупной, осложненной кисты яичника у плода.

Материалы и методы исследования

Беременная К., 34 года, жительница г. Кривого Рога. Перенесенные болезни: ОРВИ, краснуха. Соматическая патология: болезнь Рейтера, с 2009 г. – миокардиодистрофия, долихосигма, гастродуоденит, холецистопанкреатит, осложненный геморрой, гестационный пиелонефрит. Имеет Rh(+) тип крови, состоит во втором браке, не родственном. В первом браке – роды здоровым мальчиком и один медицинский аборт. Результаты УЗИ в 12 и 20 нед беременности – без особенностей. Уровни биохимических маркеров в 17 нед: альфа-фетопротеин (АФП) – 0,8 МоМ, хорионический гонадотропин человека – 0,9 МоМ, эстриол – 1,52 мг/мл. На 32-33-й неделе беременности было проведено УЗИ в частном медицинском центре. После этого с подозрением на кисту яичника у плода пациентка была направлена на расширенное консультативно-экспертное УЗИ в ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики» г. Кривого Рога. Эхографические исследования проводили в Центре с помощью приборов MEDISON SONOACE X8 (Корея) и VOLUSON 730 PRO (GE, США) экспертного класса, с использованием допплеровских и 3D/4D технологий. Протокол УЗИ также включал расширенную эхокардиографию плода в режиме fetal heart с оценкой 10 стандартных сечений сердца и магистральных сосудов. При допплерэхокардиографии внутрисердечной гемодинамики устанавливался частотный фильтр 100 ГЦ, угол инсонации составил не более 30°, контрольный объем – 2-3 мм. Для регистрации кровотока через атриовентрикулярные клапаны получали строго поперечное сечение грудной полости плода с выведением четырехкамерного сечения сердца. После идентификации правых и левых отделов сердца допплеровский курсор устанавливали так, чтобы его направление максимально совпадало с направлением тока крови через клапаны сердца. Контрольный объем располагали в центральной части желудочка сердца под клапанами, но не близко к ним. Далее производили регистрацию допплеровского спектра.

При выполнении допплерометрических исследований периферического артериального и венозного кровотока частотный фильтр устанавливали на уровне 50 Гц, а угол инсонации не превышал 60°. Для оценки мозгового кровотока в В-режиме сканирования получали среднее аксиальное сечение головки плода на уровне ножек мозга с выведением костной границы передней и средней черепных ямок, являющейся анатомической проекцией расположения средней мозговой артерии в области сильвиевой борозды.

Для идентификации средней мозговой артерии (СМА) использовали режим цветового допплеровского картирования, который позволяет четко определить как среднюю мозговую, так и артерии виллизиева круга. Регистрацию кровотока в сегменте М1 СМА выполняли в условиях двигательного покоя и апноэ плода.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении консультативно-экспертного УЗИ у плода, по биопараметрам соответствующего 33-34 нед гестации, в брюшной полости обнаружено крупное объемное образование размером 60 х 63 х 73 мм, почти однородной анэхогенной структуры с рассеянной слабоэхогенной мелкодисперсной взвесью, расположенное над мочевым пузырем, больше слева (рис. 1-3). Маточно-плацентарный (индекс резистентности [ИР] – 0,79, пульсационный индекс [ПИ] 0,69, систоло-диастолическое отношение [СДО] 1,98; ЧСС 82 уд/мин) и плодово-плацентарный кровоток (ИР 0,58, ПИ 0,82, СДО 2,3, ЧСС 133 уд/мин) не нарушены. Кровоток в СМА (максимальная скорость кровотока [V_{max}] 50,24 см/с, ИР 0,89, ПИ 2,16, СДО 9,08) соответствует гестационному возрасту. Кровоток в венозном протоке трехфазный, однонаправленный:

Рис. 1. Беременность 33-34 нед. Эхограмма кисты яичника у плода при продольном сканировании

Рис. 2. Беременность 33-34 нед. Эхограмма кисты яичника у плода. Поперечное сканирование

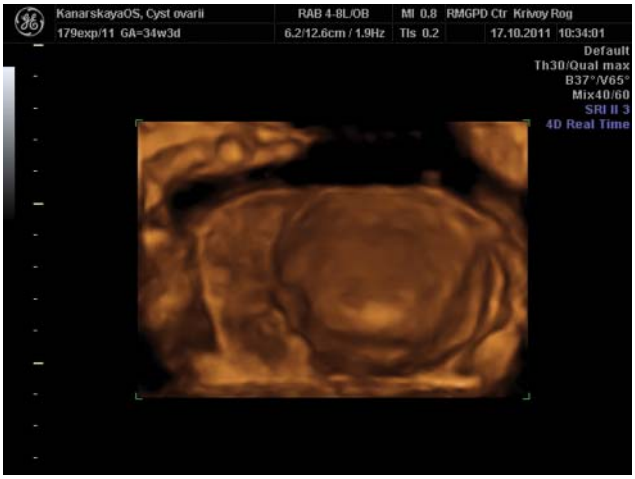


Рис. 3. 3D-реконструкция полости кисты

отношение V_{max} в желудочковую систолу (S) к V_{max} в течение предсердного сокращения (A) (S/A) составило 2,15. При оценке внутрисердечного кровотока (рис. 4, 5) выявлена трикуспидальная регургитация (V 80,6 см/с), при сохранении характерного фетального спектра (отношение V_{max} в раннюю диастолическую фазу [E] к A [E/A] составило 0,46) чрезклапанного атриовентрикулярного кровотока.

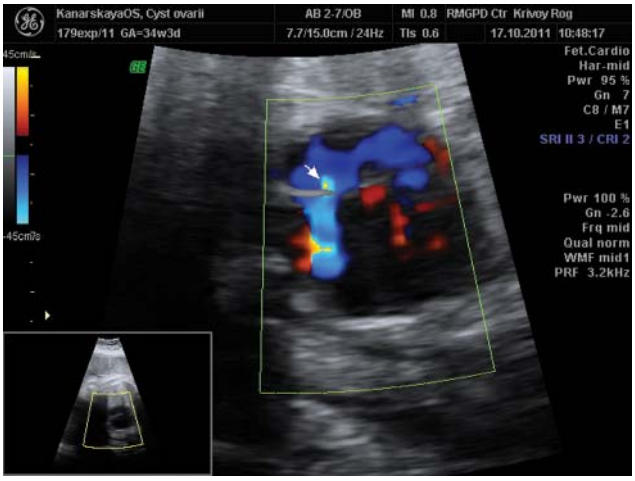


Рис. 4. Эхокардиография в режиме цветового допплеровского картирования кровотока. Трикуспидальная регургитация

Рис. 5. Допплерэхокардиография: голосистолическая трикуспидальная регургитация (V 80,6 см/с)

Для предупреждения перекрута кисты и последующих осложнений беременной предложено проведение превентивной пренатальной аспирации кисты яичника плода. В связи с наблюдаемым через двое суток дальнейшим ростом кисты до 8 см, появлением внутри нее флюктуирующего эхогенного компонента щитовидной формы (свидетельство внутрикистозного кровоизлияния), а также с повышением интенсивности кровотока в СМА (V_{max} 60 см/с) как проявлением умеренной анемии плода беременной в этот же день произведена пренатальная аспирация осложненной кисты яичника у плода. Операция была проведена после получения предварительного согласия пациентки с целью предупреждения разрыва кисты, кровотечения и асцита.

В условиях операционной на фоне внутривенной анестезии дипрофолом и фентанилом, под прямым УЗ-контролем сканера Medison X8 (конвексный УЗ-датчик 3,5 МГц) с помощью техники «свободной руки» через наружную брюшную стенку в выбранной точке, свободной от сосудов (допплеровский контроль в режиме цветового допплеровского картирования), прицельно

введена одноразовая пункционная игла калибром 19G x 9 см в центр кисты яичника плода (рис. 6, 7). Аспирировано 80 мл геморрагической непрозрачной несворачиваемой жидкости. Стенки кисты умеренно втянуты. Через иглу 19G дополнительно введена игла 22G x 15 см, дополнительно аспирировано 70 мл геморрагической жидкости до полного спадения стенок кисты (рис. 8). Общий объем аспирированной жидкости составил 150 мл (рис. 9). Результаты допплер-контроля в

Рис. 6. Пренатальная аспирация геморрагического содержимого кисты яичника у плода

Рис. 7. УЗ-контроль пренатальной аспирация кисты яичника у плода; эхогенная точка – конец иглы в полости кисты (начало аспирации)

Рис. 8. Исчезновение эхокартины кисты после аспирации ее содержимого

Рис. 9. Аспирированная геморрагическая жидкость (150 мл)

артерии пуповины: кровоток не нарушен (СДО 1,93), Vmax в СМА – до 80,81 см/с (1,64 МоМ) – свидетельствуют об анемии плода тяжелой степени вследствие обширного внутрикистозного кровоизлияния и реакции плода на стресс. После операции беременной внутривенно введено цефазолин в дозе 2,0 г и актовегин 5 мл.

Данные УЗ-контроля через 3 ч 45 мин после аспирации кисты яичника таковы. В брюшной полости киста яичника не обнаружена. Маточно-плацентарный кровоток не нарушен. Отмечено снижение V_{max} в СМА с 80 до 60 см/с (1,23 МоМ) и исчезновение трикуспидальной регургитации. Индекс диастолической функции правого желудочка Е/А составил 0,91 (рис. 10).

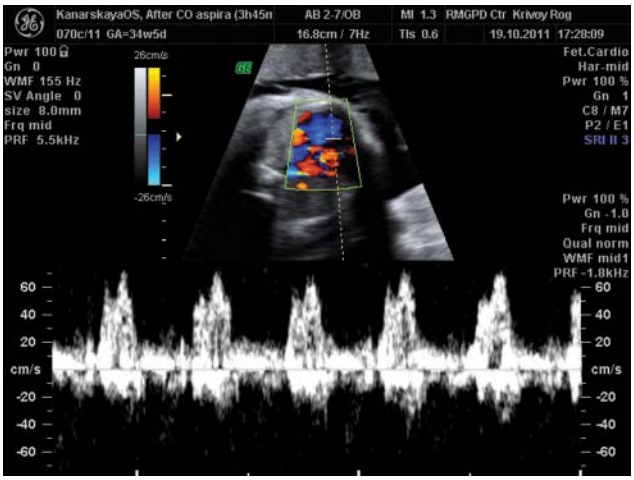


Рис. 10. Нормализация внутрисердечной гемодинамики, исчезновение трикуспидальной регургитации после аспирации содержимого кисты

Через сутки беременная со стабильными гемодинамическими показателями плода переведена в областную больницу им. И.И. Мечникова, где на сроке 37 нед по совокупности материнских и фетальных показаний была родоразрешена при помощи операции кесарева сечения. Масса тела новорожденной девочки составила 2600 г, рост – 47 см, состояние по шкале Апгар – 8/9 баллов.

При УЗИ новорожденной объемных образований в малом тазу не обнаружено. Мать и ребенок выписаны на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. На 10-е сутки новорожденной выполнены следующие исследования.

1. УЗИ органов малого таза: матка – 14 x 8 x 11 мм, правый яичник – 10 x 8 мм (фолликул диаметром 7,5 мм), левый яичник не визуализировался.
2. Определение кариотипа девочки – 46, XX.
3. Оценка гормонального профиля: уровень тиреотропного гормона – 4,453 мМо/л (норма 0-20 мМо/л), пролактина – 1649 мМЕд/л, прогестерона – 5,7 нг/мл, эстрадиола – 58 пг/мл, кортизола – 42 м/моль/л.

Результаты молекулярно-генетического исследования:

- мутаций в генах детоксикации не выявлено;
- в гене протромбина, лейденовского фактора и метилентетрагидрофолатредуктазы мутаций не обнаружено.

Результаты нейросонографии – в пределах нормы. Согласно данным УЗИ, органы пищеварительной системы без особенностей, обнаружена малая аномалия развития сосудов правой почки (добавочная артерия в области ворот).

Проведенное через 1 мес УЗИ органов малого таза в динамике показало следующее: тело матки – 9 x 11 x 6 мм, шейка матки – 8 мм, правый яичник – 10 x 7 мм, левый – 12 x 9 мм, наличие в нем спавшейся полости диаметром 5,6 мм. Киста яичника не определялась. Кроме того, ребенку проведены тесты на онкомаркеры: АФП, углеводный раковый антиген (СА-125), белок 4 эпидермиса человека. Полученные результаты были в пределах нормативных значений (рис. 11).

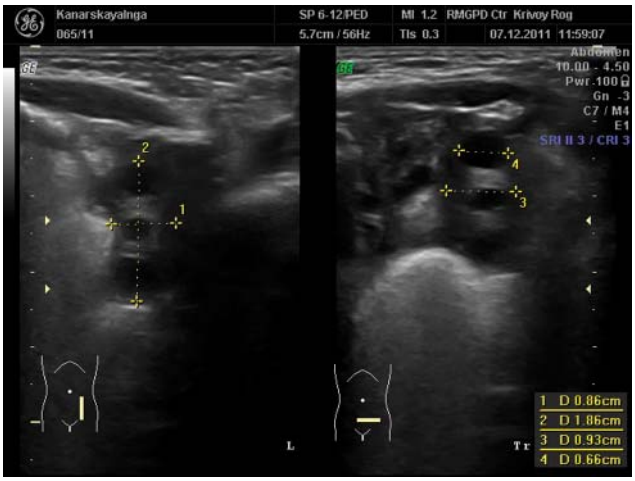


Рис. 11. УЗИ органов малого таза ребенка в возрасте 1 мес. Левый яичник – 12 x 9 x 10 мм (в нем спавшаяся полость диаметром 5,6 мм и фолликул – 4,0 мм); киста яичника не определяется

Эхокартина контрольного УЗИ, проведенного на 2-м, 4-м и 6-м месяце жизни ребенка, была без изменений. Фолликулярная полость в левом яичнике – тех же размеров. Рекомендовано УЗИ в возрасте 1 года.

При обнаружении кисты яичника у плода показано динамическое эхографическое наблюдение для оценки размеров и структуры образования.

Для неосложненных кист характерно благоприятное естественное течение, чаще бессимптомное, требующее динамического наблюдения плода и новорожденного [7]. В большинстве (25-50%) случаев отмечается спонтанный регресс кисты после рождения в период от нескольких недель до 6 мес (в среднем 2,5 мес) вследствие снижения уровня гормонов после родов [7]. Хирургическое лечение применяется при осложненных кистах (величиной > 5 см), а также при тератомах, цистаденомах, редко встречающихся дисгерминомах [8]. Чаще всего производят органосохраняющую операцию с сохранением яичника, однако в некоторых случаях (при наличии геморрагического инфаркта и некроза вследствие перекрута кисты) требуется овариоэктомия [5].

У плодов кисты диаметром > 5 см чаще подвержены перекруту (в 40% случаев), чем кисты маленьких размеров. При этом кисты диаметром > 10 см часто разрываются в интранатальном периоде (разрыв кисты встречается редко, но всегда сопровождается кровотечением, возможны казуистические случаи самоампутации кисты вследствие ее перекрута) [5].

При кровоизлияниях и перекруте кисты отмечается изменение эхоструктуры ее содержимого в зависимости от давности кровоизлияния, образования и инволюции сгустков. Возможные осложнения при перекруте кисты таковы: внутрикистозное кровоизлияние, инфаркт, разрыв кисты, кровотечение, гемоперитонеум, асцит (транссудация), кальцификация стенок кисты, адгезия (слипание) с другими органами, спайкообразование, некротизация яичника, аутоампутация (резорбция или кальцификация) и миграция яичника. В отдаленном прогнозе у таких пациенток возможно нарушение репродуктивной функции [5]. Поэтому при кистах яичников больших размеров у плодов показано проведение их аспирации в пренатальном периоде с целью предупреждения различных осложнений [9].

Ранее в литературе был описан единственный в мире случай крупной левосторонней кисты яичника диаметром 71 мм у плода на сроке 32 нед в сочетании с монофазным атриовентрикулярным кровотоком, голосистолической трикуспидальной регургитацией и гидроперикардом при нормальной анатомии и размерах сердца [10]. В то же время не было отмечено нарушений кровотока в артерии пуповины, в СМА, венозном протоке. Через 2 дня после аспирации кисты (остаточный размер составил 29 мм) функциональные гемодинамические нарушения в сердце исчезли. Еще через 4 дня наступили спонтанные роды. Окончательный регресс кисты произошел через 2 мес. Однако при описании этого случая авторы не

дают никакого объяснения патогенезу наблюдаемых нарушений внутрисердечной гемодинамики у плода.

По нашему мнению, нарушения внутрисердечной, а после и церебральной гемодинамики у плода возникли вследствие длительного нарастающего сдавливания НПВ увеличивающейся кистой яичника, с последующим каскадным эффектом нарушений периферического и центрального венозного, артериального и внутрисердечного кровотока, а затем были потенцированы анемией, обусловленной обширным внутрикистозным кровоизлиянием.

В норме в НПВ плода имеются два функциональных потока крови: венозный (оттекающий от нижних конечностей, органов малого таза и забрюшинного пространства) и артериальный (поступающий из венозного протока) [11].

Компрессия НПВ приводит к нарушению кровоснабжения нижних конечностей и органов малого таза, усиливая их чрезмерное кровенаполнение и тем самым способствуя кровоизлиянию в самой кисте яичника, вызвавшей сдавление НПВ. Кроме того, происходит снижение почечного кровотока. Следствием длительной вазоконстрикции является нарушение кровоснабжения и функции органов плода. В отличие от взрослых, у которых при сдавлении НПВ приток крови к правому желудочку сердца уменьшается и, следовательно, уменьшается объем крови, выталкиваемой правым желудочком в легочную артерию (что ведет к недостаточному насыщению крови кислородом – гипоксемии, снижению артериального давления, головокружению и обморочному коллаптоидному состоянию), у плода компенсаторно увеличивается ток крови, шунтируемой через венозный проток.

Как известно, скорость кровотока в фазу пассивного наполнения желудочков через трикуспидальный клапан отражает объем венозного возврата с НПВ, а скорость кровотока в раннюю диастолу через митральный клапан – объем артериального притока венозного протока. Нарушение венозного оттока, сопровождающееся перенасыщением CO_2 и гипоксемией, ведет к активизации компенсаторных механизмов, одним из которых является перераспределение объема поступления артериальной крови через венозный проток [12].

В экспериментальных испытаниях на плодах овец [13, 14] было доказано, что благодаря наличию гладкомышечного сфинктера, иннервируемого волокнами солнечного сплетения, диафрагмального и блуждающего нервов [15, 16], венозный проток при развитии гипоксии играет активную роль в регуляции объема протекающей через него артериальной крови. Экспериментальные данные подтверждают, что в условиях гипоксии происходит расширение входного диаметра венозного протока, а объем шунтируемой через него крови увеличивается на 60-62% [17, 18].

Другими компенсаторными механизмами адаптации, которые срабатывают обычно раньше, на начальной стадии развития гипоксии, являются миокардиальный (повышение двигательной активности, частоты и силы сердечных сокращений) [19] и цереброваскулярный (механизм защиты головного мозга плода – снижение тонуса мозговых сосудов и повышение интенсивности кровоснабжения головного мозга) рефлексы [20]. Вследствие этого активируется механизм централизации кровообращения – рефлекторный спазм кровеносных сосудов под действием антистрессорных гормонов.

Происходящие гемодинамические изменения в системе кровообращения плода отражаются на селективном изменении пост- и преднагрузки на сердце. Так, дилатация мозговых сосудов приводит к увеличению емкости сосудистого бассейна головного мозга, что в свою очередь обусловливает снижение постнагрузки левого желудочка, однако повышает преднагрузку правого желудочка. Централизация кровообращения вызывает повышение постнагрузки правого желудочка. Увеличение объема притока крови в правый желудочек, что сопровождается изменением индекса его диастолической функции, приводит к функциональной недостаточности трехстворчатого клапана и к возникновению трикуспидальной регургитации. В свою очередь обильное внутрикистозное кровотечение (возникшее из-за чрезмерного локального кровенаполнения в бассейне овариальной вены на фоне усиливающегося венозного застоя вследствие вышеупомянутой нарастающей компрессии НПВ растущей кистой) ведет к анемии, которая потенцирует компенсаторные механизмы перераспределения потоков артериальной крови, централизации кровообращения и замыкает сложившийся порочный круг.

Другая причина усиления церебрального кровотока – классический гемодинамический ответ плода на боль [21, 22], источником которой является растущая большая киста яичника, осложненная внутрикистозным кровоизлиянием, сдавлением окружающих органов, сосудов и раздражающая брюшину. Это явление характеризуется наблюдаемым повышением интенсивности кровотока в СМА и все больше возрастающим током крови через венозный проток, что повышает объемную нагрузку на правый желудочек. Наше объяснение этого механизма подтверждается исследованиями кровотока у плодов с анемией [23, 24]. Их результаты показали, что объемный кровоток в правой и левой портальных венах уменьшается, а в венозном протоке – увеличивается. Возрастание объемной нагрузки артериального потока на правый желудочек, сопровождающееся его диастолической дисфункцией и трикуспидальной регургитацией, ведет к повышению преднагрузки левого желудочка. Таким образом, формируется тотальная нагрузка на сердце,

которая со временем может привести к развитию кардиомегалии, нарастающей необратимой сердечно-сосудистой недостаточности, гипоксии миокарда, характеризующейся изменением профиля атриовентрикулярного кровотока по взрослому типу. В результате этого в конечном итоге может наступить смерть плода.

В нашем наблюдении нарушения внутрисердечной гемодинамики, проявляющиеся голосистолической трикуспидальной регургитацией, были достаточно серьезными, но имели обратимый функциональный характер. Об этом свидетельствуют сохранение профиля спектра чрезклапанного кровотока по фетальному типу и однонаправленный усиленный кровоток в венозном протоке. Однако в дальнейшем при нарастании гемодинамических нарушений (переходе гипоксемии в гипоксию) расстройства гемодинамики могли бы перейти в необратимую фазу с развитием анаэробного метаболического ацидоза, тканевой ишемией сердца и мозга с фатальным исходом.

Своевременно выполненная нами пренатальная аспирация содержимого кисты (по объему, конкурирующему с объемом циркулирующей крови плода на этом сроке гестации и составляющему 40%) привела к декомпрессии и быстрой нормализации внутрисердечного и церебрального кровотока. Таким образом, применение активной хирургической тактики прервало патогенетическую цепь последовательных нарушений системного кровообращения плода, предотвратило серьезные осложнения, позволило контролировать беременность и завершить ее нормальным исходом, а также избежать хирургического лечения ребенка после рождения.

Литература

1. Valenti C., Kassuer E.G., Yermakow V. et al. Antenatal diagnosis of a fetal ovarian cyst // Am J Gynecol. – 1975, 123: 21.

2. Медведев М.В., Юдина Е.В., Стручкова Н.Ю. Пренатальное аспирационное дренирование кисты яичника // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1998. – № 3. – С. 44-47.

3. Медведев М.В., Юдина Е.В., Скворцова М.Н. и др. Пренатальная ультразвуковая диагностика кист яичников // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1995. – №1. – С. 22-27.

4. Никифоровский Н.К., Авраменко А.А. Петрова В.Н., Молчанов В.В. Случай аспирационного дренирования кисты яичника у плода в III триместре беременности // Пренатальная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 73-75.

5. Valenti C., Kassner E.G., Yermakow V., et al. Antenatal diagnosis of a fetal ovarian cyst // Am J Gynecol. – 1975, 123: 21.

6. Веропотвелян Н.П. Кісти яєчника у плода: пренатальна діагностика і тактика ведення // Жіночий лікар. – 2012. – № 1. – С. 5-7.

7. Nguyen K.T., Reid R.L., Sauerbrei E. Antenatal sonographic detection of a fetal theca lutein cyst: A clue to maternal diabetes mellitus // J Ultrasound Med, 1986, 5: 66.

8. Петриковский Б.М., Медведев М.В., Юдина Е.В. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика. – М.: Реальное время, 1999.

9. De Sa Dj Follicular ovarian cysts in stillbirths and neonates // Arch Dis Child, 1975, 50: 4.

10. Slodki M., Janiak K., Szaflik K., Respondek-Liberska M. Fetal chocardiography before and after prenatal aspiration of a fetal ovarian cyst. // Ginekol Pol., 2009, 80(8): 629-31.

11. Rudolph A.M. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb // Circ. Res. – 1985. – V. 57. – № 6. – P. 811-821.

12. Pennati G., Bellotti M., Ferrazzi E. et al. Hemodynamic changes across the human ductus venosus: a comparison between clinical findings and mathematical calculations // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1997. – V. 9. – № 6. – P. 383-391.

13. Edelstone D.I. Regulation of blood flow through the ductus venosus // J. Dev. Physiol. – 1980. – V. 2. – № 4. – P. 219-238.

14. Edelstone D.I., Rudolph A.M., Heymann M.A. Effects of hypoxemia and decreasing umbilical flow liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs // Am. J. Physiol. – 1980. – V. 238. – № 5. – P. 656-663.

15. Gennser G. Fetal ductus venosus and its sphincter mechanism // Lancet. – 1992. – V. 339. – № 8 (785). – P. 132.

16. Pearson A.A., Sauter R.W. Observations on the phrenic nerves and the ductus venosus in human embryos and fetuses // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1971. – V. 110. – № 4. – P. 560-565.

17. Tchirikov M., Rybacowski C., Huneke B., Schroder H.J. Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – V. 178. – № 5. – P. 943-949.

18. Ferrazzi E., Bellotti M., Galan H. et al. Doppler investigation in intrauterine growth restriction – from qualitative indices to flow measurements: a review of the experience of a collaborative group // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2001. – V. 943. – P. 316-325.

19. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека. – Л.: Медицина, 1985. – 159 с.

20. Агеева М.И. Возможности допплерографии в оценке степени тяжести нарушения мозговой гемодинамики и централизации кровообращения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 3. – С. 28-44.

21. Anald K.J., Hickray P.R. Pain and its effects in the human neonates and fetus // N. Engl J. Med, 1987, 317: 1321-1329.

22. Fisk N.M., Citan R., Teixera J.M., Gianna konloponlos X. ,Cameron A.D., Clover V.A. Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling // Anestesiology. – 2001. – V. 95. – P. 828-835.

23. Kiserud T., Kilavuz O., Hellevik L.R. Venous pulsation in the fetal left portal branch: the effect of pulse and flow direction // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2003. – V. 21. – № 4. – P. 359-364.

24. D'Ancona R.L., Rahman F., Ozcan T. et al. The effect of intravascular blood transfusion on the flow velocity waveform of the portal venous system of the anemic fetus // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1997. – V. 10. – № 5. – P. 333-337.

ЛИНЕЙКА ФЕТАЛЬНЫХ МОНИТОРОВ HEACO*

Выберите необходимые для Вас параметры:

- ☐ **АД матери**
- ☐ **ЧСС матери**
- ☐ **ЭКГ матери с автоинтерпретацией**
- ☐ **SpO_2 матери**
- ☐ **ЧДД матери**
- ☐ **Температура тела матери**
- ☐ **ЧСС плода**
- ☐ **Автоматический анализ гистограммы**
- ☐ **Мониторинг двух плодов**
- ☐ **Токометрия**
- ☐ **Движение плода**
- ☐ **Гарантия до 5 лет**
- ☐ **Русифицированное меню**
- ☐ **Настраиваемые тревоги**
- ☐ **Печать в реальном времени и из архива**
- ☐ **Стоимость от 7680 грн**

Эксклюзивное сопровождение медицинского оборудования HEACO (Великобритания) в Украине - компания фармаркетинга ZDRAVO

г. Киев, ул. Почайнинская, 70, офис 2;
Тел.: +(38 044) 503-78-68
www.heaco.com.ua

Heaco. Профессионалы выбирают лучшее

* Хико. Здоровье под контролем

Читателям журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» предоставляется скидка на медицинское оборудование HEACO в размере 5%. Скидка действует по всей территории Украины до 31.12.2012. Код скидки 852-357-723-894.

Профилактика преждевременных родов: современные подходы, направленные на снижение перинатальной заболеваемости и смертности

В Днепропетровске (27 марта), Донецке (28 марта) и в Киеве (30 марта) с. г. прошли научно-практические конференции, посвященные профилактике репродуктивных потерь на ранних и поздних сроках беременности. В ходе мероприятий прозвучали доклады ведущих зарубежных и отечественных специалистов, в которых шла речь о роли натурального микронизированного прогестерона (препарата Утрожестан) в снижении перинатальной заболеваемости и смертности.

Немалый интерес слушателей вызвал доклад **директора Института медицинских исследований и образования (г. Эссен, Германия), президента Европейской ассоциации акушеров-гинекологов, президента Европейского клуба прогестерона, вице-президента Европейской лиги эндометрия, профессора Адольфа Е. Шиндлера**, который рассказал о роли прогестерона в сохранении беременности.

В самом начале своего выступления докладчик представил слайд с классификацией прогестинов, подразделяющихся на две большие группы: прогестерон (идентичный по структуре прогестерону желтого тела) и синтетические аналоги (гормоны, которые были синтезированы химическим путем). Доктор Шиндлер подчеркнул, что синтетические гестагены не должны использоваться во время гестации.

Прогестерон – это основной гормон беременности у млекопитающих, в т.ч. у человека. Он реализует свое действие через ядерные и мембранные рецепторы, активирует синтез прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (progesterone induced blocking factor, PIBF), который в свою очередь стимулирует Th2-цитокиновый профиль. Это препятствует отторжению плода, являющегося для матери наполовину чужеродным из-за генетического вклада отца. Данный иммуномодулирующий эффект – неотъемлемое свойство прогестерона. Недавно выяснилось, что им могут обладать и синтетические гестагены, которые в соответствии с формулировкой иммунологов подобно прогестерону могут индуцировать PIBF. Прогестерон сохраняет беременность не только благодаря иммунологическому действию, связанному с повышением выработки PIBF, но и **за счет восстановления маточно-плацентарного кровотока и подготовки эндометрия к процессу имплантации. При нарушении процессов на этих стадиях повышается риск развития преэклампсии.**

В проспективных рандомизированных исследованиях было показано достоверное повышение частоты сохранения беременности при применении прогестерона.

Подводя итог первой части доклада, профессор сделал акцент на эффективности и безопасности вагинального введения прогестерона при угрозе прерывания беременности на ранних сроках, сформулировав принцип данной терапии: «лучше больше прогестерона, чем его недостаток».

Действие прогестерона в предотвращении преждевременных родов (ПР) реализуется в двух направлениях: он оказывает влияние на миометрий и воздействует на структуру шейки матки (ШМ), обеспечивая ее состоятельность.

ПР являются главной причиной перинатальной смертности и заболеваемости, а также значительных расходов в сфере здравоохранения. **При этом практически всегда ПР ассоциируются с дефицитом прогестерона в организме женщины.** Вместе с тем терапия, направленная на повышение уровня прогестерона, снижает повышенную сократимость миометрия и улучшает структуру ШМ, обеспечивая ее состоятельность и таким образом позволяя значительно снизить риск ПР.

Дефицит прогестерона не только приводит к ПР, но и имеет негативные последствия для ребенка. В частности, согласно последним научным данным, доказано наличие у этого гормона различных нейропротекторных эффектов, которые обеспечивают функционирование синапсов клеток головного мозга и ремиелинизацию поврежденных нейронов. Кроме того, прогестерон обладает защитным действием при различных повреждениях головного мозга, в т.ч. травмах головы, инсульте и других заболеваниях.

Применение прогестерона с целью профилактики и лечения ПР считается самым безопасным вариантом терапии, поскольку он является основным гормоном беременности, и повышение его уровня во время гестации – естественный процесс. Использование синтетических гестагенов для улучшения репродуктивных функций не может быть потенциально более безопасным (O'Brien, 2011). Существуют две основные группы пациенток, которым, безусловно, показано применение прогестерона с целью профилактики ПР, – это женщины с ПР в анамнезе и пациентки с короткой ШМ (КШМ), наличие которой подтверждено ультразвуковым исследованием.

По результатам наблюдения, уровень прогестерона в крови женщин, которые впоследствии имели ПР, был значительно ниже, чем в группе контроля (Lachetin et al., 2009). Объяснить такую закономерность можно следующим образом. Низкая концентрация прогестерона связана со снижением противовоспалительного потенциала, т.е. с низким уровнем защиты от воспаления, что приводит к повышению сократимости матки.

В 2003 г. были получены результаты, свидетельствующие о достоверном снижении частоты ПР в группе женщин, у которых они имели место в анамнезе: в группе плацебо роды на сроке до 34 нед происходили практически в 7 раз чаще (18,6%), чем в группе Утрожестана (2,7%) (интравагинально 100 мг/сут в качестве метода профилактики ПР). При наступлении ПР на сроке гестации до 34 нед наблюдается самый высокий уровень детской инвалидности и смертности. Кроме того, было отмечено различие в сократительной активности матки (23,6% в группе прогестерона и 54,3% в группе плацебо) (da Fonseca et al., 2003), что свидетельствует о выраженном токолитическом эффекте (рис. 1).

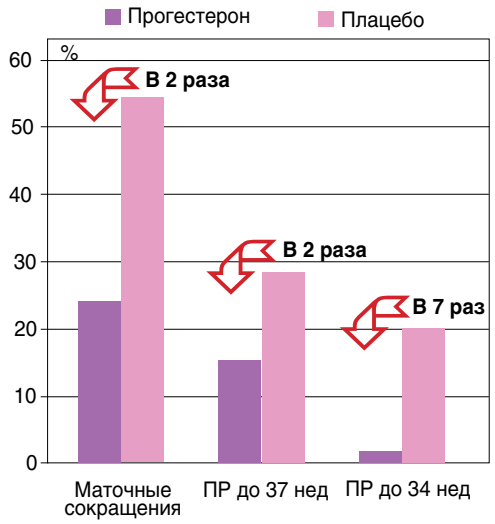


Рис. 1. Уменьшение количества случаев спонтанных ПР при вагинальном применении прогестерона (Утрожестан)

В другом проспективном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что частота ПР среди женщин с КШМ, которые применяли Утрожестан в дозе 200 мг/сут с 24-й по 34-ю неделю гестации, составила 19,2%, что в 2 раза ниже, чем в группе плацебо (34,3%) (Fonseca et al., 2007). **Доказано, что у пациенток с укорочением ШМ использование прогестерона имеет преимущество перед установлением пессария и проведением цервикального серкляжа.**

Применение прогестерона для профилактики **ПР следует начинать с 16-й и можно продолжать до 37-й недели беременности. Также прогестерон может быть использован для острого токолиза с целью снижения концентрации в крови потенциально токсических токолитических препаратов** (Di Renzo et al., 2004).

В одном из исследований была определена экономическая выгодность терапии прогестероном у пациенток группы высокого риска (Armstrong et al., 2011). Так, было подсчитано, что благодаря применению препаратов прогестерона в США в течение года можно предупредить 10 тыс. случаев ПР, для чего этот гормон необходимо назначить 139 тыс. женщин. Такая ежегодная профилактика дает возможность предотвратить общие медицинские расходы в размере около 519 млн дол.

Подытожив вышесказанное, можно сделать следующие выводы:

- ПР – растущая проблема здравоохранения развитых и развивающихся стран;
- ПР – основная причина неонатальной смертности, заболеваемости и отдаленных негативных последствий для новорожденного;
- риск ПР целесообразно определять в начале II триместра беременности;
- существует много факторов риска ПР, таких как ПР в анамнезе, КШМ, вагинальные инфекции, низкий уровень прогестерона, прием оральных контрацептивов за 30 дней до зачатия, стресс, депрессия на ранних сроках беременности и другие психопатологические факторы;
- профилактика ПР – это оптимальный и гораздо более эффективный подход, чем лечение;
- применение Утрожестана – обоснованный и научно доказанный метод профилактики ПР, который оказывает долговременный позитивный эффект на течение беременности.

Россию и Украину объединяет многое, в т.ч. похожая статистика по невынашиванию беременности и сходство социальных проблем, которые определяют общую и репродуктивную заболеваемость в обеих странах. О болезнях цивилизации, эволюции препаратов прогестерона и многом другом рассказала **заведующая учебной частью кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи Московского**

государственного медико-стоматологического университета Е.И. Вовк в докладе **«Привычное невынашивание беременности: консенсус между законами природы и репродуктивными технологиями».**

Стресс – не только основная причина болезней цивилизации, но и фактор развития нарушений репродуктивной функции. На фоне хронического стресса возникает гормональный дисбаланс, который проявляется недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), ановуляцией, старением ооцита и может провоцировать ПР, обусловливая привычное невынашивание.

У 40% женщин с привычным невынашиванием беременности имеет место неполноценность лютеиновой фазы менструального цикла. С древних времен женщины Полинезии, Африки и Центральной Америки применяли дикий ямс при угрозе выкидыша и с целью контрацепции. В дальнейшем это растение начали использовать для производства природного прогестерона.

Для решения проблемы, связанной с низкой абсорбцией эндогенного прогестерона и возможными метаболическими эффектами синтетических гестагенов, во французской инновационной лаборатории Besins Healthcare был разработан натуральный микронизированный прогестерон Утрожестан, эффекты которого абсолютно идентичны эндогенному прогестерону, а его микронизация обеспечивает высокую биодоступность препарата и новые способы его доставки в организм, помимо парентерального. Микронизированный прогестерон представляет собой срез микрокапель растительного масла, что приводит к высокому росту его биологической активности.

При этом вагинальное введение микронизированного прогестерона значительно улучшает переносимость лечения, повышает его эффективность, доставляя прогестерон непосредственно в орган-мишень (матку).

Прогестерон как любой стероид нарушает, на первый взгляд, одну из важнейших теорем клинической фармакологии: чем меньше метаболитов и чем выше сродство к рецепторам, тем эффективнее препарат. **Оказалось, что высокая тропность синтетических гестагенов к рецепторам прогестерона не приводит к повышению эффективности препарата по сравнению с прогестероном. Это объясняется тем, что на начальных этапах развития беременности прогестерон не должен стойко и долго занимать тканевые рецепторы к прогестерону, ведь чем дольше эти рецепторы заняты, тем меньше синтезируется тканевых рецепторов к этому гормону.** Поэтому высокая тропность синтетических гестагенов приводит к снижению скорости секреции прогестероновых рецепторов, которая очень важна на 8-10-й неделе беременности.

Также для синтетических гестагенов не характерна антиальдостероновая активность, отвечающая за регуляцию обмена натрия, в связи с чем такие препараты в отличие от прогестерона не обладают гипотензивным и противоотечным действием.

Большинство синтетических гестагенов не способно к превращению в необходимые метаболиты, которые регулируют ряд процессов в организме беременной. Например, β-метаболиты натурального прогестерона путем блокады утеротонического действия окситоцина обеспечивают токолитический эффект, в то время как α-метаболиты, в частности аллопрегнанолон, имеют анксиолитическое (противотревожное) и нейропротекторное действие. Второй α-метаболит 5α-прегнандион уменьшает образование дигидротестостерона посредством блокады фермента 5α-редуктазы и конкурентного взаимодействия с рецепторами тестостерона в эндометрии и других тканях. Благодаря этому прегнандион защищает плод от избыточной стимуляции андрогенами, которая в период развития гонад (6-9 нед гестации) может стать причиной нарушения половой дифференцировки и формирования ложного женского гермафродитизма (Ермакова И.В., 2002).

Утрожестан обладает всеми свойствами эндогенного (материнского) прогестерона. Препарат имеет идентичную эндогенному прогестерону формулу, подобный метаболизм и обладает такими же физиологическими эффектами, которые чрезвычайно важны для естественного сохранения беременности.

Сегодня мы стоим перед выбором: в пользу какого из терапевтических подходов – назначения синтетических гестагенов или использования прогестерона – склонить чашу весов? И снова возникает закономерный вопрос: стоит ли идти на риск? Уместны ли сомнения в ситуации, когда мы можем обеспечить адекватную поддержку беременности, применяя микронизированный прогестерон? Зачем, имея в арсенале безопасный и действенный препарат, обеспечивающий физиологическое течение беременности, «обкрадывать» организм и матери, и плода по всей совокупности эффектов прогестерона?

О предикторах успешного течения беременности у женщин с нарушением репродуктивной функции рассказала **д.мед.н. И.Е. Корнеева, ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» (Москва, Россия).**

Прегравидарная подготовка – это коррекция патологических изменений репродуктивной системы, целью которой является создание условий для успешного завершения беременности. Особое внимание в ходе

прегравидарной подготовки следует уделять пациенткам с потерей беременности в анамнезе и бесплодием.

В структуре причин бесплодия и невынашивания беременности преобладает инфекционный фактор. Нами было проведено исследование, в ходе которого выполнялась биопсия эндометрия у женщин с бесплодием (n = 700). В 53,6% случаев была выявлена внутриматочная патология, а именно хронический эндометрит (21,3%), полип (12,4%) и гиперплазия эндометрия (10,3%). Гораздо реже встречались внутриматочные синехии (3,7%), субмукозная миома матки (2,5%) и внутриматочная перегородка (1,2%).

К патоморфологическим особенностям хронического эндометрита можно отнести:

- лимфоцитарную инфильтрацию базального и функционального слоев эндометрия;
- наличие плазматических клеток;
- фиброз стромы;
- склеротические изменения спиральных артерий;
- деформацию желез;
- очаговую гиперплазию базального слоя.

В свою очередь, особенности патоморфологического исследования определяют лечебную тактику при хроническом эндометрите. В случае если в эндометрии преобладают инфильтративные процессы, необходимо применение антибиотиков широкого спектра действия в течение двух последовательных менструальных циклов. Также целесообразно назначение физиотерапии, комбинированных оральных контрацептивов, метаболической терапии, иммуномодулирующих препаратов, а на завершающих этапах, т.е. непосредственно перед планированием беременности, рекомендовано применение прогестерона во второй фазе менструального цикла (Утрожестан 400 мг с 16-го по 25-й день цикла). Длительность такой терапии может составлять около 3 мес.

Если по данным обследования в ткани эндометрия преобладают процессы фиброзирования или склерозирования, а при УЗИ выявляется феномен тонкого эндометрия (толщина эндометрия в периовуляторный период менее 8 мм), применение антибиотиков не оправданно. Таким пациенткам показана физиотерапия, метаболическая, иммуномодулирующая и циклическая гормональная терапия.

Существуют ли критерии выбора гестагенов для лечения хронического эндометрита? Установлено, что все гестагены обладают иммуномодулирующими свойствами, которые реализуются подобно действию эндогенного прогестерона. Прогестерон – естественный иммуномодулятор. Одним из наиболее эффективных препаратов прогестерона является Утрожестан. **Доказано, что вагинальный путь введения Утрожестана достаточно приемлем даже при наличии кровянистых выделений, которые не снижают эффективность препарата. Кровянистые выделения уменьшаются уже на 2-3-й день терапии, а прекращаются через 3-6 дней, что подтверждено результатами исследований, которые проводились в нашем центре с последующим опубликованием данных.** Вагинальный Утрожестан переносится лучше, чем инъекционный прогестерон, реже вызывает побочные реакции. Препарат назначают женщинам с отягощенным гинекологическим анамнезом во второй фазе менструального цикла как в комбинации с эстрогенами, так и без них в средней дозе 400 мг/сут. Эффект препарата является дозозависимым, поэтому при угрозе прерывания беременности применяются максимальные дозировки.

Таким образом, основой успешной прегравидарной подготовки является комплексная оценка состояния репродуктивной системы. В реализации патофизиологических процессов, ведущих к ранней потере беременности, задействованы яичниковая недостаточность и функциональная неполноценность эндометрия. Поэтому гормональная терапия является ведущей стратегией лечения таких пациенток. Микронизированный прогестерон (Утрожестан) не уступает по эффективности масляному прогестерону, но при этом обладает лучшей переносимостью. Назначение Утрожестана для сохранения беременности в качестве препарата первой линии уменьшает необходимость применения других лекарственных средств, в т.ч. спазмолитиков, токолитиков, седативных препаратов, ввиду общности множества биологических эффектов, присущих эндогенному натуральному прогестерону.

Потеря желанной беременности – всегда стресс для женщины. Благодаря анксиолитическому и нейропротекторному действию Утрожестан купирует тревожный синдром и препятствует дальнейшей угрозе прерывания беременности, которую провоцирует стрессовый фактор. Более выражен этот эффект при пероральном применении. Таким образом, возможно комбинированное использование препарата: 200 мг утром вагинально, 200 мг вечером перорально. Препарат обладает хорошей переносимостью и высокой биодоступностью при вагинальном применении, что не ограничивает его использования при наличии кровянистых выделений.

Докладчик отметила, что при введении Утрожестана не происходит подавление синтеза эндогенного прогестерона. Применение экзогенного прогестерона восполняет недостаточность его синтеза желтым телом или плацентой, которая может привести к прерыванию беременности.

Руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-кор. НАМН Украины, д.мед.н, профессор В.И. Медведь в своем выступлении остановился на проблеме тяжелой экстрагенитальной патологии (ЭГП).

Реализация права женщин на беременность ограничена двумя основными факторами – бесплодием и ЭГП. Удельный вес ЭГП среди причин материнских потерь в Украине за последние 10 лет (2001-2010) составляет 38,9%, и этот показатель, к сожалению, не имеет тенденции к снижению. В нозологической структуре материнских потерь от ЭГП в Украине, по данным за 2011 г., превалируют сердечно-сосудистые заболевания (37,9%), инфекции экстрагенитальной локализации (44,8%), значительно реже – болезни органов пищеварения (6,9%) и злокачественные новообразования (10,4%) (рис. 2).

Важно и то, что в подавляющем большинстве случаев материнской смерти от ЭГП умирают те пациентки, которым беременность не была противопоказана. Так, за 2011 г. в Украине зарегистрировано 29 случаев смерти беременных в результате тяжелой ЭГП, из них 19 (65,5%) заболели

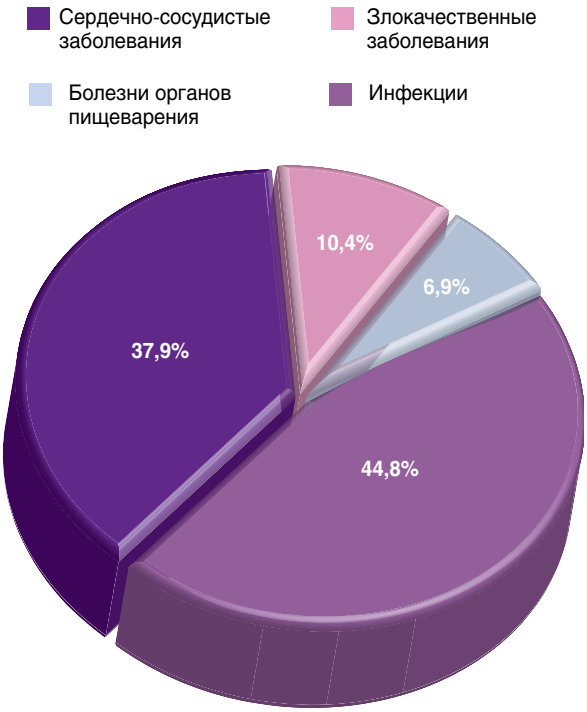


Рис. 2. Нозологическая структура материнских потерь от ЭГП в Украине (2011)

во время гестации. Причиной смерти здоровых женщин оказались такие ЭГП, как: пневмония (n = 8), ОРВИ (n = 1), острый энтероколит (n = 1), инфекция ЦНС (n = 2), перипортальная кардиомиопатия (n = 3), инфекционный эндокардит (n = 1), острая жировая дистрофия печени (n = 1), псевдомембранозный колит (n = 1) и лейкемия (n = 1).

Продолжая выступление, В.И. Медведь представил вниманию слушателей четыре клинических случая из практики, в которых продемонстрированы успехи и неудачи лечения беременных на фоне тяжелой ЭГП.

Во всех клинических случаях пациенткам назначали Утрожестан, который имеет определенные преимущества при лечении ЭГП беременных, а именно:

- характеризуется метаболической нейтральностью – не повышает гликемию, не оказывает влияния на липиды крови;
- не влияет на уровень артериального давления;
- обладает минимальным воздействием на свертывающую систему крови;
- позволяет избежать первичного прохождения через печень;
- отсутствие случаев неблагоприятного влияния на плод при многолетнем наблюдении.

Заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», д.мед.н. Ю.В. Давыдова остановилась на современных подходах к диагностике и лечению наследственных тромбофилий.

Наследственные тромбофилии (НТ) – важный фактор риска возникновения осложнений в репродуктивном периоде, а также предиктор раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов глубоких вен, патологии ЦНС и других заболеваний в отдаленном периоде. Одна необъяснимая причина гибели плода после 10 нед беременности; один случай преэклампсии и недостаточности плаценты при беременности более 34 нед; один случай ПР в анамнезе; один или более подтвержденных эпизодов венозного или артериального тромбоза – любая из этих ситуаций требует пристального внимания акушера-гинеколога в отношении как репродуктивного, так и соматического здоровья женщины.

Тромбофилия – это предрасположенность к тромбозу вследствие генетических и приобретенных дефектов противосвертывающей системы (антикоагуляционной и фибринолитической) и самого процесса коагуляции. Тромбофилия является гетерогенным заболеванием. У носителей аллеля, предрасполагающего к тромбофилии, может отсутствовать клиническая симптоматика заболевания до появления внешних провоцирующих факторов, таких как беременность, послеродовой период, иммобилизация, хирургическое вмешательство, травма, опухоли, прием гормональных препаратов с целью контрацепции или заместительной терапии.

НТ имеет обширную доказательную базу в отношении потерь беременности. Еще в 1999 г. B. Brenner отнес тромбофилию к причинам

привычного невынашивания беременности. Он изучал фактор V Leiden (FVL) у пациенток с привычной потерей беременности, которые имели три и более потерь беременности в I триместре, две и более – во II, одну и более – в III триместре. В результате FVL-мутация была обнаружена у 49% женщин, тогда как в группе контроля она выявлялась в 22% случаев.

НТ как фактор риска венозных тромбозов реализуется за счет:

- дефицита протеина С;
- дефицита протеина S;
- мутации гена протромбина FII G20210A;
- MTHFR мутации C667T (гомозиготность);
- FVL (замена аденина на гуанин в нуклеотиде 1691 гена фактора V);
- синдрома «липких тромбоцитов».

Синдром «липких тромбоцитов» – третья по частоте причина повышенного риска тромбообразования, обусловленного генетическими нарушениями. Заболевание связано с повышенной чувствительностью рецепторов тромбоцитов к индукторам агрегации. В развитии осложнений немаловажную роль играет стресс, сопровождающийся выбросом адреналина и активацией тромбоцитов. Кроме того, полиморфизм гена A1/A2 рецептора тромбоцитов к гликопротеину IIb/IIIa приводит к незначительному (на 5-10%) повышению риска тромбоза коронарных артерий.

Наследственный дефицит протеина С диагностируют у 10% больных с тромбоэмболией легочной артерии и тромбозами глубоких вен. В литературе описано свыше 160 различных мутаций протеина С. Частота тромбозов во время беременности при дефиците протеина С составляет 7%, а в послеродовом периоде – 19%. У гомозиготных носителей наследственного дефицита протеина С отмечают неонатальную фульминантную пурпуру. Данное состояние рефрактерно к терапии гепарином или антиагрегантами и чаще всего заканчивается фатально. Содержание протеина С у гетерозиготных носителей составляет 30-60% от нормального. В результате генетического дефекта протеина С нарушается основная функция активированного протеина С (кливаж или расщепление факторов Va и VIIIa, вследствие чего происходит инактивация протромбиназы), что приводит к повышенному тромбообразованию.

В 2000 г. были опубликованы данные исследования, в котором приняли участие 120 женщин с тяжелой преэклампсией (72% – первородящие) и 101 здоровая беременная, сопоставимые по возрасту и паритету. В результате было обнаружено, что 18,3% пациенток с преэклампсией были носительницами FVL-мутаций по сравнению с 3% в группе контроля (Rigo et al., 2000).

Все тромбофилии сопровождаются изменениями в плаценте, поскольку генетический полиморфизм тромбофилических генов родителей в 50% случаев переходит к плоду и нарушает функцию трофобласта. Тромбофилии обнаруживаются в 77% случаев мертворождений, преэклампсий, ПР или задержки внутриутробного развития. Изменения сосудов преимущественно выявляются на плодовой части плаценты. В норме материнские спиральные артерии должны ремоделироваться под воздействием гормонов беременности и трофобласта в маточно-плацентарные сосуды в течение I триместра беременности. Однако у женщин с тромбофилиями вместо этого обнаруживается васкулопатия плаценты, которая проявляется инфарктами ворсин, множественными инфарктами, фибриноидным некрозом децидуальных сосудов, тромбозом фетальными стволовыми клетками, гипоплазией плаценты и тромбозом спиральных артерий.

Множественные врожденные аномалии коагуляции крови могут передаваться по наследству плоду, что обусловливает тромбообразование в плаценте со стороны плода. Неизвестно, является ли риск патологии плаценты более высоким по причине материнской или плодовой тромбофилии, раздельно или в сочетании, однако исследования последних лет свидетельствуют о важной роли наследственного фактора в развитии плода в общем риске возникновения тромбоза.

Скрининг на выявление НТ включает определение волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител, FVL, мутаций протромбина G20210A, уровня активности антигена антитромбина III, гомоцистеина, а также активности протеинов С и S. Генетический анализ на предрасположенность к НТ позволяет:

- выявить предрасположенность женщины к развитию тромбофилии во время беременности;
- назначить патогенетическую терапию, имеющую наибольшую эффективность в каждом конкретном случае;
- избежать большинства акушерских осложнений, включая бесплодие и внутриутробную гибель плода;
- предотвратить тромботические осложнения у женщины в послеродовом периоде и в последующие годы жизни;
- предупредить тромботические осложнения у новорожденного;
- предотвратить тератогенное действие тромбофилии.

Выделяют следующие показания для обследования женщин на наличие НТ:

- отягощенный семейный анамнез (тромбоэмболии у близких родственников до 40 лет);
- тромбоэмболические осложнения при беременности, после родов, при использовании гормональной контрацепции;
- повторные потери беременности, мертворождения, задержки внутриутробного развития, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ранняя преэклампсия.

В рамках исследования European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT) ретроспективно изучили частоту потери плода на сроке до 28 нед гестации у 571 женщины с НТ (дефицит антитромбина, протеина С и S, FVL). Партнерами пациенток контрольной группы были мужчины с тромбофилией из того же регистра (n = 395) (Verspyck E., Marpeau L., 2005). Риск внутриутробной смерти плода у беременных с тромбофилией оказался в 3,6 раза выше, чем в группе контроля. При этом он возрастал в 14,3 раза при наличии у пациентки нескольких биологических аномалий. Также повышался глобальный риск поздних выкидышей (после 13 нед гестации) в 2,3 раза и внутриутробной смерти плода (после 24 нед беременности) в случае FVL у асимптомного родителя, выявленного на основании семейного анкетирования.

Лечение НТ заключается в назначении низких доз аспирина (75-80 мг/сут) и подкожного введения нефракционированного гепарина в дозе 5 тыс. ЕД 2 раза в сутки в течение всего периода гестации. Низкомолекулярный гепарин имеет преимущество перед нефракционированным гепарином: он оказывает более выраженное антитромбиновое действие, требует менее частого введения, при его применении наблюдаются меньшее количество побочных эффектов, низкая частота тромбоцитопении, остеопороза. В публикации Cochrane Collaboration подтверждено, что терапия тромбофилии на 15% снижает риск преэклампсии (32 исследования, около 30 тыс. женщин), на 14% – риск антенатальной и неонатальной смерти плода (30 исследований, более 30 тыс. пациенток), а также снижает уровень смертности в группе высокого риска (4134 женщины).

В комбинации с низкомолекулярным гепарином также применяют Утрожестан, который оказывает минимальное воздействие на другие органы и системы, а также не влияет на жировой и углеводный обмен, уровень артериального давления, коагуляционный потенциал крови, массу тела и аппетит. Вагинальный путь введения Утрожестана имеет значительные преимущества: адресная доставка к органам-мишеням, стабильный гормональный фон, отсутствие первичного прохождения через печень.

Применение Утрожестана в прегравидарной подготовке и на разных сроках беременности у женщин с НТ является патогенетически обоснованным:

- фертильный цикл: коррекция гормональных нарушений, создание благоприятных условий для имплантации;
- I триместр: поддержка желтого тела, обеспечение условий для инвазии трофобласта, антагонизм тромботическим и нетромботическим эффектам, профилактика патологических процессов, лежащих в основе осложнений беременности;
- II-III триместр: коррекция системы гемостаза в условиях гиперкоагуляции, профилактика патологических процессов, которые обусловливают осложнения беременности.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины», д.мед.н., профессор В.А. Потапов представил доклад на тему **«Короткая шейка матки как предиктор преждевременных родов: современные подходы к диагностике и терапии».**

Согласно принципам Хельсинкской конвенции, преждевременными считаются роды на сроке 22-36 нед + 6 дней беременности, когда рождается ребенок с массой тела от 500 г до 2,5 кг, ростом от 25 до 45 см с признаками незрелости. Следует отметить, что за последние 50 лет частота ПР практически не изменилась.

Существует два клинических сценария возникновения ПР. Первый – это внезапный разрыв плодных оболочек с последующими относительно безболезненными родами. Основная причина таких ПР заключается в недостаточности ШМ, и она управляемая. Второй сценарий ПР – это роды, последовавшие за ранним нормальным началом родовой деятельности, что является следствием различных осложнений, в т.ч. клинических или субклинических инфекций околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты, отслойки плаценты и других невыясненных причин.

К факторам риска ПР относят:

- ПР в анамнезе;
- бактериальный вагиноз;
- стресс;
- КШМ (при пальцевом или ультразвуковом исследовании).

В настоящее время доказано, что досрочное укорочение ШМ связано с риском ПР. Так, результаты исследования свидетельствуют о том, что при длине ШМ < 20 мм риск ПР составляет > 50%, а при 20-33 мм – около 35% (Andersen H.F., 1990) (рис. 3).

Пролонгация в наступлении родов (ближе к 37-й неделе) приводит к улучшению показателей новорожденных, снижению частоты развития у них таких заболеваний, как респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, внутрижелудочковое кровоизлияние, подтвержденный сепсис, некротический колит, а также позволяет сократить показатели смертности новорожденных.

К группе риска КШМ относят пациенток при наличии следующих факторов:

- угроза невынашивания;
- два и более выкидышей в анамнезе;
- беременность, наступившая на фоне НЛФ;

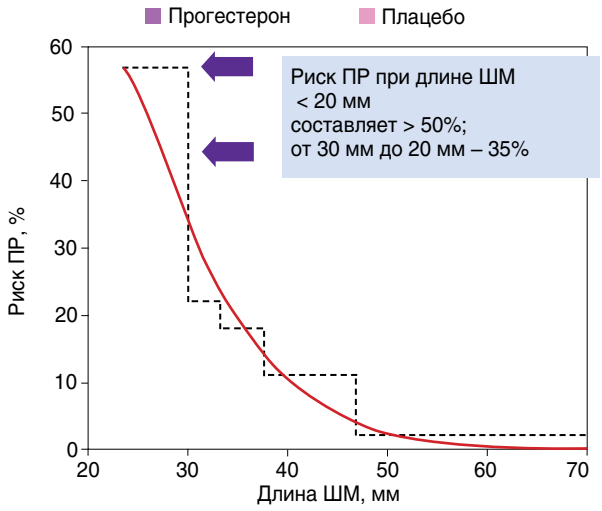


Рис. 3. Риски ПР в зависимости от длины ШМ (Andersen H.F., 1990)

- индуцированная беременность;
- применение вспомогательных репродуктивных технологий.

Сонографически нормальная длина ШМ составляет 35-48 мм. По данным S.S. Hassan et al. (2011), распространенность КШМ в популяции беременных составляет 10%, при этом выраженное укорочение ШМ (≤ 20 мм) встречается у 2,5% женщин. Для выявления КШМ используется трансвагинальное УЗИ, в ходе которого обязательно должна быть видна характерная линия, сформированная задней стенкой влагалища и ректовагинальной перегородкой (рис. 4). Исследование проводят на 19-23-й неделе беременности. Длина ШМ измеряется по проекции шеечного канала как расстояние от внутреннего до наружного зева ШМ. При укорочении ШМ нередко видна воронка, появляющаяся как спонтанно, так и в результате давления на дно матки. УЗИ ШМ – это простой метод диагностики, который может выполняться во II триместре беременности в качестве дополнения к сонографическому скрининговому обследованию на аномалии развития плода (18-22 нед). Следовательно, измерение длины ШМ должно стать частью стандартной сонографической процедуры во II триместре для оценки риска наступления ПР.

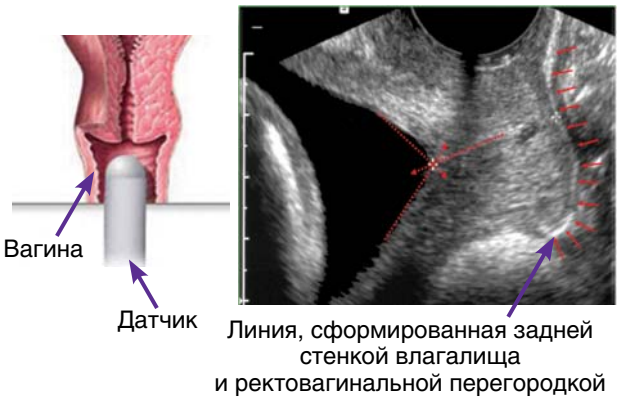


Рис. 4. Трансвагинальное УЗИ

Акушерская стратегия у пациенток с КШМ зависит от длины ШМ. Считают, что при длине ШМ ≤ 15 мм и наличии ПР в анамнезе или при пролапсе плодного пузыря необходимо применять хирургическое лечение, которое заключается в наложении швов на ШМ (цервикальный серкляж). Вместе с тем у женщин только с КШМ, но без клинической симптоматики, наличия ПР в анамнезе или при отсутствии пролапса плодного пузыря эффективность хирургического лечения не доказана.

Необходимо учитывать, что для всех пациенток с длиной ШМ ≤ 15 мм, а также для женщин с длиной ШМ ≤ 30 мм, имеющих в анамнезе ПР, рекомендовано назначение прогестерона (рис. 5). В настоящее время доказано благоприятное действие вагинального прогестерона в отношении предотвращения ПР у пациенток с КШМ.

Влияние прогестерона на ШМ объясняют блокированием механизмов созревания ШМ. Созревание ШМ при снижении активности прогестерона накануне родов связано с транскрипцией воспалительных медиаторов, ассоциированных с родовой деятельностью, а именно цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО-альфа), оксида азота, простагландинов и матриксдегенерирующих энзимов.

Результаты исследования, которое было проведено в Англии, свидетельствуют о том, что ежедневное вагинальное применение прогестерона (Утрожестан) в дозе 200 мг на ночь с 24-й по 34-ю неделю беременности у 250 женщин с длиной ШМ менее 20 мм достоверно снижало частоту спонтанных родов до 34 нед беременности. Частота ПР в группе Утрожестана составила 19,2%, тогда как в группе плацебо – 34,4%.

Также было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (Hassan S.S., Romero R., Potapov V. et al.), в котором приняли участие 235 женщин с длиной ШМ менее 20 мм. Пациенткам назначали интравагинально микронизированный прогестерон в дозе 600 мг с 24-й по 37-ю неделю беременности. В результате было показано, что вагинальный прогестерон снижает частоту ПР у женщин с сонографически короткой ШМ.

При анализе гистограмм модификации рецепторов эстрогенов и прогестерона в ШМ после месяца применения интравагинального прогестерона в дозе 200 и 400 мг было отмечено, что использование препарата в дозе 400 мг приводит к существенному ремоделированию прогестероновых рецепторов (Потапов В.А., Ханина Е.И., 2009).

Также интересными представляются результаты еще одного нашего исследования, в котором приняли участие женщины с длиной ШМ ≤ 20 мм на 19-23-й неделе беременности. Одной группе пациенток назначали микронизированный прогестерон (Утрожестан) в капсулах в суточной дозе 400 мг интравагинально по 200 мг 2 раза в сутки на период с 19-23-й до 37-й недели беременности включительно (при целом плодном пузыре).

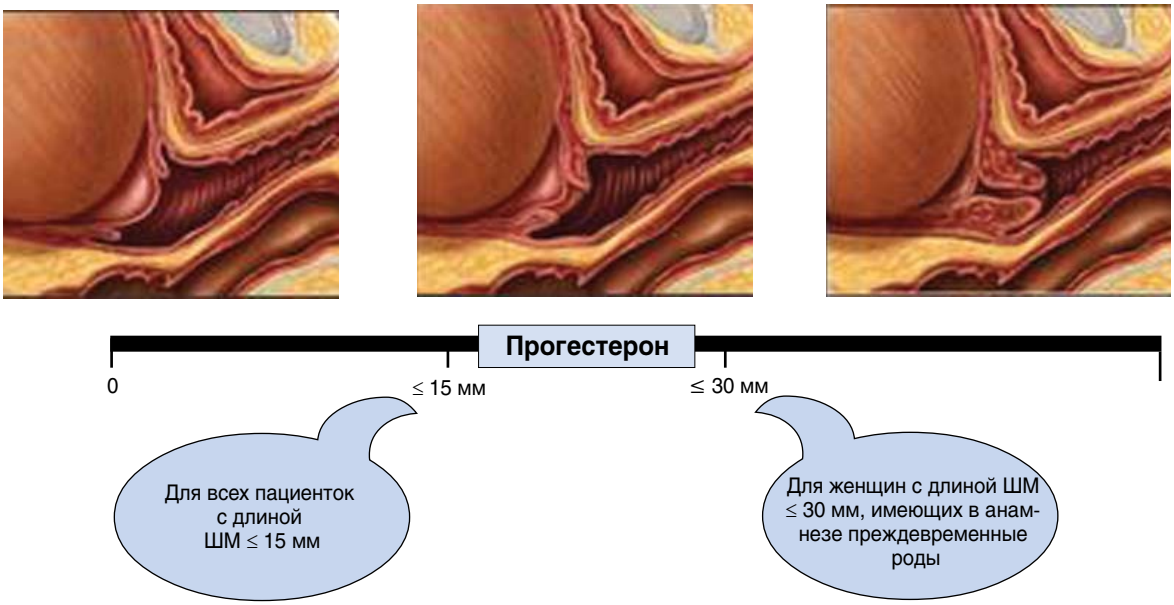
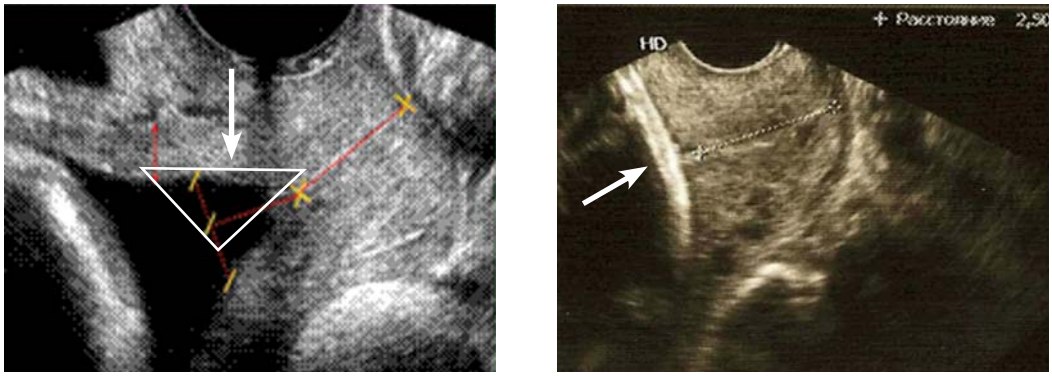


Рис. 5. Необходимость назначения прогестерона в зависимости от длины ШМ

В контрольной группе в качестве терапии использовали цервикальный серкляж или медикаментозный токолиз с применением β-адреномиметиков при возникновении спонтанной родовой деятельности. Результаты показали, что у пациенток, получавших интравагинально прогестерон, при контрольном ультразвуковом исследовании через 1 мес наблюдалось увеличение сонографической длины ШМ и исчезновение воронки в зоне внутреннего зева (рис. 6). К 34-й неделе беременности на фоне применения Утрожестана наблюдалось снижение частоты ПР с 26,4 до 10% (в 2,6 раза), а к 37-й неделе – с 33,3 до 15,8%, т.е. в 2 раза.

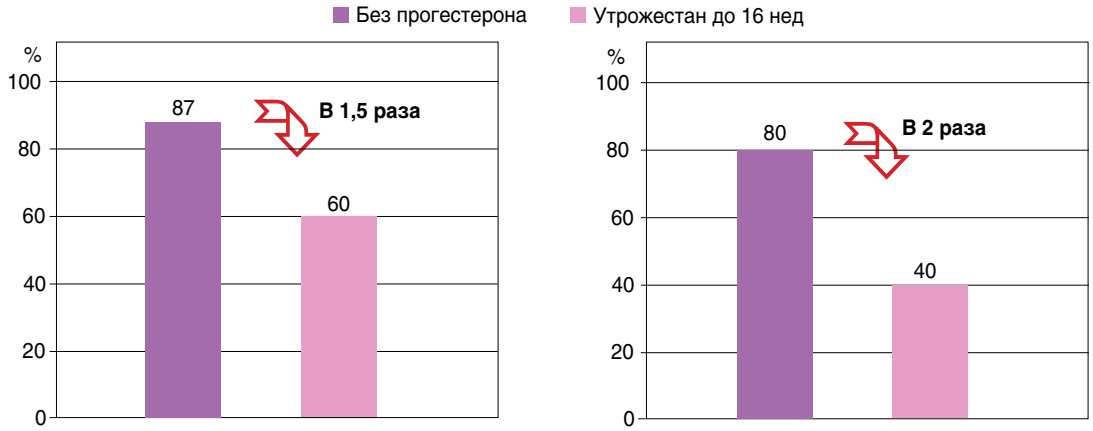
Назначение Утрожестана на ранних сроках в 1,5 раза снижает риск угрозы прерывания во второй половине беременности и в 2 раза – потребность в терапии β-адреномиметиками (Пустотина О.А., 2006) (рис. 7).

При возникновении у женщин с самостоятельной беременностью боли внизу живота и появлении кровянистых выделений Утрожестан назначают в дозе 200-400 мг. У пациенток с индуцированной беременностью (контролируемая индукция овуляции, ЭКО, ЭКО + ИКСИ) суточная доза Утрожестана должна составлять 600 мг (200 мг 3 раза в сутки). Рекомендовано дву- или трехкратное применение препарата. Во всех случаях Утрожестан может использоваться вагинально, перорально и комбинированно в зависимости от ситуации. Однако необходимо помнить о том, что биодоступность Утрожестана при вагинальном введении, которое является более предпочтительным при КШМ, на 20% выше, чем при пероральном применении.



У пациенток, получавших интравагинально прогестерон, при контрольном УЗИ через месяц наблюдалось увеличение сонографической длины ШМ и исчезновение воронки в зоне внутреннего зева

Рис. 6. УЗИ до и через месяц после назначения прогестерона



1. Снижается риск угрозы прерывания беременности во второй ее половине

2. Снижается потребность в терапии β-миметиками

Рис. 7. Результаты исследований по назначению Утрожестана на ранних сроках беременности (Пустотина О.А., 2006)

Доклад **заведующей кафедрой перинатологии и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, д.мед.н., профессора О.В. Грищенко** был посвящен диагностике и терапии НЛФ.

НЛФ – состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы (менее 11 дней) и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на 2 дня. Это полиэтиологическая патология, основными причинами которой являются стресс, травма, инфекция и ятрогения. Кроме того, факторами риска НЛФ могут быть: гиперпролактинемия, гипотиреоз, синдром оперированного яичника, спаечный процесс малого таза, эндометриоз, хронический эндометрит, гипоэстрогения, чрезмерные физические и/или эмоциональные нагрузки, контролируемая гиперстимуляция яичников, заболевания печени, периоофорит и др.

Диагностика НЛФ включает определение:

- сроков наступления овуляции;
- соотношения уровней прогестерона в первую и вторую фазы менструального цикла (должно превышать в 10 раз);
- соотношения прогестерона и эстрадиола в среднелютеиновую фазу цикла (день + 7 дней от момента овуляции или день + 8 ко дню пика лютеинизирующего гормона);
- реологических свойств цервикальной слизи (неадекватно высокий цервикальный индекс);
- динамики синдрома зрачка (закрытие цервикального канала в 21-й день цикла);
- разницы базальной температуры (разница между самым низким значением в первую фазу и самым высоким во вторую должна составлять более 0,4 градуса);
- яичникового резерва (определение уровня антимюллерова гормона).

Исследование уровней гормонов в крови при НЛФ предусматривает определение:

- в фолликулиновую фазу (6-7-й день менструального цикла) – соотношения фолликулостимулирующий гормон/лютеинизирующий гормон (при НЛФ 1:2; норма 1,5:1, 2:1);
- в периовуляторный период (13-14-й день) – снижения уровня эстрадиола (норма 400 пг/мл) и лютеинизирующего гормона;
- в лютеиновую фазу (21-22-й день) – уровня прогестерона, пролактина, тиреотропного гормона, тироксина, дегидроэпиандростерон-сульфата, 17α-гидроскипрогестерона, тестостерона.

При ультразвуковой диагностике НЛФ определяются:

- размеры фолликулов при фолликулометрии на 7-8-й, 9-10-й, 11-12-й, 13-14-й, 15-17-й день цикла (в норме диаметр фолликула перед овуляцией составляет 18-21 мм);
- размеры эндометрия – соответственно этим же дням (толщина эндометрия в период овуляции в норме равна 12-14 мм, при НЛФ – < 9 мм; отмечается повышение эхогенности только в периферических отделах или его трехслойное строение, тогда как в норме – повышение эхогенности всего эндометрия);
- уменьшение отношения объема желтого тела к объему яичника ≤ 0,22 (в норме ≥ 0,3);
- наличие кистозной полости в проекции желтого тела, занимающей 1/4-1/2 всего объема желтого тела (в норме кистозная полость отсутствует);
- уменьшение толщины стенки желтого тела – 1,2 ± 0,5 мм (в норме 2,5-0,5 мм).

Со второй фазы менструального цикла пациенткам с НЛФ рекомендовано назначение микронизированного прогестерона. Применение

Утрожестана на ранних сроках беременности нормализует процессы имплантации, предотвращая ранние преэмбриональные потери, способствует формированию плаценты и улучшает маточно-плацентарный кровоток. Кроме того, препарат оказывает токолитический эффект **и восстанавливает иммунную толерантность, механизмы которой нарушаются на фоне дефицита прогестерона.**

Утрожестан обладает всеми свойствами эндогенного (материнского) прогестерона, эффекты которого важны для естественного сохранения беременности. Препарат можно использовать при необходимости гестагенной поддержки на всех этапах беременности (бесплодие, угрожающий аборт, ПР).

Подготовила Ольга Татаренко
По материалам газеты «Здоровье Украины», № 2 (6), 2012

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Вельмишановні колеги!

Міністерство охорони здоров'я України та Буковинський державний медичний університет запрошують акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, урологів, хірургів, педіатрів, сімейних лікарів та лікарів інших спеціальностей взяти участь у науковому симпозіумі з міжнародною участю **«Репродуктивне здоров'я молоді»**, що буде проходити **25-26 жовтня 2012 р.** за адресою: вул. Шіллера, палац «Академічний» БДМУ, м. Чернівці.

Симпозіум включено до Реєстру конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і пленумів 2012 р., затверджених МОЗ та НАМН України.

Основні питання форуму

- Проблеми репродуктивного здоров'я
- Питання гінекології дитячого та підліткового віку
- Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя
- Діагностика та корекція ендокринних порушень при вагітності та гінекологічній патології
- Малоінвазивна хірургія в акушерсько-гінекологічній практиці
- Інфекції та антибактеріальна терапія в акушерстві та гінекології
- Патологія шийки матки
- Питання сексології та сексопатології
- Новітні технології у діагностиці та лікуванні акушерсько-гінекологічної патології
- Медицина плода
- Біоетичні проблеми акушерсько-гінекологічної науки, практики і освіти
- Питання перинатальної психології

Матеріали доповідей, включених до програми симпозіуму, будуть опубліковані у фаховому журналі «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина».

Заявки на участь слід надсилати до 20 серпня 2012 р. на адресу: пл. Театральна, 2, кафедра акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 58001 або на e-mail: akusherstvo1@bsmu.edu.ua, oandriiets@gmail.com.

Контактні дані:

- тел.: (0372) 52 34 49; (0372) 52 68 44;

тел./факс: (0372) 52 30 56 – кафедра;
050 675 23 34 – Юзько Олександр Михайлович;
050 511 63 33 – Андрієць Оксана Анатоліївна;
050 562 73 38 – Бакун Оксана Валеріанівна;
050 574 37 45 – Приймак Світлана Григорівна;
050 664 21 32 – Гресько Марина Дмитрівна;
050 678 57 08 –Боднарюк Оксана Іванівна;

- https://sites.google.com/a/bsmu.edu.ua/roddom1/
- e-mail: akusherstvo1@bsmu.edu.ua

Оргкомітет

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю **«Ендокринна патологія у віковому аспекті»**, яка буде проходити **1-2 листопада 2012 р.** за адресою: просп. Леніна, 4, корпус б, Харківський національний медичний університет, м. Харків.

Конференцію включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів 2012 р., затверджених МОЗ та НАМН України.

Основні питання конференції

- Вплив вікового фактора на формування та характер перебігу ендокринної патології.
- Сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації хворих з ендокринною патологією дитячого, підліткового, репродуктивного та похилого віку.
- Удосконалення медичної допомоги населенню з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей структури та перебігу ендокринопатій.

Тези слід надіслати до 20 вересня 2012 р. за адресою: вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 або на e-mail: org@ipep.com.ua.

Довідки за тел.: (057) 700-45-39; тел/факс: (057) 700-45-38.

Комбинированная оральная контрацепция и миома матки

Т.Д. Моисеева-Постоловская, к.мед.н., кафедра акушерства и гинекологии
Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Винницкий областной центр планирования семьи

Миома или лейомиома матки, к сожалению, остается распространенным заболеванием среди женщин. Следует отметить, что указанная патология резко «помолодела». Сегодня миома матки имеет более высокую частоту, чем это представлялось в прошлом. Если раньше считалось, что данное заболевание встречается у 30% женщин старше 35 лет, то сейчас известно, что оно развивается более чем у 80% пациенток, просто у большинства из них протекает бессимптомно. Приблизительно у 50% больных миомой матки не наблюдается никаких симптомов, однако у части этих женщин отсутствие клинических проявлений заболевания носит лишь временный характер.

Таким образом, отсутствие жалоб при случайном обнаружении миомы матки не означает, что пациентка должна быть оставлена без лечения.

Миома – одна из проблем в гинекологии, при решении которой особо остро сказывается отсутствие единого, общепризнанного мнения по данному вопросу (Тихомиров А.Л., 2008). Известно, что всегда лучше предупредить любое патологическое состояние, чем потом проводить его лечение и коррекцию. Однако не существует методов профилактики, эффективность которых составляла бы 100%.

Рост зачатков миоматозных узлов ускоряют различные факторы, к которым относятся: аборты, воспалительные процессы, медицинские вмешательства (выскабливания, травматичные пособия в родах, операции), эндометриоз, внутриматочные спирали, нарушения менструального цикла, наследственность, позднее менархе. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме инициации и роста миоматозных узлов, механизм зарождения и развития заболевания до конца не известен. Патогенез миомы матки общепризнанно связывают с гормональными нарушениями в организме, что дает основания считать эту опухоль гормонозависимой. Однако типичных изменений гормонального гомеостаза, характерных для миомы, до сих пор не установлено. Данные литературы об уровнях стероидных половых гормонов в крови женщин с миомой матки неоднозначны: отмечается повышение их содержания и сохранение тех же параметров, которые характерны для нормального менструального цикла. Миома матки является заболеванием организма в целом, с вовлечением в патологический процесс системы гипоталамус-гипофиз-яичники-кора надпочечников, а также местной регуляции и рецепторного аппарата. Установлено, что в мышечной ткани опухоли содержание рецепторов эстрогенов, прогестерона и андрогенов существенно превышает их уровни в миометрии здоровой матки. В мышечной ткани миомы количество рецепторов стероидных гормонов приближается к таковому в эндометрии. Половые стероиды как непосредственно, так и опосредованно влияют на пролиферацию и дифференцировку клеток репродуктивных органов и в ряде случаев являются триггерами роста опухоли. Об этом свидетельствует тот факт, что повышение частоты лейомиомы матки отмечается после менархе и во время беременности, а ее регрессия – после менопаузы. Согласно современным представлениям, эстрогены и прогестерон могут быть и промоторами, и инициаторами многоступенчатого процесса опухолеобразования (Киселев В.И., 2006; Юзько А.М., 2008; Тихомиров А.Л., 2011; Потапов В.А., 2011).

Эстрогены. Эстрогенный гормонорецепторный комплекс стимулирует экспрессию так называемых эстрогензависимых генов, большая часть которых прямо или опосредованно контролирует клеточную пролиферацию, а также повышает чувствительность клеток к факторам, активирующим гиперпластические процессы и потенцирующим спонтанные мутации в гормональнозависимых тканях (Потапов В.А., 2011). В миометрии и эндометрии, окружающих лейомиоматозный узел, существует локальная продукция эстрогенов за счет превращения эстрона сульфата в эстрон с помощью сульфатазы, а также посредством конверсии андростендиона в эстрадиол ароматазой. Таким образом, можно предполагать, что локальный синтез эстрогенов в миоматозном узле может поддерживать его рост независимо от яичниковых гормонов, т.е. обеспечивать своего рода автономность роста миоматозного узла (Юзько А.М., Онищук О.Д., 2008). Необходимо отметить, что сегодня уровень эстрогенов в крови не рассматривают как основной патогенетический фактор

возникновения миомы матки. В данном случае важно нарушение экскреции и метаболизма эстрогенов, соотношения между их фракциями. У женщин отмечается быстрый рост миоматозных узлов на фоне нормального менструального цикла. Это связано с преобладанием эстриола (метаболита этинилэстрадиола) на фоне нормального уровня эстрогенов в крови (Шиляев А.Ю., 2005). Существует множество других исследований, в которых описаны ранее неизвестные механизмы влияния эстрогенов на патогенез миомы матки.

Прогестерон. За последние годы накоплены данные, свидетельствующие, что прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки. Согласно данной концепции, этот гормон играет ключевую роль в инициировании каскада молекулярно-генетических нарушений, возникающих при развитии опухоли, и вместе с эстрадиолом является физиологическим регулятором данного процесса. В течение фолликулярной фазы эстрогены усиливают экспрессию генов, которые в норме активны в миометрии в ходе беременности. Увеличение массы миометрия может происходить за счет как гиперплазии его клеток (инициируется эстрогенами), так и их гипертрофии. Процесс гипертрофии миоцитов в опухоли, аналогичный таковому во время беременности, может возникать при сочетанном воздействии сравнительно высоких концентраций эстрадиола и прогестерона. В лютеиновой фазе прогестерон повышает митотическую активность миомы, особенно у молодых женщин (Юзько А.М., 2008).

Прогестерон оказывает двойной эффект на рост миомы:

- блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов;
- действует непосредственно через прогестероновые рецепторы.

Различают два типа прогестероновых рецепторов – А и В. Прогестерон связывается преимущественно с В-типом рецепторов. В свою очередь А-тип ингибирует экспрессию В-типа. Раздельный анализ уровня А- и В-рецепторов к прогестерону показал, что содержание обоих типов рецепторов значительно выше в миоматозных узлах, чем в миометрии. В 40% случаев на поверхности миоматозных узлов избыточно экспрессируется В-тип прогестероновых рецепторов (Тихомиров А.Л., 2006).

Множество других факторов принимает участие в формировании лейомиомы матки (цитокиновые механизмы, активация факторов роста и нервно-мышечной регуляции и многое другое). В основе этих процессов лежит локальное или системное влияние эстрогенов и прогестерона. В частности, установлено, что циклические колебания концентраций эстрогенов и прогестерона (например во время физиологического или нарушенного менструального цикла) являются основными факторами пролиферации. Ввиду этого гормональные препараты применяются как для лечения, так и для профилактики лейомиомы матки в качестве моно- или комбинированной терапии наряду с выполнением различных оперативных вмешательств. Это связано с тем, что они способны не только снижать уровень гормонов, но и устранять его колебания в крови (монотонная, постоянная концентрация в организме).

Базовыми препаратами, применяемыми в качестве консервативной терапии миомы матки, до настоящего времени являются агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) и антигонадотропины. К сожалению, их назначение не решает всех клинических задач, а именно:

- после лечения аГнРГ количество эстрогенных и прогестероновых рецепторов в миоматозных узлах не изменяется;
- указанные препараты не влияют на апоптоз в миоме матки, т.е. уменьшение размеров опухоли матки при их назначении обусловлено снижением циркуляции половых гормонов, а не изменениями в стероидных рецепторах, поэтому после отмены данных препаратов отмечается рост миоматозных узлов;
- при длительном применении появляются выраженные симптомы медикаментозного климакса и развивается остеопороз;
- антипролиферативный эффект очевиден только в период приема препарата (применение ограничено до 6 мес из-за риска развития остеопороза) (Потапов В.А., 2011);
- использование аГнРГ способствует повышению экспрессии гена матриксной металлопротеиназы 1, что может создавать условия для более быстрого прогрессирования дочерних очагов лейомиомы матки после отмены препарата (Потапов В.А., 2011);
- данные препараты нецелесообразно назначать с профилактической целью из-за побочных эффектов, высокой стоимости и особенностей механизма действия (не влияют на основные процессы формирования миоматозных узлов, не уменьшая количества эстрогенных и прогестероновых рецепторов).

На протяжении довольно длительного времени в лечении миомы матки использовались гестагены: норколут, примолют-нор, дуфастон и др. Однако такая терапия была малоэффективной. Исходя из прогестероновой теории развития миомы матки (прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки), недостаточно удовлетворительные результаты лечения производными прогестерона вполне объяснимы. Вместе с тем подобный метод может быть использован в конкретных клинических ситуациях как один из вариантов гормонального воздействия в комбинации с другими методами или в случае, если другие группы препаратов противопоказаны (Юзько А.М., 2008). Прогестерон и его синтетические производные (норколут, дидрогестерон)

не обладают контрацептивным эффектом, и их использование не обеспечивает предупреждения абортов, которые являются фактором роста миоматозных узлов.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) занимают особое место в профилактике развития лейомиомы матки. В многочисленных исследованиях установлено, что после применения КОК в течение 5 лет риск заболеваемости снижается на 17%, 10 лет – на 31% (Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P. et al., 1986). Кроме того, КОК – это надежная защита от незапланированного аборта, снижение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза, регуляция менструального цикла, уменьшение кровопотери и профилактика анемий, лечение эндометриоза (Licht P. et al., 2001; Тихомиров А.Л., 2008).

Другими словами, профилактические эффекты КОК обусловлены тем, что они:

- воздействуют практически на все факторы риска развития лейомиомы матки;
- обладают блокирующим действием на рецепторы прогестерона – основного гормона, стимулирующего рост миомы матки;
- уменьшают количество эстрогенных рецепторов (Потапов В.А., 2011);
- устраняют колебания уровня эстрогенов и прогестерона, обеспечивая постоянство их концентрации в крови.

Назначение КОК оправданно также с целью профилактики рака эндометрия. На фоне длительного применения оральных контрацептивов (ОК) отмечается снижение частоты развития рака эндометрия (риск снижается на 20% в год после 2 лет приема). Результаты исследования, проведенного Центром по контролю за заболеваемостью и Национальным институтом здоровья США, показали снижение риска развития рака эндометрия на 50% вследствие использования ОК в течение как минимум 12 мес. Защитный эффект сохраняется до 15 лет после прекращения их приема (Williams J.K., 2000; Kaunitz A.M., 2002; Тихомиров А.Л., 2008).

В терапии лейомиом матки КОК занимают особое место. Они не являются базовыми препаратами для лечения таких опухолей, однако их широко применяют при указанной патологии, если отсутствуют противопоказания и назначение данных средств оправданно. Прежде всего, КОК используют с целью контрацепции и эффективного предотвращения абортов, а также для снижения интенсивности пролиферативных процессов в миоматозных узлах. Ранее уже упоминалось, что аГнРГ назначают в течение 3-6 мес, прием более 6 мес нецелесообразен в связи с появлением побочных действий. Через 3-12 мес после окончания курса данной терапии возобновляется рост миомы матки. В связи с этим консервативная терапия базовыми препаратами является только первым этапом лечения миомы матки, за которым должен следовать второй этап, включающий средства, действие которых направлено на стабилизацию достигнутого эффекта и профилактику рецидива роста опухоли, а именно КОК.

Механизм действия КОК при миомах матки малых размеров заключается в следующем:

- снижение уровня эстрогенов и прогестерона за счет центрального механизма действия (подавление синтеза фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов), при этом концентрация эстрогенов в крови соответствует ранней пролиферативной фазе менструального цикла;
- устранение колебания уровня гормонов в крови;
- блокада прогестероновых рецепторов А- и В-типа (за счет дезогестрела в составе препарата Новинет) (Тихомиров А.Л., 2008);
- подавление пролиферации за счет уменьшения количества эстрогенных рецепторов до 50% (Потапов В.А., 2011).

При этом механизм действия КОК отличается от такового аГнРГ. Последние снижают уровень эстрогенов и уменьшают васкуляризацию, однако не действуют на рецепторы, в то время как КОК блокируют их. Поэтому КОК дополняют и закрепляют эффекты аГнРГ при малых формах миомы матки (Потапов В.А., 2011).

Механизм, посредством которого КОК препятствуют развитию миомы матки, вероятнее всего связан с гестагенным компонентом в их составе. Вид и количество гестагенного компонента ОК также имеет значение в комплексном влиянии на риск развития миомы матки. Иммуногистохимическими исследованиями одного из представителей 3-го поколения гестагенов – дезогестрела (Новинет) – выявили его способность оказывать блокирующее влияние на рецепторы прогестерона. Дезогестрел (Новинет) имеет выраженный аффинитет к рецепторам прогестерона и способен конкурентно ингибировать их в матке, т.е. связываясь с рецепторами прогестерона, он не дает эндогенному прогестерону реализовать свое воздействие на ткань. Сам же дезогестрел (Новинет), связавшись с рецептором, не вызывает в полной мере всего спектра эффектов прогестерона и выраженных пролиферативных процессов в миометрии.

Дезогестрел, который входит в состав Новинета, имеет оптимальные фармакологические характеристики, обеспечивающие его клинический эффект (табл. 1, 2), а именно:

- минимальная доза, необходимая для подавления трансформации эндометрия, – 2 мг/цикл (у диеногеста – 6 мг/цикл, дидрогестерона [дуфастона] – 140 мг/цикл);
- высокая степень сродства к прогестероновым рецепторам (3-кетодезогестрел – 130%, диеногест – 5%). Это особенно важно в

Таблица 1. Минимальные дозы прогестинов, необходимые для подавления трансформации эндометрия (Моисеева-Постоловская Т.Д., Атаманчук И.Н., 2008)

Прогестины	Доза, необходимая для блокады трансформации эндометрия (мг/цикл)
Дезогестрел (Новинет, Регулон)	2
Гестоден	3
Диеногест	6
Дроспиренон	50
Ципротерона ацетат	20
Дидрогестерон	140
Левоноргестрел	6

Таблица 2. Степень сродства к прогестероновым рецепторам (Моисеева-Постоловская Т.Д., Атаманчук И.Н., 2008)

Прогестагены	Степень сродства к рецепторам прогестерона (%)
Медроксипрогестерона ацетат	115
Левоноргестрел	120
3-кетодезогестрел (Новинет, Регулон)	130
Гестоден	85
Диеногест	5

патогенезе пролиферации миоматозных узлов, учитывая роль прогестерона и необходимость в блокаде прогестероновых рецепторов. Чем выше сродство к прогестероновым рецепторам, тем сильнее конкурентная связь и блокирующий эффект, производимый на них;

- блокирование двух видов прогестероновых рецепторов (А и В);
- минимальная доза для подавления овуляции (дезогестрел – 0,06 мг/сут, дидрогестерон – > 30 мг/сут, диеногест – 1 мг/сут), которая обеспечивает постоянный оптимальный уровень гормонов в крови.

При наличии у женщины миомы матки прием Новинета способствует стабилизации размеров миоматозных узлов. Однако данное действие распространяется на миоматозные узлы размерами до 2 см в диаметре (Тихомиров А.Л., 2008). Новинет обладает лечебным эффектом, проявляющимся не только в остановке роста миоматозных узлов, но и в устранении других симптомов лейомиомы матки (кровотечение, нарушение менструального цикла). По результатам работы А.Л. Тихомирова (2008), при использовании монофазного микродозированного КОК Новинет по контрацептивной схеме у 51 (32%) пациентки удалось нормализовать менструальный цикл, у 38 (24%) – уменьшить объем кровопотери, у 43 (27%) – купировать дисменорею, у 43 (27%) – ослабить проявления синдрома предменструального напряжения. Всем женщинам удалось провести профилактику гиперпластических процессов эндометрия. А.Л. Тихомиров рекомендует следующий алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки (с межмышечным, межмышечно-подбрюшинным или подбрюшинным расположением узлов) (схема 1):

- если максимальные размеры узлов миомы матки колеблются от 2 до 3 см, то на I этапе больные принимают аГнРГ либо антигонадотропины (по схеме) в течение 6 мес. Регрессионные зависимости показывают, что в случае отсутствия других триггерных факторов при таких изначальных размерах после 6 мес лечения максимальные размеры узлов составляют 2 см;
- после окончания I этапа, при достижении максимальных размеров узлов 2 см, следует перейти ко II поддерживающему этапу лечения, включающему назначение КОК (в частности Новинета) по контрацептивной схеме (под регулярным контролем каждые 3 мес показателей липидо-, коагулограммы и общего состояния пациенток при отсутствии рецидива роста узлов миомы матки). Учитывая общие протективные свойства КОК и их минимальное системное влияние, для длительной профилактики рецидива роста узлов миомы матки данные препараты можно применять либо до планируемой беременности, либо до менопаузы (в зависимости от репродуктивных планов);
- если изначально максимальные размеры узлов миомы матки составляют 2 см, при отсутствии клинических симптомов заболевания можно сразу приступить ко II поддерживающему этапу лечения по тому же принципу;
- если изначально максимальные размеры узлов достигают 3 см и при этом имеет место нарушение функции смежных органов, привычное невынашивание беременности, после полного клинического обследования (с учетом противопоказаний) таким пациенткам рекомендуется преимущественно органосохраняющее оперативное лечение с возможной минимизацией хирургической травмы, поддерживающееся современной антибактериальной терапией. Основной задачей операции в данном случае является восстановление нормальной анатомии матки с целью сохранения и/или восстановления менструальной и детородной функций у женщины. После проведения консервативной миомэктомии в обязательном порядке с

Схема 1. Алгоритм назначения гормональной терапии при миоме матки (Тихомиров А.Л., 2008)

До 2 см

Новинет в контрацептивном режиме – стабилизация роста узла
Длительное применение Новинета – профилактика роста миомы

От 2 до 3 см

Двухэтапное лечение:
I этап – аГнРГ в течение 6 мес
II этап – Новинет в контрацептивном режиме до планируемой беременности или менопаузы

Более 3 см

Двухэтапное лечение:
I этап – оперативное
II этап – Новинет в контрацептивном режиме до планируемой беременности или менопаузы

целью профилактики рецидива миомы матки все пациентки, начиная с раннего послеоперационного периода, должны подвергаться дальнейшему комплексному консервативному лечению, включающему I (обязательно) и II (в зависимости от репродуктивных планов) этапы;

- контрацептивный эффект наряду с протективными свойствами КОК (снижение риска рака яичников, рака эндометрия, колоректального рака) достигается при продолжительном использовании Новинета у пациенток детородного возраста без репродуктивных планов с множественными миоматозными узлами размером от 3 до 5 см в диаметре, подвергшихся микроинвазивному лечению путем проведения селективной эмболизации маточных артерий как альтернативы стандартным хирургическим методам лечения.

Миома матки может формироваться в ответ на повреждение миометрия воспалительными, эксплантными, механическими и другими факторами, которые вызывают усиленное функционирование клеток специализированной ткани вокруг участков поражения (для компенсации функции органа) и последующую фенотипическую трансформацию гладкомышечных клеток (с сократительного фенотипа в синтетический). Учитывая, что продолжительное использование Новинета является основным моментом в профилактике всех вышеперечисленных этиологических пусковых факторов (воспалительные заболевания органов малого таза, аденомиоз, прерывание нежелательной беременности), его прием, кроме эффективности на II этапе лечения, приобретает дополнительную ценность. В результате профилактического применения КОК предотвращаются повреждения миометрия и все сложные процессы трансформации гладкомышечных клеток, приводящие к развитию миомы матки.

Необходимость в назначении КОК при миомах матки (моно- или комбинированная терапия с аГнРГ, перед хирургическими методами лечения, когда их применение временно невозможно, или после них) описана в исследованиях В.А. Потапова (2011). Ранее КОК, в частности Новинет, совместно с аГнРГ применяли с целью заместительной гормональной терапии (устранение симптомов медикаментозного климакса) и профилактики ребаунд-эффекта аГнРГ (предупреждение увеличения роста узлов после отмены аГнРГ). Было установлено (Потапов В.А., 2011), что перспективным может быть сочетанное использование КОК с аГнРГ не только в связи с вышеперечисленными причинами, а также и для того, чтобы усилить подавление пролиферативных процессов при лейомиоме матки. Это происходит за счет реализации обоих механизмов ограничения пролиферативного эффекта эстрогенов: центрального (аГнРГ подавляют синтез эстрогенов яичниками, однако не влияют на ядерную активность рецепторов) и периферического (КОК снижают экспрессию рецепторов к эстрогенам в тканях). Кроме вышеуказанного, имеются и другие очевидные преимущества такого сочетания: возможность разработки более длительных и рациональных схем лечения лейомиомы с использованием данной группы препаратов (до 9-12 мес и более).

Назначение КОК при наличии узлов больших размеров дает неоднозначный эффект: в ряде случаев

размер узла стабилизируется, а в остальных – наблюдается рост миомы. Судя по всему, это связано с тем, что в небольших миоматозных узлах еще не полностью сформированы основные автономные механизмы (локальная продукция эстрогенов, фиброз). Поэтому рост такого узла управляется экзогенным воздействием гестагена в составе ОК, более слабого по сравнению с другими препаратами, использующимися при медикаментозном лечении миомы матки (Тихомиров А.Л., 2008) (схема 2).

Согласно классическим исследованиям по морфологии женской репродуктивной системы, проведенным еще в 30-е годы прошлого столетия К.П. Улезко-Строгановой, образование зачатков миоматозных узлов происходит на эмбриональном этапе, что подтверждается последними данными. Предполагают, что при миоме первично трансформированная мутантная клетка передает свои свойства только своим потомкам (своему «клону»). У других клеток, не принадлежащих к этому «клону», процесс дифференцировки не нарушен (Вихляева Е.М., Паллади Г.А., 1982; Юзько А.М., Онищук О.Д., 2008).

В соответствии с особенностями структурных компонентов и характеристиками тканевого обмена выделяют три последовательных стадии морфогенеза миомы матки:

- образование активной зоны роста (зачатка) в миометрии с активированным клеточным метаболизмом;
- рост опухоли без признаков дифференцировки;
- рост опухоли с дифференцировкой и созреванием.

Развитие миом происходит из зон роста, расположенных обычно вокруг тонкостенного сосуда (активные зоны роста). Изначальные клетки миомы трансформируются в миофибробласты, которые затем дифференцируются в миобласты и фибробласты. Активные зоны роста обладают высоким уровнем обмена и повышенной сосудисто-тканевой проницаемостью, что, по-видимому, способствует дальнейшему росту опухоли. Опухолевый узел повторяет в своем развитии паренхиматозно-стромальные особенности того слоя миометрия, из которого он развивается. Клинически это проявляется тем, что множественные миоматозные узлы в одной матке развиваются независимо друг от друга (их различный темп роста обусловлен делением клеток, клонально не связанных между собой). Незавершенность апоптоза объясняет разные размеры и степень зрелости узлов в пределах одной матки, возможность регресса узлов, доброкачественный характер опухоли, неинвазивный и медленный рост (если не возникает отек за счет сдавления или воспаления), а также высокую вероятность рецидивов (Юзько А.М., Онищук О.Д., 2008) (схема 2).

При правильном назначении КОК можно избежать роста узлов. Однако если вследствие вышеперечисленных механизмов все же происходит рост миомы матки, необходимы дополнительные методы лечения. При комплексном подходе можно продолжить прием КОК с целью контрацепции и профилактики роста узлов малых размеров.

В лечении больных миомой матки должно существовать главное правило, которого необходимо строго придерживаться: каким бы ни был размер обнаруженной опухоли, нужно принять меры, т.е. выжидательная тактика неприемлема. Из этого следует, что даже маленькие миоматозные узлы, случайно выявленные во время ультразвукового исследования, должны рассматриваться в качестве терапевтической мишени (Тихомиров А.Л., 2008).

В тех ситуациях, когда у пациентки имеются противопоказания к применению эстрогенов с целью контрацепции, может быть назначен новый прогестиновый ОК с дезогестрелом – Лактинет. Его лечебное действие при миомах матки является перспективным направлением, если учитывать фармакологические характеристики сильного прогестина дезогестрела и доступность препарата для женщин с разным доходом (гормональная терапия при данном состоянии назначается длительно).

Схема 2. Структура миоматозного узла (Тихомиров А.Л., 2008)

Стабильное ядро
Тот объем, который остается после любого регрессивного метода лечения, составляет примерно 50%

Регрессируемая часть
Объем, который может уменьшиться

Миоматозный узел не может исчезнуть полностью даже при полном прекращении его кровоснабжения. Его предельно минимальный размер определяется стабильным ядром и составляет примерно 15-20 мм.

Выводы

У большинства пациенток миома матки протекает бессимптомно, однако у части женщин отсутствие клинических проявлений заболевания носит лишь временный характер. Всегда лучше предупредить любое патологическое состояние, чем потом осуществлять его лечение и коррекцию. С целью профилактики заболевания и контрацепции у женщин с миомой матки могут применяться КОК. **Каким бы ни был размер обнаруженной миомы матки, необходимо принять меры, т.е. выжидательная тактика в данном случае неприемлема.**

КОК, например Новинет, обладают не только контрацептивными, но и профилактическими эффектами. В состав Новинета входит активный селективный прогестин дезогестрел, который имеет высокие антипролиферативный, антиовуляторный индексы и высокое сродство к прогестероновым рецепторам (способен блокировать два типа прогестероновых рецеторов в матке). Эти фармакологические характеристики и обусловливают его лечебное и профилактическое действие. КОК (в частности Новинет) чаще назначают с целью контрацепции при малых формах миомы матки, в случае если эстрогены не противопоказаны. На начальных стадиях заболевания Новинет может быть эффективным не только в качестве метода контрацепции, но и в плане снижения темпов роста опухоли (когда оперативное лечение по каким-либо причинам неприемлемо). Кроме того, Новинет является противорецидивным средством, которое применяют после проведения органосохраняющих операций с вылущиванием миоматозных узлов. Данный препарат обладает лечебным эффектом, заключающимся не только в стабилизации роста миоматозных узлов, но и в устранении других проявлений лейомиомы матки (кровотечение, нарушение менструального цикла). Новинет можно применять в комбинированной терапии данного заболевания (аГнРГ) с целью профилактики симптомов медикаментозного климакса и остеопороза, а также для предупреждения роста узлов после отмены аГнРГ (профилактика ребаунд-эффекта) более экономным и длительным курсом до 9-12 мес и более (для усиления подавления пролиферативных процессов). Профилактировать и лечить заболевание на его ранней стадии гораздо легче, чем в запущенных случаях, поэтому терапию миомы матки необходимо начинать даже при маленьких размерах узлов. После оперативного лечения женщины также нуждаются в профилактике рецидива заболевания и роста новых узлов, поэтому ОК, такие как Новинет или Лактинет (если противопоказаны эстрогены), могут быть эффективным средством для этих пациенток.

НОВІНЕТ®

20 мкг етинілестрадіолу, 150 мкг дезогестрелу

Вибір методу контрацепції для жінок з міомою матки

Р. п.: № UA/7314/01/01 від 16.11.2007 до 16.11.2012

Сучасний комбінований контрацептив

Ріхтер Гедеон

Засновано у 1901 році

НОВІНЕТ

Загальна характеристика:
основні фізико-хімічні властивості: блідо жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, діаметром 6 мм, з маркуванням "РG" з одного боку та "RG" – з іншого;
склад: 1 таблетка містить 0,02 мг етинілестрадіолу та 0,15 мг дезогестрелу;
допоміжні речовини: хіноліновий жовтий (Е 104); альфа-гокоферол; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; кислота стеаринова; повідон; крохмаль картопляний; лактоза, моногідрат – в ядрі таблетки;
пропіленгліколь, макрогол 6000, гіпромелоза – в оболонці.

Показання для застосування. Пероральна контрацепція.

Побічна дія.
- Статеві органи: міжменструальні кровотечі, аменорея після відміни препарату, зміни піхвового слизу, ріст фіброміоми матки, погіршення перебігу ендометріозу, поява піхвових інфекцій;
- молочні залози: відчуття напруження, біль, збільшення, виділення молока;
- шлунково-кишковий тракт: нудота, блювання, жовчнокам'яна хвороба, холестатична жовтяниця;
- шкіра: вузлова еритема, висипи, хлоазми;
- очі: при користуванні контактними лінзами може підвищуватися чутливість рогівки;
- центральна нервова система: головний біль, мігрень, зміни настрою, депресивний стан;
- метаболічні зміни: затримка рідини в організмі, зміна маси тіла, зниження толерантності до вуглеводів.

Тяжкі побічні явища, при появі яких потрібно перервати курс прийому препарату: виникнення артеріальних та венозних тромбоемболічних захворювань (інфаркт міокарда, інсульт, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоемболія судин легень, тромбоемболія печінкових, мезентеріальних, ниркових судин або судин сітківки), гіпертонічна хвороба тяжкого або середнього ступеня тяжкості, поява статевих гормонозалежних пухлин, рак молочних залоз, реактивний системний червоний вовчак, хорея Сиденхема. Можливий розвиток доброякісної або злоякісної пухлини печінки у жінок, які тривалий час приймають гормональні протизаплідні засоби.

Інформація для розповсюдження серед лікарів під час проведення семінарів, конференцій, симпозиумів та інших наукових засобів з медичної тематики.

Лечение бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, с применением агониста гонадотропин-рилизинг гормона Люпрайд депо

И.Л. Дусь, А.М. Камлюк, отделение планирования семьи и вспомогательных репродуктивных технологий, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”», Минск, Беларусь

В современной медицине среди проблем, имеющих важное социально-медицинское значение, особое место занимает вопрос бесплодного брака. По данным российских и зарубежных авторов, частота бесплодия в популяции достигает 15-17%, не имея тенденции к снижению. Среди множества факторов, вызывающих бесплодие, важную роль играет эндометриоз. Это полиэтиологическое заболевание с разнообразным спектром клинических проявлений, которое до сих пор остается одним из самых сложных как для диагностики, так и для лечения, несмотря на неоспоримые достижения современной хирургии и фармакологии.

Генитальный эндометриоз занимает третье место в структуре женского бесплодия после трубно-перитонеального и эндокринного. По данным ряда авторов, в 15-40% случаев бесплодие ассоциировано с данным заболеванием, кроме того, отмечается тенденция к увеличению количества больных, особенно в молодом возрасте.

Бесплодие при эндометриозе обусловлено рядом факторов, таких как:

- нарушение движения сперматозоидов (трубно-перитонеальные спайки, окклюзия различных отделов и изменение перистальтики маточных труб);
- нарушение процесса оплодотворения (неполноценный фолликулогенез вследствие дисгормональной дисфункции, ановуляция, лютеинизация неовулировавшего фолликула, нейтрализация движения и фагоцитоз сперматозоидов перитонеальными макрофагами);
- повреждение эмбриона на доимплантационном этапе (воздействие агрессивной перитонеальной жидкости, содержащей простагландины, провоспалительные цитокины, активированные макрофаги);
- нарушение процесса имплантации эмбриона (анатомические изменения в миометрии и гипертонус матки за счет повышенной выработки простагландинов, неполноценное «имплантационное окно»);
- прерывание беременности на различных сроках вследствие неполноценного желтого тела и иммунологических механизмов отторжения в эндометрии.

Таким образом, бесплодие при эндометриозе имеет сложный многофакторный патогенез. Оперативное удаление эндометриоидных гетеротопий не всегда является радикальным и в большинстве случаев не приводит к устранению имеющихся иммунных и дисгормональных нарушений, что является причиной последующего рецидивирования заболевания.

С учетом особенностей патогенеза генитального эндометриоза доказана эффективность двухэтапного лечения, основанного на комбинированном воздействии. На первом этапе применяют хирургический метод с целью максимального удаления патологически измененной ткани гетеротопий, а на втором – назначают различные виды гормональной терапии, способствующей временной атрофии неудаленных эндометриоидных очагов, нормализации иммунного и гормонального фона. Это в конечном итоге и приводит к достижению главной цели при лечении бесплодия – наступлению беременности.

Гормональная терапия при бесплодии и эндометриозе применяется с начала 60-х годов прошлого века, пройдя в своем развитии несколько этапов, связанных с появлением новых групп гормональных препаратов – комбинированных оральных контрацептивов (КОК), гестагенов, антиэстрогенов и антигестагенов, антигонадотропинов, антагонистов и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ).

При распространенных формах эндометриоза на современном этапе предпочтение отдается видам гормонального лечения, вызывающим эффект обратимой медикаментозной аменореи, вследствие которого прекращается ретроградный заброс клеток эндометрия в брюшную полость во время менструации. По данным ряда авторов, период медикаментозной аменореи длительностью 6 мес считается достаточным для

ЛЮПРАЙД ДЕПО

ЛЕЙПРОЛИДА АЦЕТАТ 3,75 мг ДЕПО инъекция - САН

Устраняет проблему эндометриоза и лейомиомы матки

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

РП UA/8256/01/01 № 127 від 23.02.12

Возможны побочные эффекты.
Полная информация о препарате находится
в инструкции по медицинскому применению

Сан Фармацевтікел Індастріз Лтд.
м. Київ-01133, бульв. Л. Українки, 34, 2-й під'їзд, офіс 315
тел. +38(044)461-96-42; тел/факс: +38(044)461-96-44
e-mail: kievsun07@gmail.com; web site: www.sunpharma.com

ликвидации иммуно-гормональных нарушений, ассоциированных с эндометриозом.

Было проведено исследование, в котором изучалась эффективность гормональной терапии с применением аГнРГ Люпрайд депо (лейпролида ацетата 3,75 мг) у пациенток с распространенными формами эндометриоза и бесплодием после проведенной лапароскопической операции. В него были включены 22 женщины в возрасте 22-37 лет с длительностью бесплодия от 2 до 8 лет. У 16 пациенток бесплодие было первичным, у 6 – вторичным. До обращения в специализированный кабинет по поводу лечения бесплодия диагноз «эндометриоз» не был установлен и терапию не проводили. Все пациентки имели регулярный ритм менструаций, предъявляли жалобы на дисменорею, перименструальное кровомазание на протяжении 2-4 дней. У 12 женщин отмечалась меноррагия, у шести – диспареуния и дисхезия, у четырех – выраженный предменструальный синдром, проявляющийся головной болью, нагрубанием молочных желез, отеками.

Обследование проводили по алгоритму, утвержденному для супружеских пар с бесплодием, в отделении планирования семьи и вспомогательных репродуктивных технологий ГУ «РНПЦ “Мать и дитя”». Оно включало подробный сбор анамнеза, объективное обследование, УЗИ с использованием трансвагинального датчика на аппарате Phillips Envisor с применением цветного допплеровского картирования, анализ уровня гормонов, метросальпингографию для уточнения проходимости маточных труб, спермограмму и посткоитальный тест для исключения мужского и цервикального факторов бесплодия.

Так, по данным УЗИ, у всех пациенток были выявлены распространенные формы эндометриоза (III-IV стадия по классификации Американского общества фертильности [R-AFS, 1985]): одно- и двусторонние эндометриоидные кисты яичников различных размеров (от 2 до 7 см), в т.ч. многокамерные – у 22 женщин, в сочетании с диффузными формами аденомиоза – у девяти, очагами ретроцервикального эндометриоза – у трех. Все пациентки имели проходимые маточные трубы, овуляторные циклы с недостаточностью лютеиновой фазы, у супругов отмечались нормальные показатели спермограммы.

На первом этапе проведено оперативное лечение – хирургическая лапароскопия (диагноз был подтвержден гистологически). Через месяц после операции была начата терапия с применением аГнРГ. Первую инъекцию препарата Люпрайд депо в дозе 3,75 мг вводили на 2-5-й день цикла, последующие инъекции – через 28 дней; длительность применения составляла до 6 мес. У 18 пациенток медикаментозная аменорея наступила после первой инъекции, у остальных – после второй.

На фоне лечения женщины предъявляли жалобы на приливы с частотой от нескольких до 25 эпизодов в сутки, гипергидроз, сухость во влагалище, отсутствие либидо. Несмотря на побочные эффекты, терапия переносилась удовлетворительно, только одна пациентка потребовала досрочной отмены препарата после второй инъекции. По окончании полного курса лечения менструации возобновились у всех женщин через 48-72 дня после последнего введения препарата. Жалобы на дисменорею, диспареунию, перименструальные кровомазания отсутствовали, что указывало на достижение клинической ремиссии. После терапии при восстановлении менструального цикла наблюдение за пациентками продолжалось не менее 6 мес. В данные сроки наблюдения беременность наступила у девяти (40,9%) пациенток, из них у одной – внематочная, у одной – неразвивающаяся. У шести женщин беременность закончилась срочными родами, и одна беременность прогрессировала на момент написания статьи. Всем остальным пациенткам в связи с отсутствием беременности в указанные сроки и высоким риском рецидивирования эндометриоза при дальнейшей выжидательной тактике ведения предложено лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона).

Таким образом, полученные данные указывают на целесообразность использования аГнРГ Люпрайд депо в комплексном двухэтапном лечении эндометриоза у пациенток с бесплодием. Требуют дальнейшего изучения вопросы применения других препаратов (КОК, гестагенов, антигонадотропинов) в непрерывных режимах для терапии различных форм эндометриоза, ассоциированного с бесплодием.

Литература

1. Руководство по охране репродуктивного здоровья / Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н. – М.: Триада Х, 2001.
2. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н. – М.: Литтера, 2005.
3. Пересада О.А. Клиника, диагностика и лечение эндометриоза. – Минск, Белорусская наука, 2001.
4. Михалевич С.И. Преодоление бесплодия. – Минск, 2002.
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии / Сб. статей «Современные подходы к терапии гинекологической патологии а-ГнРГ». – 2005.
6. Генитальный эндометриоз. Тактика ведения больных: пособие для врачей / Под ред. Адамян Л.В., Андреевой Е.Н. – 2006.

Хроническая тазовая боль у женщин с тазовым варикозом в практике врача-гинеколога

А.О. Исламова, к.мед.н., отделение эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», медицинский центр «Успех»

Варикозная болезнь вен малого таза (ВБВМТ) является актуальной проблемой акушерства и гинекологии, и несмотря на то что в современной литературе приводится несколько тысяч наблюдений успешной диагностики и лечения этого заболевания, она все еще остается недостаточно изученной [1, 7].

Практическому врачу-гинекологу в своей работе нередко приходится сталкиваться с пациентками, у которых клиника болевого синдрома внизу живота обусловлена варикозным расширением вен малого таза. Трудность диагностики и лечения варикозного расширения вен малого таза заключается в том, что заболевание часто протекает под маской воспалительного процесса. Таким больным неоднократно проводится противовоспалительное лечение, не приносящее положительного эффекта, а рецидивирующий характер болевого синдрома обусловливает снижение качества их жизни [1, 5].

Это заболевание встречается у женщин во все возрастно-биологические периоды жизни, однако наиболее часто диагностируется в репродуктивном возрасте [2]. Распространенность ВБВМТ составляет 15% (от 5,4 до 80%) в общей популяции и не имеет тенденции к снижению [3, 7, 8]. Частота развития этого заболевания обусловлена возрастом пациенток, локализацией процесса, а также наличием сопутствующей гинекологической патологии. Наиболее часто встречается варикозное расширение вен яичников (в 80% случаев), тогда как варикозное расширение вен широкой связки матки наблюдается только у 1% женщин [1].

Основным клиническим проявлением ВБВМТ является синдром хронической тазовой боли, значительно снижающий качество жизни и трудоспособность женщин [1, 4]. Полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений ВБВМТ обусловливают грубые диагностические ошибки, имеющие зачастую самые печальные последствия, а именно от 12 до 16% неоправданных гистерэктомий. По данным Lechter (1999), в США ежегодно выполняется 70 000 гистерэктомий, которые являются нецелесообразными в связи с хронической тазовой болью на фоне ВБВМТ [6].

Одним из первых ученых, предположивших, что венозная система оказывает значительное влияние на формирование хронического болевого синдрома в нижних отделах живота у женщин, был русский врач В.Ф. Снегирев (1907). При обследовании таких пациенток он отмечал растянутые кровью тазовые венозные сплетения в виде плотных болезненных опухолей – «плетор», поэтому боль при этом состоянии получила название плеторической. В 1954 г. J. Guilhem и H. Baux, разрабатывая методику тазовой флебографии, описали извитые и расширенные гонадные вены. Схожие изменения обнаружили шведские специалисты из Упсальского университета в 1965-1968 гг. Вместе с тем несмотря на очевидную варикозную трансформацию гонадных вен, никто из авторов не связал ее с симптомами нарушения оттока из вен малого таза. Первое клиническое описание ВБВМТ осуществили лишь в 1975 г. Craig и Hobbs. Эти ученые предложили алгоритм диагностики, включающий лапароскопию и рентгеноконтрастную флебографию, и первыми пытались решить данную проблему хирургическим путем – резекцией широкой связки матки и проведением овариоэктомии. Однако отдаленные результаты были весьма плачевны. Hobbs в 1991 г. напишет: «Варикозная болезнь вен малого таза является сосудистой патологией, лечение которой с гинекологических позиций обречено на неудачу...» [1, 3, 6].

Этиология и патогенез

Исследованиями последних лет доказано, что одной из частых причин хронической тазовой боли может быть полнокровие вен таза (дилатация вен и сплетений малого таза, снижение скорости венозного кровотока), что стало возможным после широкого применения допплерографии сосудов малого таза путем цветного дуплексного сканирования у женщин с хронической тазовой болью [4, 7, 8]. Дуплексное сканирование позволяет не только диагностировать ВБВМТ, но и оценивать эффективность проведенного лечения.

Кроме того, сегодня доказано, что ВБВМТ является еще и проявлением системного поражения соединительной ткани. Морфологическая основа дисплазии соединительной ткани – это снижение содержания некоторых видов коллагена или нарушение соотношения между ними, что приводит к уменьшению прочности соединительной ткани. По данным литературы, до 35% практически здоровых людей имеют дисплазию соединительной ткани, 70% из них – женщины. Дисплазия соединительной ткани является мультифакторным заболеванием, основными причинами которого считаются отягощенный перинатальный анамнез, тератогенное воздействие на плод, неблагоприятная экологическая обстановка. К факторам риска, провоцирующим развитие ВБВМТ, относятся условия труда (работа, связанная с длительным вынужденным положением стоя или сидя, тяжелый физический труд), coitus interruptus, сексуальная дисфункция (диспареуния и аноргазмия), многочисленные беременности и роды, гинекологические заболевания (воспалительные заболевания, эндометриоз, опухоли яичников, пролапс гениталий, перегиб широкой связки матки вследствие ретрофлексии матки), нарушения менструального цикла и гиперэстрогения. В последнее время обсуждается неблагоприятное влияние гормональных препаратов, в частности комбинированных контрацептивов, на развитие варикозного расширения вен малого таза [1, 3, 6, 8].

В настоящее время выделяют два варианта течения ВБВМТ:

- варикозное расширение вен промежности и вульвы;
- синдром венозного полнокровия малого таза (англ. – pelvic congestion syndrome).

Однако это разделение весьма условно, так как более чем в половине случаев варикозное расширение вен промежности провоцирует нарушение оттока из вен малого таза и наоборот [3, 5].

Клиническая картина

Основными клиническими проявлениями ВБВМТ являются боль в нижней части живота и повышенная секреция из половых путей [4]. Боль может быть разнообразной по характеру, интенсивности, иррадиации. Наиболее характерными являются жалобы на ноющую боль с иррадиацией в пояснично-крестцовую и паховую область. У 50% женщин болевой синдром усиливается во второй фазе менструального цикла, при физической нагрузке, длительном вынужденном положении сидя или стоя, при половой жизни. Характерные симптомы заболевания – выраженный предменструальный синдром, дисменорея, болезненность и повышенная чувствительность в области промежности и вульвы. Примерно у каждой второй пациентки обнаруживают варикозное расширение вен промежности, ягодичной области и наружной поверхности бедра. В ряде случаев отмечаются нарушения мочеиспускания, что связано с полнокровием венозного сплетения мочевого пузыря [1, 6]. Невозможность нормально вести привычный образ жизни из-за многочисленных жалоб приводит к нарушению психосоматического состояния у женщин с хронической тазовой болью вследствие тазового варикоза. Многообразие психоневрологических нарушений зачастую приводит врача в тупик, что заставляет его отправлять пациенток на лечение к психиатру или сексопатологу [8].

Диагностика

Вагинальное исследование у таких пациенток болезненное. Пальпаторно на внутренних стенках малого таза можно определить тяжи и узелки вен, при осмотре слизистой отмечается цианоз стенок влагалища. Золотым стандартом в диагностике ВБВМТ является УЗИ венозной системы. При УЗИ варикозно расширенные вены определяются как извитые, червеобразные, анэхогенные структуры, проходящие по ребру матки. Варикозное расширение магистральных (внутренних подвздошных) вен обусловливает появление на эхограммах анэхогенных образований с нечеткими контурами, проходящих по внутренним стенкам таза (рис. 1). Главный критерий застоя в органах малого таза – увеличение диаметра основных венозных коллекторов: маточных, яичниковых, внутренних подвздошных и дугообразных вен. Косвенным признаком является наличие расширенных внутриорганных (дугообразных) вен в толще миометрия задней стенки матки. Также необходимо проведение УЗИ сосудов таза с допплером для определения скорости кровотока в венах [2-4, 6].

Целью нашего исследования являлась разработка схемы патогенетического лечения варикозного расширения вен малого таза у женщин с хронической тазовой болью и оценка ее эффективности.

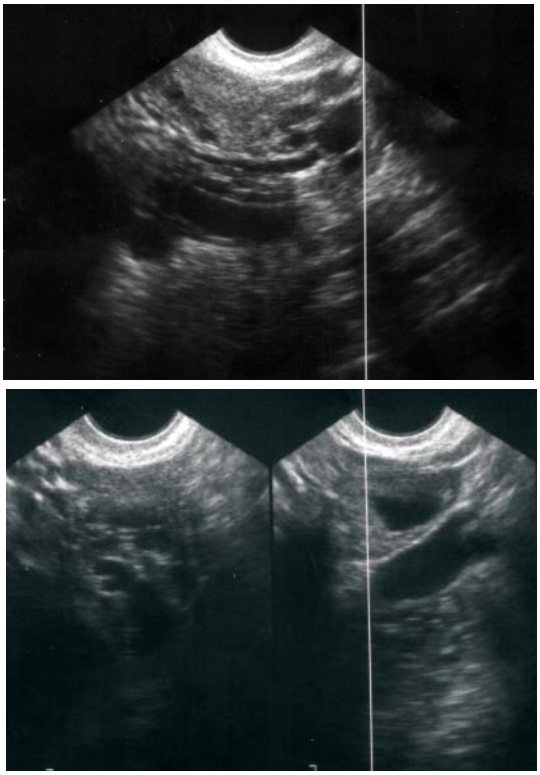


Рис. 1. УЗИ: варикозное расширение вен малого таза

Материалы и методы исследования

В нашей гинекологической клинике было проведено обследование 28 женщин в возрасте 32-47 лет с болевым синдромом, обусловленным варикозным расширением вен малого таза. Контрольную группу составили 12 женщин данного возраста без ВБВМТ. Всем пациенткам при поступлении и после лечения выполняли трансвагинальное УЗИ венозной системы малого таза с допплерографическим исследованием кровотока в маточных венах на аппаратах Toshiba nemio XG. Оценку интенсивности боли проводили по субъективной характеристике пациенток.

Всем женщинам было назначено комплексное патогенетическое лечение, включающее венотропный препарат на основе диосмина – Флебодиа 600. Данное лекарственное средство – ангиопротектор, широко применяемый во флебологии, – обладает разносторонним действием, что позволяет избежать полипрагмазии в лечении лиц с ВБВМТ. С одной стороны, Флебодиа оказывает флеботонизирующий эффект: уменьшает растяжимость вен, повышает их тонус, уменьшает венозный застой, улучшает лимфатический дренаж (повышает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров, увеличивает их функциональную плотность, снижает лимфатическое давление). С другой стороны, препарат улучшает микроциркуляцию: повышает резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость; усиливает сосудосуживающий эффект адреналина, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбоксана, уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани, улучшает диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани, обладает противовоспалительным действием.

Флебодиа назначали по 1 таблетке утром до еды в течение 2 мес. Основным принципом, которого необходимо придерживаться при лечении ВБВМТ, является периодический курсовой прием этого препарата, а также средства лечебной физкультуры: ежедневный восходящий контрастный душ на область промежности, комплекс разгрузочных упражнений, выполняемых лежа («березка», «велосипед», «ножницы» и др.). Также немаловажным является выполнение специальных дыхательных упражнений (медленные глубокие вдох и выдох с включением мышц передней брюшной стенки), направленных на эвакуацию крови из венозных сплетений малого таза.

Результаты исследования и их обсуждение

Консервативная коррекция синдрома хронической тазовой боли на протяжении 2 мес у данной группы обследованных женщин привела к нивелированию болевого синдрома у 92,85% пациенток (рис. 2), что достоверно выше, чем после 1 мес терапии (боль купировалась у 50% женщин). Предложенная патогенетическая терапия обусловила снижение степени выраженности варикозного расширения вен тазовых органов, что подтвердилось положительной эхографической картиной.

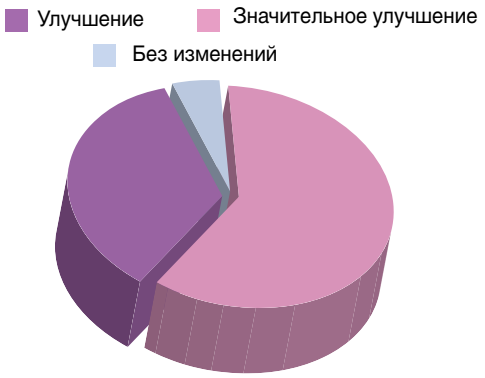


Рис. 2. Эффективность лечения ВБВМТ препаратом Флебодиа через 2 мес

Патогенез развития болевого синдрома при варикозном расширении вен малого таза обусловлен многими факторами, но наиболее значимыми из них являются дилатация вен и сплетений малого таза, снижение венозного кровотока, полнокровие и венозный застой в органах малого таза. Снижение венозного полнокровия в органах малого таза на фоне приема препарата Флебодиа способствует уменьшению выраженности варикозного расширения вен тазовых органов, что сопровождается улучшением эхографической картины. Проведенное лечение приводит к нормализации кровотока в маточных венах и повышению пиковой систолической скорости (Vps) в маточных венах с 1,7 + 0,3 до 3,5 + 0,5 см/с ($p < 0,05$).

Выводы

ВБВМТ является актуальной проблемой акушерства и гинекологии. Ее наиболее часто диагностируют в репродуктивном возрасте. Распространенность данного заболевания достигает 15% в общей популяции. Основным клиническим проявлением ВБВМТ является синдром хронической тазовой боли, значительно снижающий качество жизни и трудоспособность женщин. Полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений ВБВМТ обусловливают грубые диагностические ошибки, имеющие зачастую самые печальные последствия, а именно от 12 до 16% неоправданных гистерэктомий.

Патогенез развития болевого синдрома при варикозном расширении вен малого таза обусловлен многими факторами, но наиболее значимыми из них являются дилатация вен и сплетений малого таза, снижение венозного кровотока, полнокровие и венозный застой в органах малого таза.

Таким образом, предложенное консервативное лечение, способствующее уменьшению дилатации вен и сплетений малого таза, увеличению венозного кровотока и улучшению венозного дренирования органов малого таза, приводит к купированию болевого синдрома.

Применение препарата Флебодиа в комбинации с комплексом лечебной физкультуры значительно повышает эффективность лечения хронической тазовой боли у женщин с варикозно расширенными венами органов малого таза. ⓘ

Список литературы в количестве 8 источников находится на сайте журнала: www.mazg.com.ua

Современные подходы к фитотерапии гинекологических и урологических заболеваний: мировой научный опыт

Первого июня с.г. при поддержке Российского общества персонализированной медицины состоялся саммит Phytoniring Research and Experience Summit, в рамках которого был обобщен мировой научный опыт по применению современных фитотерапевтических препаратов в лечении гинекологических и урологических заболеваний. Формат мероприятия предполагал как выступления авторитетных экспертов, так и обсуждение постерных докладов, тематических публикаций в специализированных изданиях стран Европы и СНГ, гипотез и мнений известных ученых.

Данные, представленные ведущими специалистами из разных стран мира, позволяют оценить широкие возможности применения фитотерапии, расширяют представления об особенностях воздействия комплексных препаратов растительного происхождения.

Участников форума приветствовал **председатель правления фармацевтической компании «Бионорика СЕ» (Германия), профессор Михаэль Попп**, который рассказал присутствующим о возможностях фитониринга – современной концепции создания фитофармацевтических препаратов. Компания «Бионорика СЕ» известна во всем мире как производитель уникальных препаратов на основе растительных экстрактов. Прогрессивная концепция фитониринга объединяет принципы фитотерапии и самые современные научные концепции. Как известно, эффективность фитопрепаратов напрямую зависит от качества растительного сырья и концентрации активных веществ в готовом продукте. Технология фитониринга, предполагающая строгий контроль всех этапов производства, позволяет получать стандартизированные фитопрепараты с оптимальным содержанием активных компонентов. Значительная часть лекарственных растений, использующихся в производственном процессе компании, выращивается целенаправленно. Работа над качеством каждого препарата начинается с подготовки семян лекарственных растений; стандартизированный состав выпускаемых лекарственных средств обусловливает возможность целенаправленного исследования их эффективности и безопасности в соответствии с принципами доказательной медицины.

Участники саммита Phytoniring Research and Experience Summit, 2012

Научным направлением деятельности **члена-корреспондента Российской академии естественных наук, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования, д.мед.н., профессора Н.М. Подзолковой** является изучение причин нарушений менструального цикла и эффективности современных подходов, использующихся в терапии указанных состояний. Проблема регуляции менструального цикла у женщин крайне актуальна. По данным независимого исследования, проведенного в России в 2009 г., нарушения менструального цикла и сопряженная с этим клиническая симптоматика беспокоят более чем 2,5 млн российских женщин репродуктивного возраста, посещающих женские консультации; из них 1,32 млн страдают дисменореей, дисфункциональные маточные кровотечения наблюдаются у 473 тыс. женщин, меноррагии – у 650 тыс. Факторами, которые предопределяют гармоничность менструального цикла, являются полноценность гонадотропной стимуляции, адекватное функционирование яичников (в первую очередь специфика процессов в граафовом

пузырьке и желтом теле), а также синхронное взаимодействие периферического и центрального звеньев регуляции. Расстройства любого из этих механизмов лежат в основе нарушений менструального цикла (органического, функционального генеза или вследствие ятрогении). В качестве ведущих причин нарушения регуляции репродуктивной системы называют стресс, резкое и/или значительное уменьшение массы тела, повышенные физические нагрузки, прием ряда лекарственных препаратов, функциональную гиперпролактинемию, повышенный синтез ингибинов тканью яичников, нарушение метаболизма факторов роста и простагландинов овариальной тканью.

В настоящее время существуют 3 подхода к регуляции менструального цикла: гормональная терапия (пероральные и парентеральные комбинированные оральные контрацептивы или прогестины), применение негормональных препаратов (фитотерапия и гомеопатическое лечение) и физиотерапия. Очевидно, что гормональная терапия сопряжена с высоким риском побочных эффектов, ее назначение требует осторожности у женщин в возрасте 40-45 лет, при наличии метаболических расстройств и ограничений по критериям приемлемости (ВОЗ, 2009). Потенциал фитотерапии в данном контексте привлекает особое внимание.

Большие перспективы связаны с применением Циклодинона для коррекции нарушений менструального цикла. Его активным веществом является специальный экстракт прутняка BNO 1095, стандартизованный по спектру и содержанию биологически активных веществ лекарственного растения. Специфические BNO детерпены в составе Циклодинона оказывают допаминергическое действие на гипоталамо-гипофизарную систему, что приводит к снижению патологически повышенной секреции пролактина. При латентной или умеренной гиперпролактинемии эффективность Циклодинона сравнима с таковой у бромокриптина. Но при этом прием Циклодинона не сопровождается побочными эффектами, характерными для синтетических агонистов допаминовых рецепторов.

Исследования показывают полный или частичный эффект терапии указанным фитопрепаратом Циклодинон у женщин, у которых в основе нарушения лежала умеренная гиперпролактинемия. По данным В.Н. Прилепской, А.В. Лединой (2006, 2007), в 83,3% случаев наблюдений отмечено смягчение симптомов предменструального синдрома и/или мастодинии. Кроме того, под воздействием Циклодинона снижается частота недостаточности лютеиновой фазы и бесплодия у пациенток через 6 мес от начала лечения (Артымук Н.В. и соавт., 2009). Показан положительный эффект Циклодинона на секрецию пролактина у пациенток с умеренной гиперпролактинемией, выраженность которого сопоставима с таковой бромокриптина (Kilicdag et al., 2004; Сутурина Л.В., Попова Л.Н., 2010). Ни в одном из этих наблюдений лечение Циклодиноном не было прекращено из-за наличия побочных эффектов.

Заведующая отделением маммологии, к.мед.н. С.А. Ласачко (кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького, Украина) сосредоточила свое внимание на проблеме профилактики дисгормональных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ) после самопроизвольного аборта (СА). Известно, что пациентки после СА в I триместре относятся к группе повышенного риска развития ДЗМЖ. Целью рандомизированного сравнительного проспективного исследования, проведенного на базе ДНМУ им. Максима Горького, была разработка методики профилактики ДЗМЖ путем применения препарата Мастодинон у женщин, перенесших СА в I триместре беременности.

Главным активным веществом Мастодинона является BNO 1095, стандартизованный по содержанию BNO детерпенов, оказывающих допаминергическое влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, приводящее к снижению патологически повышенной секреции пролактина гипофизом. Этот же эффект способствует устранению эстроген-прогестеронового дисбаланса и нормализации циклической секреции гонадотропинов. Дополнительные растительные компоненты Мастодинона способствуют нормализации психоэмоционального и вегетативного статуса женщины, находящейся в состоянии стресса после потери желанной беременности.

В исследовании приняли участие 75 женщин в возрасте 18-37 лет, переживших потерю желанной беременности в указанный период гестации. Критериями исключения были гиперпролактинемия в анамнезе, выраженная мастодиния, наличие галактореи непосредственно после СА, повышенный уровень пролактина спустя 2 мес после СА. Все пациентки основной группы (n = 35) принимали Мастодинон (30 капель или 1 таблетка 2 раза в день) в течение 3 мес. Участницы контрольной группы (n = 40) находились под наблюдением.

С целью обеспечения комплексной профилактики ДЗМЖ дополнительно проводили консультацию психолога или психотерапевта, а также УЗИ щитовидной железы; определение уровня ТТГ через 1 мес после СА в качестве скрининга и, по показаниям, определение трийодтиронина, тироксина, антител к ТТГ, консультацию эндокринолога. Продолжительность наблюдения составила 2 года.

Оценка результатов исследования показала, что использование предложенного комплекса профилактических мероприятий с включением препарата Мастодинон позволяет снизить частоту развития ДЗМЖ после СА в I триместре на 86,7%.

Показательно, что через 2 года наблюдения частота ДЗМЖ в группе контроля превышала 40% (против 5% в группе, получавшей комплексную профилактику с включением Мастодинона). По мнению авторов исследования, профилактику ДЗМЖ необходимо проводить в 100% случаев СА в I триместре независимо от дальнейших репродуктивных планов женщины.

В исследовании, проводившемся под руководством **главного внештатного подросткового гинеколога комитета по здравоохранению Минского горисполкома, ассистента кафедры акушерства и гинекологии Белорусской медицинской академии последипломного образования О.Л. Кудиной**, изучалась эффективность растительного препарата Циклодинон в лечении вторичной аменореи у подростков, проживающих в разных регионах Республики Беларусь. В исследование были включены 43 подростка в возрасте от 13 до 18 лет, обратившихся с жалобами на отсутствие менструаций на протяжении более 6 мес. Критериями включения в исследование послужили нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи или вторичной аменореи на фоне отсутствия каких-либо пороков развития репродуктивной системы. В качестве первичных критериев эффективности лечения выступали рост эндометрия, оценка фолликулярного аппарата яичников, размеры матки (по эхографическим критериям); в качестве вторичных – появление менструальной функции, установление регулярного менструального цикла.

По результатам обследования подростки были разделены на группы в зависимости от выявленной толщины эндометрия. Каждая группа получала соответствующее краткосрочное гормональное лечение, а также в обязательном порядке препарат Циклодинон по 40 капель или 1 таблетке в сутки в течение 6 мес.

В результате увеличение толщины эндометрия (от +2 до +7 мм) за первые 3 мес лечения было отмечено у всех участниц. У 42 подростков в течение 4 мес от начала лечения восстановилась менструальная функция. Через 6 мес наличие менструации было зафиксировано у всех наблюдаемых. Продолжительность цикла составляла от 26 до 31 дня. У 86% подростков установился регулярный менструальный цикл, у 7 девочек имели место колебания от 3 до 6 дней. При контрольном УЗИ отмечали увеличение объема яичников, нормальный пофазный рост эндометрия. Через 12 мес только 2 подростка обратились с жалобами на нерегулярные менструации, однако промежуток между ними не превышал 37 дней.

Полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности препарата Циклодинон в комплексном лечении гипоменструального синдрома и вторичной аменореи, в т.ч. на фоне потери массы тела, у подростков.

Препарат Циклодинон является стандартизованным фитотерапевтическим средством, не содержащим синтетических гормонов; хорошо переносится, приемлем для долгосрочного применения и может использоваться независимо от менструального цикла.

Генеральный секретарь Международного общества по химиотерапии, профессор Мюнхенского университета Курт Набер (Германия) затронул следующий вопрос: существуют ли альтернативы лечению и профилактике неосложненных форм инфекций мочевыводящих путей (ИМП)?

В настоящее время во всех международных руководствах по терапии ИМП препаратами выбора являются антибиотики. Докладчик напомнил присутствующим об основных результатах 3-летнего международного исследования Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis (ARESC, 2003-2006), посвященного изучению антибиотикорезистентности возбудителей острого неосложненного цистита. Это исследование имеет большое эпидемиологическое значение, поскольку при неосложненных ИМП (НИМП) лечение часто назначается эмпирически; выбор лекарственного препарата зависит как от наиболее вероятного возбудителя НИМП, так и от спектра его устойчивости к антибактериальным препаратам.

Согласно результатам ARESC, в настоящее время ведущее место среди возбудителей НИМП в разных странах мира занимает *Escherichia coli* (≥ 76% случаев); среди других причинных патогенов – *Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis* и др. Показано, что в разных странах отмечается сопоставимый одинаково высокий уровень резистентных штаммов к триметоприму/сульфаметоксазолу и ампициллину; уровень резистентных штаммов к налидиксовой кислоте, амоксициллину/клавуланату и цефуроксиму также достаточно высок. Низкий уровень (< 10%) резистентных штаммов зафиксирован к фосфомицину, трометамолу, нитрофуранам, фторхинолонам (ципрофлоксацину), мециллинаму.

Согласно директивам Европейской ассоциации урологов (2011), при первичном эмпирическом лечении острого неосложненного цистита у здоровых женщин в пременопаузе могут быть назначены фосфомицина трометамол (1 день), пивмециллинам (5-7 дней), триметоприм в сочетании с сульфаметоксазолом (3 дня) либо монотерапия триметоприм (5-7 дней) или фторхинолоном (3 дня). С целью профилактики повторных циститов рекомендованы нитрофурантоин, триметоприм либо фосфомицина трометамол (ежедневно или после полового акта), а также цефалексин (при беременности).

Сегодня в мировом медицинском сообществе активно обсуждаются риски, связанные с применением антибиотикотерапии в лечении

НИМП. Рассматриваются альтернативные стратегии лечения ИМП, которые бы сочетали в себе высокую эффективность и безопасность применения, а также могли бы применяться длительно с целью профилактики.

Французское агентство по санитарной безопасности лекарственных средств в 2011 г. акцентировало внимание на нежелательных явлениях со стороны печени и почек, возникающих при длительной терапии нитрофурантоином, и настойчиво рекомендовало избегать назначения указанного препарата в профилактических целях. Терапия фторхинолонами также требует осторожности в связи с относительно высокой вероятностью развития нежелательных побочных действий, включая аллергические реакции. Использование триметоприма и сульфаметоксазола у беременных запрещено в связи с риском возникновения аномалий развития у плода. Поиск альтернативных методов лечения коснулся группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); в частности, изучалась эффективность ибупрофена в симптоматическом лечении НИМП (Bleidorn J. et al., 2010). Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о сопоставимой клинической эффективности НПВП и антибиотиков при лечении НИМП в амбулаторной практике. Интерес исследователей привлекли возможности фитотерапии, в частности использование современного фитопрепарата Канефрон Н («Бионорика СЕ») в терапии и профилактике НИМП.

Профессор К. Набер напомнил, что активными компонентами препарата Канефрон Н, содержащего экстракты золототысячника, любистка и розмарина, являются фенольные гликозиды и фенолкарбоновые кислоты, фталиды, секо-иридоиды, а также эфирные масла и флавоноиды. Для данного лекарственного средства доказаны диуретический, спазмолитический, противовоспалительный, антиоксидантный, антибактериальный и нефропротекторный эффекты, что объясняет широкие возможности его применения при различных заболеваниях мочевыделительной системы. По словам докладчика, в государствах постсоветского пространства Канефрон Н зарегистрирован для применения при хронических инфекциях мочевого пузыря (цистите) и почек (пиелонефрите), неинфекционных хронических воспалительных заболеваниях почек (гломерулонефрите, интерстициальном нефрите), для профилактики мочекаменной болезни, а также после удаления камней из мочевых путей.

В выступлении ученый представил обзор 16 клинических исследований, проведенных на территории СНГ и посвященных вопросам безопасности и переносимости Канефрона Н при стандартной терапии в различных клинических ситуациях. В частности, исследования, касающиеся применения данного препарата в терапии и профилактике ИМП у взрослых, демонстрируют более низкую частоту рецидивов (по сравнению с таковой при использовании других фитопрепаратов) у больных хроническими рецидивирующими циститами (при профилактическом применении в течение 3 мес). Указанный эффект наблюдался и у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа; параллельно в данной группе у больных с микроальбуминурией легкой и умеренной степени тяжести на фоне применения Канефрона Н отмечалось антипротеинурическое действие (Перепанова Т.С. и соавт., 2005; Иванов Д.Д. и соавт., 2005; Синякова Л.А., Косова, И.В., 2009; Дударь И.А. и соавт., 2010).

Особый интерес вызывают исследования, в которых показана безопасность и эффективность Канефрона Н в лечении ИМП у беременных, а также в терапии некоторых других гестационных заболеваний. Проводилось изучение данного препарата в терапии бессимптомной бактериурии, гестационного пиелонефрита, обостренного и необостренного хронического пиелонефрита, некоторых других заболеваний почек. Установлено, что различное по продолжительности лечение Канефроном Н (от 4 нед) может оказывать положительный эффект при различных патологиях почек у беременных, в т.ч. при сопутствующем сахарном диабете 1-го типа, приводит к раннему облегчению симптомов и нормализации пиурии (Медведь В.И. и соавт., 2003; Потапов В.А. и соавт., 2004; Орджоникидзе Н.В. и соавт., 2009). Во всех исследованиях, представленных в обзоре, отмечен крайне низкий риск развития нежелательных побочных явлений на фоне применения Канефрона Н, сопоставимый с таковым при приеме плацебо. В специальном исследовании с участием 1762 беременных не выявлено какого-либо тератогенного, эмбриотоксического и фетотоксического действия; не обнаружено также воздействия на психофизическое развитие детей, рожденных женщинами, принимавшими в период беременности Канефрон Н. Представленные данные позволяют в ряде случаев рассматривать Канефрон Н в качестве альтернативного препарата в лечении НИМП.

Подготовила Катерина Котенко

По материалам газеты «Здоровье Украины», № 15-16, 17, 2012

НАУКОВИЙ СИМПОЗІУМ

«НЕІНТЕНСИВНА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ У ФТИЗІОПУЛЬМОНОЛОГІЇ ТА ІНШИХ ГАЛУЗЯХ МЕДИЦИНИ»

27-28 ВЕРЕСНЯ, 2012 ДОНЕЦЬК

Наукова тематика симпозіуму:

- Сучасні досягнення та принципи неінтенсивної інфузійної терапії
- Інфузійна терапія у фтизіопульмонології
- Інфузійна терапія в кардіології
- Інфузійна терапія в психіатрії
- Інфузійна терапія в дерматовенерології
- Інфузійна терапія в неврології
- Інфузійна терапія в практиці сімейного лікаря
- Інфузійна антибіотикотерапія
- Нові інфузійні препарати
- Інфузійна терапія в хірургії

Детальна інформація, а також електронна заявка на участь розміщена на **www.infusiontherapy.org**

Іванов Д.Д.
д.мед.н., професор кафедри нефрології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Нетяженко В.З.
головний терапевт МОЗ України, член-кореспондент НАМНУ, д.мед.н., професор Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Лишневська В.Ю.
проф., д.мед.н., провідний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології НАМНУ ім. Д.Ф. Чеботарьова», завідувач кардіологічним відділенням

ДАЙДЖЕСТ

Снижение риска передачи половым путем ВИЧ и ИППП при использовании спермицидов, содержащих бензалкония хлорид

Спермициды, в частности бензалкония хлорид (Фарматекс), широко использующиеся с целью контрацепции, оказывают профилактический эффект в отношении ВИЧ и инфекций, передающихся половым путем (ИППП). В условиях *in vitro* инактивация ВИЧ была достигнута при контакте с бензалкония хлоридом в концентрации 0,025-0,08% в течение 10 мин. В то же время ноноксинол-9, наиболее активный из всех тестируемых спермицидов, подавляет ВИЧ через 30 мин при концентрации действующего вещества, составляющей 0,05%. По данным Института Пастера (1987), 1,2% бензалкония хлорид в вагинальной лекарственной форме инактивировал вирус при концентрации действующего вещества 0,012%.

Известно, что возбудитель ВИЧ сохраняет жизнеспособность внутри латексных презервативов. Однако не было выявлено жизнеспособного ВИЧ-1 внутри презервативов при наличии в составе лубриканта бензалкония хлорида в концентрации 0,83% (Wainberg, 1988).

В исследованиях *in vivo* оценивали превентивный эффект фармацевтических средств, содержащих бензалкония хлорид, в отношении ИППП. В испытании участвовали 903 пациентки группы высокого риска, которые использовали данные средства контрацепции в течение 3-6 мес. Контрольная группа состояла из женщин группы высокого риска, не применявших спермициды на основе бензалкония хлорида. Клинико-гинекологическое, микробиологические и серологические исследования проводили каждые 2 мес. В результате было выявлено снижение частоты ИППП на 41,3% (p = 0,001). Однако регулярное использование спермицидов не представлялось реальным. Кроме того, в ряде случаев положительные результаты на наличие ИППП объясняются определенными видами сексуальных контактов (оральный, анальный), при которых применение интравагинальных форм препарата невозможно.

Таким образом, бензалкония хлорид не только снижает частоту ИППП, но и эффективно инактивирует ВИЧ, тем самым являясь новым ценным средством в борьбе против СПИДа.

F. Mendez, A. Castro
Arch AIDS Res. 1990; 4 (1-2): 115-35

Heaco
medical technology

Карманный фетальный допплер L6C

912 грн *

Контроль частоты сердечных сокращений плода на мониторе и через встроенный динамик.

Портативный фетальный допплер L6

361 грн *

Для самостоятельного контроля беременной женщиной частоты сердцебиения плода с функцией автоматического поиска.

Фетальный допплер L6 S с беспроводным дачиком

4180 грн *

Первый стационарный фетальный допплер, предоставляющий полную свободу действий специалисту во время наблюдения за беременной.

Интернет-магазин www.heaco.com.ua

Эксклюзивное сопровождение медицинского оборудования HEACO (Великобритания) в Украине компания фармаркетинга ZDRAVO. **Телефон +(3 044) 503-78-68**

* цена указана с учетом скидки 5% для читателей журнала "Медицинские аспекты здоровья женщины".
Купон скидки 852-357-723-894.
Скидка действует по всей территоии Украины до 31.12.12

Оценка влияния комбинированного орального контрацептива Линдинет 20 на механизмы регуляции пролиферативных процессов при эндометриоидной болезни

[1]В.А. Потапов, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии;
[1]В.И. Ивах, [2]С.А. Пащенко, [2]Е.В. Куликовская
[1]ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
[2]Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка

Эндометриоз относится к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, приводящих к существенному нарушению качества жизни и фертильности. При этом проблема этиологии, патогенеза и, соответственно, подходов к лечению данного заболевания остается открытой для дискуссий [1-5].

С современных позиций эндометриоз – эстрогензависимое доброкачественное пролиферативное заболевание, при котором за пределами границ нормального расположения слизистой оболочки матки происходит разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам идентичной эндометрию (эндометриоидные очаги, эндометриоидные эктопии, эндометриоидные гетеротопии), сопровождающееся локальной воспалительной реакцией, гиперэстрогенемией, усиленным ангиогенезом, иммуносупрессией и дисбалансом в системе про- и антиапоптических сигналов в клетках эктопического эндометрия, их выраженным инвазивным и пролиферативным потенциалом [4, 7]. Эндометриоз следует рассматривать как длительно текущее заболевание, требующее планового лечения на протяжении всей жизни, цель которого – добиться максимально эффективного использования медикаментозной терапии и избежать повторных операций [12].

Эндокринная зависимость эндометриоидных гетеротопий не вызывает сомнений, поэтому гормональная терапия занимает ведущее место в консервативном лечении эндометриоидной болезни, при неэффективности которой рекомендовано оперативное лечение с последующей медикаментозной поддержкой как для профилактики рецидивов заболевания, так и при неполной эрадикации очага эктопии [3]. В последнее время консервативные и хирургические методы рассматриваются не как альтернативные подходы, а как этапы одной стратегии лечения эндометриоза [2].

Среди консервативных методов лечения эндометриоза обычно используются разные группы гормональных препаратов, позволяющие достичь в организме состояния гипоэстрогении, способствующей обратному развитию и уменьшению размеров эндометриоидных гетеротопий. Основными фармакологическими эффектами этих препаратов являются торможение выделения гонадотропных гормонов гипофиза и подавление функции яичников (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона [ГнРГ], антигонадотропины), умеренное антигонадотропное влияние и периферическая деградация эстрогенных рецепторов (гестагены и комбинированные оральные контрацептивы [КОК]), блокада внегонадной локальной конверсии андрогенов в эстрогены (ингибиторы ароматазы) [2, 3].

Несмотря на разногласия экспертов, на данном этапе агонисты ГнРГ стали своего рода золотым стандартом в лечении эндометриоза, хотя препараты этой группы имеют ограничения по экспозиции их использования до 6 мес из-за риска развития остеопороза [2-4]. Доказано воздействие агонистов ГнРГ на факторы роста, пролиферативный потенциал, апоптоз и ангиогенез [2]. Следует признать, что доказательная база в отношении антипролиферативного эффекта различных гестагенов и КОК, несмотря на все более широкое их позиционирование для лечения эндометриоза [6], еще недостаточная. В четырех систематических обзорах, в которых оценивали постоянное в течение 6 мес использование даназола, гестрина, медроксипрогестерона ацетата, КОК, аналогов гонадолиберина, показано, что эффективность всех перечисленных препаратов в сравнении с плацебо в купировании болевого

синдрома при эндометриозе одинаковая [7, 8]. Имеются также опасения, что эстрогены в составе КОК могут оказывать нежелательное (обратное) влияние [13]. По мнению некоторых авторов [9], имеющиеся данные литературы об эффективности медикаментозной терапии иногда могут ввести в заблуждение при выборе формы гормонального лечения с учетом того, что ни один из известных сегодня препаратов не ликвидирует морфологического субстрата эндометриоза, а лишь оказывает опосредованное влияние на него, чем и объясняется симптоматический клинический эффект.

Истинные механизмы, регулирующие процессы имплантации и развития эндометриоидных гетеротопий, сложны и изучены недостаточно полно. Поэтому существующая практика оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов, применяемых при эндометриоидной болезни, в основном базируется на динамике характерных для данной патологии клинических критериев, таких как болевой синдром, аппаратно-визуальные (УЗИ, КТ и МРТ) и эндоскопические признаки манифестации болезни, а также на результатах различных серологических тестов (биохимические и иммунологические показатели, уровни стероидных гормонов и онкомаркеров). Они не являются патогномоничными в отношении механизмов клеточной пролиферации, носят неспецифический или субъективный характер с высокой вариабельностью признаков. Разработка и все более широкое внедрение в последнее время в биологии и медицине молекулярных технологий и методов иммуногистохимического (ИГХ) исследования митотической активности и генетически детерминированных ростовых факторов в различных тканях открывают хорошую перспективу не только для расширения наших знаний об эндометриоидной болезни в целом, но и для объективизации и стандартизации терапевтической стратегии, основанной на строгих закономерностях цитоиммунофенотипа эндометриоидных гетеротопий. С этих позиций особенно актуальным становится переоценка существующих и поиск новых подходов к оптимизации гормональной терапии эндометриоза с направленной антиэстрогенной активностью и с минимальными побочными эффектами при длительном использовании.

Целью исследования явилась оценка супрессорного влияния монофазного микродозированного КОК, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена (Линдинет 20, Рихтер Гедеон), на пролиферативную функцию эндометриальных желез и стромы у женщин с ретроцервикальной локализацией эндометриоза.

Обоснованием выбора этого КОК, кроме низкого содержания эстрогенного компонента, послужило наличие в его составе производного нортестостерона последнего поколения – гестадена, который занимает одну из лидирующих позиций по антипролиферативной активности в линейке современных гестагенов и обладает практически 100% биодоступностью. Гестоден имеет выраженные антиэстрогенные свойства в клетках эндометрия, нейтрализуя нежелательные метаболические эффекты, небольшую андрогеноподобную активность, но в комбинации с этинилэстрадиолом оказывает антиандрогенное действие за счет индукции синтеза глобулинов, связывающих половые стероиды, и ингибирования выработки гонадотропных гормонов, стимулирующих синтез андрогенов в яичниках. Кроме этого, за счет антиминералокортикоидного действия при приеме гестодена нет напряжения молочных желез, головной боли [6].

Материал и методы исследования

В ходе сравнительного морфологического и ИГХ-исследования операционных образцов тканей 68 больных репродуктивного возраста (31,6 ± 6,4 года) с ретроцервикальным эндометриозом 1-3-й степени распространения по классификации Л.В. Адамян [2] в течение 6 мес перед операцией было проведено гормональное лечение.

Больные были рандомизированы случайным образом на три группы.

В 1-ю группу вошли 26 пациенток, которые принимали в пролонгированном режиме (без перерывов на менструальноподобную реакцию) микродозированный КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена (Линдинет 20).

Во 2-ю группу были включены 18 пациенток, получавших аналог ГнРГ – гозерелин (Золадекс-депо, AstraZeneca) в дозе 3,6 мг/мес. Гозерелин был выбран препаратом сравнения, потому что вещества этой группы признаны стандартом медикаментозной терапии эндометриоза.

Контрольную группу составили 24 женщины, которым перед оперативным вмешательством адъювантную терапию не проводили, а операция была выполнена в конце первой фазы менструального цикла, когда, как известно, эстрогенная стимуляция органов-мишеней максимальная.

Гормональное лечение больным назначали с целью уменьшения объема гетеротопий, интраоперационной кровопотери и травматизации окружающих тканей, а также для облегчения симптомов заболевания в тех случаях, когда выполнение операции по разным причинам было отсрочено.

Показаниями для ее проведения были выраженный синдром тазовой боли и диспареуния на почве ретроцервикальной локализации эндометриоза, диагностированного на основании характерной клинической симптоматики и данных гинекологического обследования, результатов УЗИ и МРТ, а также диагностической лапароскопии по поводу перитонеального бесплодия.

Биопсию образцов тканей во время операции брали из очагов эктопии эндометрия до

их деструкции (иссечение или абляция) и из макроскопически неповрежденных участков брюшного покрова и подлежащих тканей вблизи очага (эутопические ткани).

Для проведения ИГХ-исследования операционный материал больных фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина на протяжении 10-12 ч с последующей проводкой и заливкой в парафин согласно принятым стандартам. Парафиновые срезы толщиной 4-6 мкм, полученные на микротоме марки Microm HM-340, наносили на специально обработанные адгезивные предметные стекла SuperFrost Plus и депарафинировали с последующим проведением тепловой индукции путем нагревания в автоклаве в течение 8 мин при температуре 121 °С в цитратном буфере с pH = 6,0.

В основе прогрессирования эндометриоидных гетеротопий, как и какого-либо другого гиперпролиферативного процесса в репродуктивной системе, лежит соотношение процессов пролиферации, апоптоза, синтеза ростовых факторов, уровня гормональных промоторов сигнальных путей пролиферативных каскадов и чувствительность к ним рецепторного аппарата. В связи с этим в ходе исследовании нами была проведена оценка следующих основных ИГХ-клеточных маркеров пролиферативных каскадов: *маркера пролиферации Ki-67* (клон MIB-1, DAKO; клон SP6, LabVision), *VEGF* (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов (клон VG1, DAKO), *Bcl-2* (клон 124, DAKO), *рецепторов: эстрогена – ER* (клон 1D5, DAKO; клон SP1, LabVision) и *прогестерона – PR* (клон PgR 636, DAKO; клон SP2, LabVision), *маркера ингибитора апоптоза – Bcl-2* (клон 124, DAKO), а также *маркера эндотелиальных клеток сосудов – CD34* (клон QBEnd).

В основе ИГХ-исследования лежит специфическое взаимодействие между поликлональными или моноклональными антителами и антигенными детерминантами тканей с последующей визуализацией реакции на светооптическом уровне. Титр антител подбирался нами индивидуально для каждого маркера с использованием в качестве растворителя специального раствора Antibody diluent (DakoCytomation). Вторичные антитела, которые содержали большое количество молекул пероксидазы хрена, наносили на срезы и инкубировали во влажных камерах на протяжении 30 мин с промыванием в трис-буферном растворе между каждым этапом в течение 10 мин. Идентификацию реакции проводили путем нанесения хромогена (DakoCytomation) под контролем микроскопа на протяжении от 20 сек до 3 мин с проявлением в виде темно-коричневого окрашивания специфических структур в зависимости от маркера (интрануклеарная, цитоплазматическая, мембранная реакции). Для дифференцирования структур тканей срезы дополнительно окрашивали гематоксилином Майера в течение 1-3 мин. Последующая их дегидратация и заключение в бальзам осуществлялись в соответствии с общепринятым стандартом.

Количественные и качественные показатели экспрессии маркеров изучали при микроскопии гистологических срезов как минимум на 8-10 случайно выбранных полях зрения при увеличении х 100, х 200, х 400 и х 1000 с использованием микроскопа Leica (Германия).

Для оценки ИГХ-реакции использовали полуколичественный компьютерный анализ цифровых изображений (Semiquantitative Digital Image Analysis) плагинами Colour Deconvolution и Cell Counter, которые позволяют выделить 10 полей по 100 клеток в разных областях микропрепарата и подсчитать количество окрашенных ядер и индексы экспрессии маркеров с интрануклеарной окраской. Цифровые изображения TIFF-формата (в каждом срезе 10 репрезентативних зон) получали с помощью фотокамеры Canon EOS D30 (ручной режим фотографирования A/N/M: светочувствительность ISO 100, экспозиция 1/15 с, диафрагма 1,6 мм).

Для максимальной точности количественной оценки изучаемых ИГХ-маркеров подсчитывали уровень их экспрессии не меньше, чем в 1000 клетках. Для определения Н-индекса (среднего значения) ER, PR оценивали только интрануклеарные реакции в клетках не меньше, чем в 10 полях зрения при увеличении х 400. При анализе учитывали количество клеточных ядер, которые прореагировали, а также интенсивность окрашивания, которая варьирует от 0 до 3 баллов: 0 – отсутствие интрануклеарного окрашивания (негативная реакция), 1 – слабо позитивная реакция, 2 – умеренно выраженная, 3 – интенсивная равномерная внутриядерная реакция. Средние значения (Н-индекс) рассчитывали полуколичественным методом по формуле: Н = (процент клеток, которые слабо прореагировали х 1) + (процент клеток с умеренно выраженной реакцией х 2) + (процент клеток с интенсивной реакцией х 3). Показатели от 0 до 50 баллов считали как отсутствие экспрессии ER и PR; от 50 до 100 – экспрессию антигенов к рецепторам относили к слабо позитивной; 100 баллов и больше – к позитивной.

Индекс пролиферации Ki-67 высчитывали как процент клеток с позитивной интрануклеарной реакцией (антигенные детерминанты расположены в ядре) к общему среднему количеству клеток при изучении всех участков.

При анализе ИГХ-окрашивания с VEGF использовали следующие критерии в баллах: 0 – негативная реакция (отсутствие какой-либо позитивно окрашенной клетки); 1 – слабое окрашивание (позитивно окрашены дискретно расположенные клетки); 2 – умеренно выраженное окрашивание (большое количество позитивно окрашенных клеток); 3 – интенсивное мембранное и/или цитоплазматическое окрашивание.

Расчет протеинов Bcl-2 проводили согласно рекомендациям D. Dixon et al. (2002) по следующей балльной шкале: 0 – отсутствие реакции (негативная), 1 – слабо позитивная реакция (1-25% клеток позитивно окрашены), 2 – умеренно выраженная позитивная реакция (26-50%), 3 – интенсивная реакция (51-75%), 4 – очень интенсивная цитоплазматическая и/или мембранная реакция (76-100%).

Подсчет плотности микрососудов в CD34-позитивных структурах проводили при увеличении х 200 (площадь поля зрения 0,74 мм^2). Результаты отображали как среднее количество сосудов в пяти наиболее васкуляризованных полях зрения.

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, а также расчета интенсивных и экстенсивных показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

Антитело Ki-67 позволяет идентифицировать ядерный антиген, экспрессирующийся во всех клетках, которые вышли из G_0 фазы митоза, т.е. дает возможность оценить пролиферативный потенциал клеток образца ткани. В контрольной группе, где больные не получали гормонального лечения, экспрессия Ki-67 была обнаружена нами как в железистом эпителии, так и в стромальных клетках практически во всех биоптатах тканей из очагов эндометриоза. В целом для образцов тканей эктопического эндометрия была характерна более высокая (в 4,5 раза) пролиферативная активность в сравнении с образцами эутопических тканей ($p < 0,01$) (рис. 1).

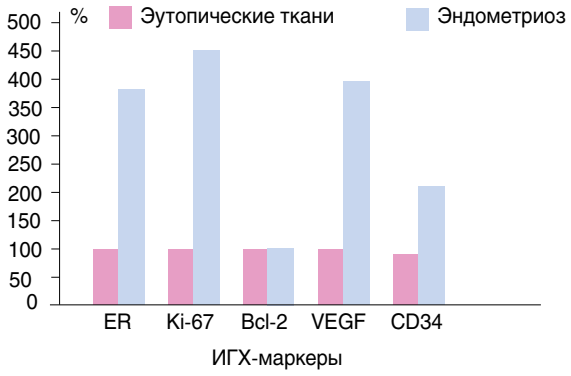


Рис. 1. Динамика ИГХ-маркеров пролиферации и ангиогенеза в эндометриоидных гетеротопиях (в процентах по отношению к аналогичным показателям эутопических тканей, принятым за 100%)

Причиной повышенной пролиферации эндометриальных клеток могут быть выявленные нами нарушения в регуляции их апоптоза и избыточная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам (ER), являющихся важным звеном гормонозависимых сигнальных путей пролиферативных каскадов.

Апоптоз представляет собой биологический механизм поддержания клеточного гомеостаза посредством уничтожения ненужных или избыточно пролиферирующих в физиологических условиях клеток с их последующей элиминацией из организма. Циклический рост или так называемый тканевой ремоделинг, который имеет место в течение репродуктивного периода, представляет собой в сущности этапы планирования программирования клеточной гибели. Апоптоз, наблюдаемый в процессе секреторной и менструальной фаз цикла, является ключевым событием, регулирующим количество клеток нормально расположенного эндометрия. Индукция апоптоза происходит без вовлечения иммунных реакций или воспаления и требует активной экспрессии генов [4].

Ключевой механизм апоптоза – регулирование распада ДНК с участием белков семейства Bcl-2 (B-клеточная лимфома/лейкемия 2), которые первоначально были изучены на клетках лимфом (отсюда и название) и к настоящему времени наиболее исследованы. Ген Bcl-2 («регулятор смерти») является протоонкогеном, локализующимся в хромосомах человека и кодирующим одноименный белок, расположенный на внутренней мембране митохондрий [4]. Гиперэкспрессия Bcl-2 несет антиапоптотический потенциал в клетке и защищает ее от гибели (апоптическая устойчивость).

Накопление онкопротеина Bcl-2 отмечено нами как в цитоплазме железистого эпителия, так и в стромальных клетках. При этом его экспрессия в очагах эктопического эндометрия в 1,8 раза превышала аналогичный показатель в эутопических тканях (рис. 1). По-видимому, избыток экспрессии Bcl-2 препятствует восстановлению баланса в про- и антиапоптических сигнальных путях и таким образом формирует основу для выживания эктопических эндометриальных клеток и их аномального накопления в очагах эндометриоза, что способствует прогрессированию заболевания.

Известно, что на клеточном уровне процессы пролиферации и апоптоза в репродуктивной системе индуцируют половые гормоны с участием генов и протоонкогенов. При этом степень экспрессии ER определяет ответ клетки на эстрогены, которые вовлечены в множество пролиферативных каскадов, в т.ч. в развитие и рост эндометриоидных гетеротопий [4].

Способность эдометриальных имплантов сохранять гормональные ответы была доказана еще в конце прошлого столетия [10] при изучении влияния эстрогенов, прогестерона и плацебо на рост перитонеальных эндометриальных имплантов у кастрированных обезьян. Эстрогены были способны поддерживать рост эндометриальной ткани на брюшине, при гипоэстрогении наблюдалась атрофия ткани эндометрия. Это послужило основанием для формирования гипотезы, что именно

гормональные ответы эндометриальной ткани формируют физиологическую основу для эффективной супрессорной гормональной терапии.

Следует отметить (рис. 1), что экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам в ИГХ-позитивных клетках эпителия и стромы эндометриальных гетеротопий и эндометрии у женщин контрольной группы, не получавших гормонального лечения, существенно не различались ($p < 0,1$). Однако в сравнении с аналогичными исследованиями в эутопической зоне брюшины ретроцервикальной зоны их экспрессия в очагах эндометриоза была в 3,8 раза выше, что свидетельствует о более высоком потенциале колонизации подобных эндометрию клеток в зоне инвазии за счет высокой плотности ядерных гормон-рецепторных комплексов, запускающих механизмы транскрипции эстрогензависимых генов, результатом которой является цитопролиферативная активность. Это обстоятельство дало нам основание в дизайне исследования провести сравнительную оценку экспрессии ростовых факторов в очагах эндометриоза и рядом расположенных эутопических тканях, считая, что именно этот критерий на границе «поражение – здоровая ткань» в значительно большей степени характеризует пролиферативный потенциал зоны эктопии эндометрия и способность к прогрессу заболевания, чем сравнение с нормально расположенным эндометрием в полости матки.

Исследование тканей биоптатов из очагов эндометриоза с использованием антител к рецептору CD34 – маркеру эндотелиальных клеток сосудов – позволило визуализировать сосуды и оценить уровень ангиогенеза. В контрольной группе пациенток с ретроцервикальной локализацией эндометриоза, которые не получали гормонального лечения, в исследованных биоптатах распределение сосудов было неравномерным и зависело от пролиферативной активности эктопии. Вокруг неактивных зон (отсутствие экспрессии Ki-67) в очагах склероза сосудов их или практически не было, или, наоборот, из-за коллапса стромы они были сближены. Только вокруг участков активного эндометриоза (позитивная экспрессия Ki-67) была высокая выявляемость CD34, свидетельствующая о повышенном ангиогенезе.

Количественная оценка плотности гемокапилляров при ИГХ-исследовании CD34 показала, что в целом в очагах эндометриоза плотность сосудов в сравнении с эутопическими тканями была в 2,1 раза выше, и эта разница статистически значима ($p < 0,05$). Плотность сосудов была выше в материале, полученном из обширных очагов эндометриоза, чем в препаратах из небольших участков поражения. Это свидетельствует о том, что прогресс заболевания возможен только при наличии адекватного кровоснабжения с формированием зоны активного эктопического роста эндометриальных клеток.

В регуляции ангиогенеза участвует ряд биологических веществ. Главным общепризнанным индуктором ангиогенеза является VEGF, который индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток и важен для заживления ран, роста опухоли и метастазирования. Высокая экспрессия VEGF в эктопическом эндометрии, по-видимому, является одним из условий успешной имплантации и прогрессирования эндометриоза [4].

Следует отметить, что нами была обнаружена высокая экспрессия VEGF не только в зоне эктопии эндометрия, но и на периферии очага с эутопическими тканями, где этот показатель оказался повышенным почти в 4 раза (рис. 2). Это свидетельствует о более высоком потенциале к росту эктопического эндометрия именно на периферии очага, что объясняет феномен инвазии эндометриоидных очагов вглубь тканей, в котором, по-видимому, участвуют не только клетки-импланты, но и клетки-реципиенты.

Известно, что экспрессия VEGF повышается во время гипоксии; наблюдается также накопление VEGF клетками, вовлеченными в воспаление [4]. Очевидно, что деструкция и «микроменструация» клеток-имплантов эндометрия на эктопированных участках с развитием воспаления в окружающих тканях постоянно поддерживает активный ангиогенез вблизи границ эктопии.

Таким образом, как показали проведенные нами исследования, для иммунофенотипа ретроцервикального эндометриоза характерна высокая экспрессия эстрогенных рецепторов, ингибитора апоптоза протоонкогена Bcl-2, ростового фактора VEGF и повышенный ангиогенез не только в очагах эктопического эндометрия, но и в пограничных зонах эутопических тканей, которые, по-видимому, играют важную роль в патогенезе эндометриоидной болезни.

Супрессивное гормональное лечение, проведенное в течение 6 мес у пациенток 1-й и 2-й групп внесло существенную коррекцию в большинство изученных нами ИГХ-маркеров пролиферации. Так, у больных 1-й группы, принимавших для лечения эндометриоза КОК, нами отмечено снижение пролиферативной активности в зонах эктопического миометрия на 51,1% (рис. 2), что не намного уступало этому показателю во 2-й группе пациенток с депривацией яичникового стероидогенеза, вызванной агонистом ГнРГ, где редукция экспрессии Ki-67 составила в среднем 60% по отношению к контрольной группе. Однако, как следует из рисунка 2, полного угнетения митотической функции клеток в эндометриоидных очагах ни в одном случае не зарегистрировано. Вместе с тем в половине случаев экспрессия Ki-67 как в 1-й, так и во 2-й группах больных приблизилась к этому показателю в эутопических тканях этих же пациенток. Таким образом, можно сделать вывод, что антиэстрогенное медикаментозное лечение воздействует только

на гормональнозависимый сигнальный путь регуляции пролиферации, который, как известно, является не единственным.

После гормонального лечения с использованием КОК у пациенток 1-й группы экспрессия гена Bcl-2 снизилась на 36,1% по отношению к контрольной группе и практически достигла уровня апоптоза в эутопических тканях (рис. 2), что свидетельствует о гормональной зависимости этого процесса в репродуктивных органах. Очевидно, что один из позитивных моментов приема контрацептивов – это усиление программированной клеточной смерти и уменьшение роста эктопического эндометрия. Аналогичная тенденция отмечена и при использовании в лечении эндометриоза агониста ГнРГ во 2-й группе пациенток (рис. 2).

Считается, что синтез ER регулируется соответствующим гормоном [4], поэтому на фоне применения агониста ГнРГ и достигнутой выраженной гипоэстрогении, что сопровождалось в клинической картине больных 2-й группы аменореей, можно было ожидать уменьшения экспрессии ER в эндометриоидных очагах. Вопреки ожиданиям, уменьшения экспрессии ER в исследованных морфологических образцах тканей мы не наблюдали, и этот показатель, как и в контрольной группе больных эндометриозом, у которых не проводилось гормональное лечение, почти в 4 раза превышал уровень экспресии ER в эутопических тканях. Таким образом, центральное торможение стероидогенеза в яичниках не отразилось на экспрессии ER, что можно объяснить только наличием локальных условий для стимуляции рецепторного аппарата непосредственно в тканях эндометриоидных гетеротопий.

Раньше было доказано [11], что значительные изменения фермента ароматазы – представителя надсемейства цитохромов P_{450} 19-го семейства (CYP 19) – в стромальных клетках при эндометриозе вызывают в этой ткани конверсию андростендиола в эстрон, являющийся слабым эстрогеном, но который может быть преобразован в 17β-эстрадиол в процессе катализации с участием фермента 17β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1. Высокая вероятность локального стероидогенеза в какой-то степени объясняет обнаруженную нами сохранность высокой экспрессии рецепторов половых гормонов с потенцией к эстрогенной стимуляции в эндометриоидных очагах сразу после окончания лечения агонистами ГнРГ. Однако достаточно ли того количества конверсированного эстрогена для гиперэкспрессии ядерного рецепторного аппарата, требует проверки. Вместе с тем проведенные исследования полностью подтверждают тезис, что эффект лечения эндометриоза при использовании агонистов ГнРГ наблюдается только в процессе лечения, а после его окончания быстро нивелируется, и не менее чем у 78% больных, получавших медикаментозную терапию, после ее отмены отмечается персистенция заболевания [2, 3]. Некоторые авторы считают, что чувствительность рецепторов стероидных гормонов в эктопических очагах снижена или изменена, что может проявляться резистентностью эндометриоза к действию гормональных препаратов. По нашему же мнению, вытекающему из проведенного исследования, недостаточная эффективность супрессивной гормональной терапии, в частности аналогами ГнРГ, объяснима как раз высокой сохранностью рецепторного аппарата, обусловленной локальным стероидогенезом и быстрым возобновлением процесса гиперпролиферации эндометриальных имплантов после окончания лечения и восстановления стероидогенеза в яичниках.

В противоположность описанному выше явлению, в 1-й группе пациенток, получавших КОК, отмечалось снижение в 2 раза экспрессии эстрогенных рецепторов в сравнении с контрольной группой, т.е. наблюдалось очевидное снижение активности рецепторного аппарата. Механизм этого явления прогнозируемый. Как известно, гестагены как в чистом виде, так и в составе КОК вызывают деградацию ER, и в этом заключается их главный супрессивный эффект при гиперпролиферативных процессах в репродуктивных органах. Кроме того, прогестерон стимулирует инактивацию 17β-эстрадиола с преобразованием его в малоактивный эстрон под каталитическим действием 17β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2. В пользу супрессивного эффекта гестагенов

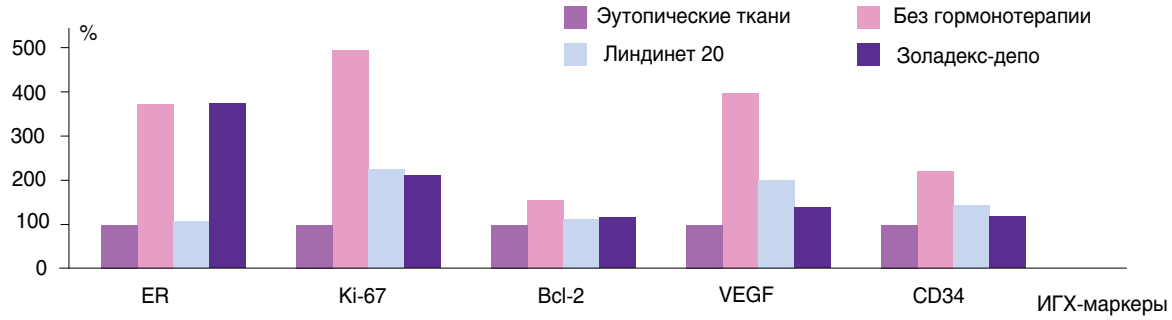


Рис. 2. Динамика ИГХ-маркеров пролиферации и ангиогенеза в эндометриоидных гетеротопиях после 6 мес гормонотерапии КОК (Линдинет 20) и гозерелином (Золадекс-депо) (в процентах по отношению к аналогичным показателям эутопических тканей, принятым за 100%)

свитедельствует тот факт, что эндометриоз в значительной степени снижает свою активность во время беременности и вновь обостряется в послеродовом периоде и после аборта [3].

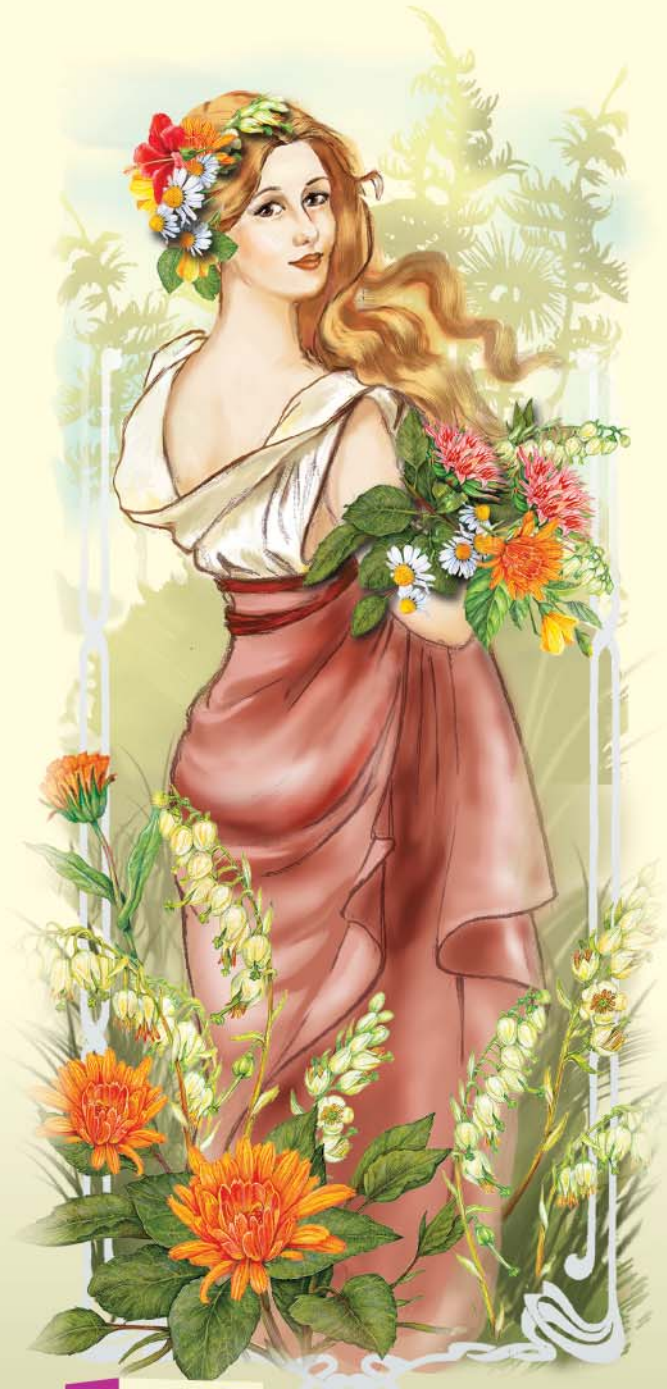
После 6 мес терапии КОК у пациенток 1-й группы нами обнаружено снижение экспрессии маркеров ангиогенеза CD34 на 28,6% и VEGF – на 48,7% по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Для сравнения: во 2-й группе больных на фоне медикаментозной менопаузы, вызванной гозерелином, уменьшение плотности сосудов микроциркуляторного русла по результатам оценки CD34 и продукции VEGF в зоне эндометриальной эктопии было более выражено (снижение экспресии указанных маркеров на 42,9 и 62,5% соответственно). Пока не ясно, является ли обструкция микроциркуляции следствием опосредованного влияния гормональной терапии на ростовой фактор VEGF или результатом снижения общей митотической активности и регресса массы эктопического эндометрия. Вместе с тем результат во всех случаях был однозначный – локальная редукция кровоснабжения сопровождалась уменьшением количества Ki-67-позитивных клеток и клиническим уменьшением очага поражения. В этой связи очевидно, что процесс деваскуляризации прямо пропорционален экспозиции гормональной терапии, и в этом отношении КОК имеют перед аналогами ГнРГ преимущество, которое заключается в возможности проведения более длительного курса терапии (до 12 и более месяцев).

Таким образом, по данным проведенного ИГХ-исследования маркеров пролиферации, супрессивный эффект микродозированного КОК Линдинет 20 (20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена) при использовании в непрерывном режиме в соответствии с клиническим протоколом «Генитальный эндометриоз» [6] не уступает по ряду позиций агонисту ГнРГ гозерелину (Золадекс-депо), а следовательно, указанный КОК может успешно применяться в терапии эндометриоидной болезни как самостоятельно, так и в сочетании с оперативным лечением.

Важно также отметить, что исследование маркеров пролиферации, ангиогенеза, апоптоза и рецепторов стероидных гормонов не только играет важную роль в понимании процессов имплантации и прогрессирования эндометриоидных гетеротопий на уровне ауто-, интра- и паракринной регуляции, но и дает возможность получить молекулярные доказательства эффективности разных методов гормональной супрессивной терапии эндометриоза.

Литература

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз. Этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / Методическое пособие для врачей. – М., 2001. – 35 с.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М.: «Медицина», 2006. – 416 с.
3. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоидная болезнь. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 452 с.
4. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Димитрейд График Групп, 2005. – 348 с.
5. Линде В.А., Татарова Н.А. Эндометриозы. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.
6. Наказ МОЗ України від 15.12.2003 р. № 582 про затвердження клінічного протоколу «Генітальний ендометріоз».
7. Потапов В.А., Медведев М.В., Ивах В.И. Комментарии к клинической оценке непрерывного режима использования микродозированного комбинированного орального контрацептива Линдинет-20 в целях профилактики послеоперационных рецидивов эндометриомы яичников у женщин репродуктивного возраста // Здоровье женщины. – 2008.– Т. 33, № 1.– С. 136-139.
8. Эндометриоз / Доказательная медицина: ежегодный международный справочник, 2003. – Выпуск 2. – Часть 2. – С.1477-1488.
9. Circel U. Медикаментозная терапия симптоматического эндометриоза // Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. – М.: МедПресс, 1977. – С. 98-112.
10. Dizerega C.S., Barber D.I., Hodgen G.D. Endometriosis: Role of ovarian steroids in initiation, maintenance and suppression // Fertil. Steril. – 1980. – V.33. –P. 649-653.
11. Zeitoun K., Takayama K., Sasano H. et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolise 17beta-estradiol // J. of Clin. Endocrin. a. Metabol. – 1998. – V. 83(12). – P. 4474-80.
12. PracticeCommittee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis // Fertil. Steril. – 2008. – № 90. – P. 441-461.
13. Sinaii N., Cleary S.D., Younes N. et al. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience // Fertil. Steril. – 2007. – № 87. – P. 1277-1286.



ФЕМОФИТ intimotherapy organic herbs

ЖЕНСКИЕ ТРАВЫ

«Женскими» травами принято называть растения, оказывающие активное воздействие на репродуктивную систему женщины. Они способны модифицировать механизмы, регулирующие половой цикл и репродуктивный процесс: предупреждают гормональные нарушения, активизируют защитные силы организма, корректируют нарушения функций всей мочеполовой системы, препятствуют старению организма.

ПЕНКА и ГЕЛЬ ДЛЯ ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ

В состав лактофлоры влагалища входит 11 штаммов лактобацилл. Это грамположительные палочки, аэробы. Среди них доминирующим штаммом есть палочка Додерлейна составляющая примерно 50% общего состава лактофлоры. Роль их многогранна, эти мощные антагонисты всей потенциально опасной флоры обусловливают кислую среду влагалища, пагубно действуют на патогенную флору за счет ферментативной активности (в N pH 3,8-4,5); если баланс нарушается, это может привести к воспалению, покраснению, вызвать зуд и дискомфорт наружных половых органов.

Формула пенки и геля специально разработана с учетом физиологичного pH влагалища. Моющая основа не содержит щелочи и создана на основе компонентов, полученных из пшеницы, а молочная кислота является индуктором местного иммунитета влагалища.

Этот комплекс в сочетании с «женскими» травами – залог поддержки баланса микрофлоры, комфорта и гармонии.

АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ:

Молочная кислота обеспечивает естественную защиту и помогает поддерживать сбалансированный кислотно-щелочной баланс интимной зоны.

Эфирное масло ромашки аптечной и экстракты женских трав, Красной Щетки и Матки Боровой обеспечивают комфорт, поддерживают защитные функции организма, предотвращают развитие дисбактериоза.

Пантенол, аллантоин и оливковое масло способствуют заживлению микротрещинок, успокаивают кожу, обеспечивают ей необходимый уровень увлажнения.

НЕ СОДЕРЖИТ лаурилсульфат натрия (sls), парабены, мыло (щелочь).

СОДЕРЖИТ МОЛОЧНУЮ КИСЛОТУ, ЛАКТАТ НАТРИЯ, «ЖЕНСКИЕ» ТРАВЫ (эфирное масло ромашки лекарственной, экстракт красной щетки, экстракт матки боровой), масло оливковое, пантенол, аллантоин

ИМЕЕТ СБАЛАНСИРОВАННЫЙ pH 3,8 – 4,5.

ФИТОЧАИ и КАПЛИ

В данных композициях трав сделана ставка на синергическое действие лекарственного сбора и получения максимальной пользы для женского организма.

Во многих случаях растения обладают подобным действием, но обязательно имеют также индивидуальные особенности. Правильно подобранный состав фиточаев усиливает действие и расширяет спектр воздействия благодаря взаимодополняющему действию трав.

Ведь каждое растение этих сборов уникально – ценный дар народной медицины. В фитотерапии каждая из них имеет широкий спектр действия при определенных нарушениях функций репродуктивной системы.

Так, например, Матку Боровую широко применяют в медицине для лечения гинекологических заболеваний воспалительного характера, фибромы матки, миомы, бесплодия, токсикозов, нарушений менструального цикла, спаечных процессов, непроходимости и воспаления труб, а также как мочегонное дезинфицирующее средство. Она эффективна при воспалениях предстательной железы, почек, мочевого пузыря.

А вот Красная Щетка неоценима при нерегулярных и болезненных месячных, климактерических явлениях, мастопатии, кисте яичников, эндометриозе и т.д.. Обладает отличными иммунными и адаптогенными свойствами для восстановления организма. Эта чудодейственная трава лечит не очевидные последствия, а причину заболевания. Уникальность ее заключается в биологическом омоложении больного органа.

Фиточаи расфасованы в фильтр-пакеты: заварить траву в такой упаковке легко даже на работе. Капли обеспечивают практичность применения, быстроту действия и точность дозирования.

ФБТ ФітоБіоТехнології

ФИТОЧАЙ № 1. Матка Боровая, Ромашка аптечная, Материнка обычная, Календула, Гибискус, Стевия.

ФИТОЧАЙ № 2. Матка Боровая, Красная Щетка.

КАПЛИ. Матка Боровая, Красная Щетка.

Дистрибьютор компания «Голден-Фарм», тел.: (044) 501 0498

Более детальная информация на сайте: www.goldenfarm.com.ua

Не является лекарственным средством.

Заключение ГСЭЭ МЗ Украины № 05.03.02-04/116668 от 02.12.2011 г.; № 05.03.02-04/100217 от 16.12.2010 г.; № 05.03.02-04/100216 от 16.12.2010 г.

Р

Применение Лактинета у женщин с метаболическим синдромом в старшей возрастной репродуктивной группе

И.Н. Сапожак, к.мед.н., Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького

Наиболее приемлемый, надежный и обратимый метод планирования семьи в мире – метод гормональной контрацепции. На данный момент он представлен широким ассортиментом препаратов. Наиболее популярными являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [1, 2]. Сегодня врач, используя индивидуальный подход, может подобрать гормональный контрацептив для каждой женщины, учитывая ее желание, конституциональные особенности, наличие тех или иных заболеваний [2].

Особого внимания требуют пациентки с избыточной массой тела, поскольку у них наблюдаются определенные нарушения обменных процессов организма. Поэтому таких женщин необходимо более тщательно обследовать. Кроме общепринятых методов – сбора анамнестических данных, осмотра, цитологического исследования, анализа выделений, кольпоскопии и УЗИ органов малого таза – пациенткам данной категории необходимо проведение биохимического анализа крови и коагулограммы, определение степени выраженности и вида ожирения.

Степень выраженности ожирения устанавливается путем вычисления индекса массы тела (ИМТ), который представляет собой отношение массы тела, выраженной в килограммах, к росту в метрах, возведенных в квадрат (кг/м^2). Идеальное значение ИМТ составляет < 25 (18,5-24,5). Избыточной масса тела считается при ИМТ 25-29,9. Ожирение I степени диагностируют при ИМТ > 30, II степени (умеренное) – при ИМТ около 35, III степени (выраженное) – при ИМТ 35-40 [1, 2, 4, 5].

Тип ожирения определяется соотношением окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ). Величина этого индекса < 0,85 свидетельствует о женском (гиноидном, нижнем, глютеофеморальном) типе ожирения. При соотношении ОТ/ОБ > 0,85 характер распределения жировой ткани относится к мужскому (висцеральному, верхнему, андроидному, кушингоидному) типу [1, 4, 5].

Использование конституционального подхода при выборе и назначении определенного орального контрацептива позволяет индивидуально подобрать препарат каждой пациентке. Женщинам с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9), телосложение которых сформировано в большей степени под влиянием андрогенов (соотношение ОТ/ОБ > 0,85, гирсутизм, жирность кожи, угревые высыпания, негроидный акантоз), показаны оральные контрацептивы с антиандрогенным эффектом (дезогестрел, ципротерона ацетат, диеногест, хлормадинона ацетат) [1, 2, 4]. КОК, содержащие дезогестрел, подавляют выработку лютеинизирующего гормона, что снижает синтез андрогенов в яичниках. Этинилэстрадиол стимулирует продукцию секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ), что приводит к уменьшению свободной фракции андрогенов. Высокая селективность дезогестрела обусловливает отсутствие стимуляции андрогенных рецепторов. Кроме того, данный гестаген обладает следующими преимуществами:

- высокое сродство к прогестероновым рецепторам;
- минимальная доза для блокады овуляции и трансформации эндометрия;
- длительный период полувыведения (30 ч).

Дезогестрел входит в состав таких КОК, как Новинет, Регулон. Новинет показан пациенткам в возрасте до 20 и после 35 лет, а Регулон – от 20 до 35 лет [5].

Женщинам с избыточной массой тела, у которых конституциональный тип сформирован под влиянием эстрогенов (соотношение ОТ/ОБ < 0,85, чрезмерное развитие подкожно-жировой клетчатки на бедрах и ягодицах, повышенная секреция цервикальной слизи), рекомендованы КОК с минимальным количеством этинилэстрадиола и прогестагена. Так, например, наиболее низкую дозу прогестина содержит КОК Линдинет (20/30 мкг этинилэстрадиола + 75 мкг гестодена). Такой минимальный гормональный состав и метаболическая нейтральность в отношении углеводного и липидного обмена позволяет назначать

данный КОК женщинам с избыточным весом: Линдинет 20 – пациенткам в возрасте до 20 и после 35 лет, Линдинет 30 – от 20 до 35 лет (если КОК не противопоказаны) [5].

Пациенткам с избыточной массой тела, обусловленной задержкой жидкости в организме, и с выраженным предменструальным синдромом (ПМС) показаны контрацептивы, содержащие дроспиренон (Мидиана, Дарилия). Дроспиренон обладает выраженным антиминералокортикоидным действием и способен влиять на основной патогенетический механизм развития ПМС – альдостероновый. Усилить лечебный эффект дроспиренона можно за счет повышения суммарной дозы гестагена на цикл приема, используя режим 24 + 4 (Дарилия). Дарилия показана при ПМС и с целью контрацепции пациенткам в возрасте от 20 до 35 лет (поскольку в этот период, как правило, менструальный цикл уже установился). В свою очередь Мидиану можно назначать при ПМС и с целью контрацепции девушкам до 20 и женщинам после 35 лет (так как в этот период жизни отмечается повышенная чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к внешним факторам) (Сергиенко М.Ю., Яковлева Е.Б., Мельник Ю.Н., 2011, 2012).

Рекомендуя те или иные контрацептивы, мы должны помнить и учитывать механизмы влияния гестагенов на обменные процессы в организме, что позволит минимизировать вероятность возникновения осложнений у пациенток данной категории.

Этинилэстрадиол стимулирует синтез белков в печени, что имеет как положительные, так и отрицательные последствия. К положительным результатам данного процесса относится усиление синтеза апобелков липопротеинов, в результате чего улучшается липидный профиль крови. Кроме того, этинилэстрадиол способствует повышению уровня транспортных протеинов, в т.ч. СССГ [1, 2, 4, 5]. При назначении высоких доз эстрогенов значительная активация процессов белкового синтеза может привести к повышению свертывающей активности крови и возрастанию риска тромбозов. Этинилэстрадиол также стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему за счет увеличения синтеза ангиотензиногена, что вызывает задержку жидкости, повышение артериального давления и другие эффекты, связанные с избытком альдостерона. Этинилэстрадиол повышает содержание триглицеридов (ТГ) в крови, увеличивает секрецию желчи и нарушает кинетику желчевыводящих путей, что в свою очередь приводит к возрастанию риска возникновения холестаза. Этот гормон также способствует увеличению секреции инсулина клетками поджелудочной железы, что, возможно, обусловливает формирование инсулинорезистентности и нарушение толерантности к глюкозе [1, 4]. Необходимо помнить, что у женщин с ожирением повышен уровень эстрогенов за счет их синтеза в жировой ткани и изменена ответная реакция организма на действие эстрогенов, которые дополнительно поступают в организм различными путями.

Поэтому при наличии ожирения, а также других состояний, характеризующихся нарушением метаболических процессов (сахарный диабет с сосудистыми нарушениями, сердечно-сосудистые заболевания, мигрень, варикозное расширение вен и тромбоэмболии в анамнезе), КОК противопоказаны (поскольку содержат эстрогены) или могут быть назначены под строгим контролем врача после соответствующих обследований [1-4]. Это связано с возможным усилением выраженности метаболического синдрома и процессов гиперкоагуляции, обусловленных действием эстрадиола. Особое внимание следует уделить женщинам с ожирением (ИМТ > 30), так как они находятся в группе высокого риска или уже имеют вышеперечисленные осложнения. В связи с этим нами в Научно-исследовательском институте медицинских проблем семьи Донецкого НМУ им. Максима Горького проведено научное исследование с участием пациенток, страдающих ожирением, которые принимали чисто прогестиновый оральный контрацептив, содержащий дезогестрел, – Лактинет. Целью настоящего исследования являлось изучение влияния дезогестрела в дозе 0,075 мг на метаболизм у женщин с ожирением.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на клинической базе Научно-исследовательского института медицинских проблем семьи. Возраст участниц составил от 39 до 45 лет. В основную группу вошли 34 женщины с ожирением, принимавшие Лактинет с целью контрацепции. Группу сравнения составили 30 пациенток с ожирением, которые не применяли дезогестрел. В группу контроля были включены 30 женщин с нормальной массой тела, которые для предупреждения нежелательной беременности использовали презервативы. Учитывая, что на фоне приема Лактинета у 5 пациенток в течение 3 мес наблюдались постоянные кровомазанья, от применения препарата они отказались. Поэтому основную группу составили 29 участниц. Женщинам обеих групп было рекомендовано рациональное питание. Пациентки не дали согласия на использование метформина.

Клиническое обследование включало изучение анамнеза, характеристику становления менструального цикла. При проведении объективного обследования оценивали ИМТ. Если было диагностировано ожирение, определяли его тип по соотношению ОТ/ОБ. Также изучали состояние углеводного обмена (содержание глюкозы в крови натощак, концентрацию инсулина в сыворотке крови) и рассчитывали индекс инсулинорезистентности (homeostasis model assessment, HOMA-IR). Состояние липидного обмена

крови оценивали до и после 6 мес применения Лактинета по следующим основным показателям: уровень общего холестерина (ОХ), ТГ, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак, спустя 12 ч после приема пищи. Концентрацию общего ХС и ТГ в сыворотке крови определяли на автоанализаторе Airon-200 ферментными методами с помощью комбинированных диагностических наборов фирмы Biokon (Германия). Также был проведен расчет соотношения ТГ/ЛПВП. Нормальным его значением считали 0,15-1,71 ммоль/л. Для оценки гемостазиологических показателей использовали термостат ТПС ТУ 64-1-1317-80. Протромбиновое время определяли по Quick, время рекальцификации – по Брегу, толерантность плазмы к гепарину – по Сигу, этаноловый тест – по Godal et al. в модификации Лычева, фибринолитическую активность крови – методом лизиса эуглобулинов плазмы по Ковальскому, фибриноген – весовым методом.

Результаты обследования обрабатывали статистически с вычислением уровня значимости отличий средних величин (р) на основании t-критерия Стьюдента для уровня достоверности 95% с использованием электронных таблиц программы Excel 97.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что ИМТ в основной группе составил 32,9 ± 0,3, в группе сравнения – 32,6 ± 0,3 ($p \geq 0,05$), в контрольной – 24,5 ± 0,3 ($p \leq 0,05$). В основной группе и группе сравнения ожирение I степени наблюдалось у 13,8 и 13,3% пациенток, II степени – у 34,5 и 36,6%, III степени – у 51,2 и 50,1% соответственно. Абдоминальное ожирение отмечалось у 51,7% участниц основной группы и у 53,3% – группы сравнения. Так, в среднем соотношение ОТ/ОБ в основной группе составило 0,93 ± 0,05, в группе сравнения – 0,95 ± 0,05, в контрольной группе – 0,72 ± 0,05 ($p \leq 0,05$). Индекс HOMA-IR в указанных групах был равен 3,0 ± 0,2; 3,1 ± 0,3 и 2,2 ± 0,3 соответственно ($p \leq 0,05$). Нами обнаружено нарушение липидного спектра крови у 44,8% женщин основной группы и у 43,3% – группы сравнения. Анализ структуры дислипидемии выявил преобладание изолированной гиперхолестеринемии в обеих группах независимо от наличия или отсутствия ожирения. Показатель ОХ > 6,0 ммоль/л наблюдался у 34,5% пациенток основной группы и у 33,3% – группы сравнения ($p \geq 0,05$). Сниженный уровень ЛПВП (< 1,3 ммоль/л) отмечен у 24,1 и 26,7% женщин соответственно ($p \geq 0,05$). Соотношение ТГ/ЛПВП составило в основной группе 1,43 ± 0,15, в группе сравнения – 1,43 ± 0,10, что достоверно выше по сравнению с контролем – 0,84 ± 0,02 ($p \leq 0,05$). Коэффициент атерогенности в трех анализируемых группах был равен 3,62 ± 0,20; 3,51 ± 0,10 и 2,42 ± 0,10 ($p \leq 0,05$) соответственно.

При исследовании свертывающей системы крови выявлено повышение некоторых показателей у пациенток с ожирением по сравнению с практически здоровыми женщинами. Так, протромбиновый индекс (ПТИ) в среднем составил 105,1 ± 2,0% в основной группе, 104,3 ± 3,0% в группе сравнения, что было достоверно выше по сравнению с показателями в контрольной группе – 89,1 ± 3,0% ($p \leq 0,05$). Повышение ПТИ наблюдалось у 55,2% женщин основной группы и у 53,3% – группы сравнения при нормальных его значениях в контрольной группе. Показатель толерантности плазмы к гепарину у пациенток трех групп был равен 639 ± 6; 642 ± 5 и 552 ± 2 с ($p \leq 0,05$) соответственно. Концентрация фибриногена в основной группе составила 4,5 ± 0,7 г/л, в группе сравнения – 4,4 ± 0,6 г/л, что было достоверно выше по сравнению с контролем – 2,8 ± 0,5 г/л ($p \leq 0,05$). Повышенный уровень фибриногена отмечался у 41,4% больных в основной группе и у 40,0% – в группе сравнения, чего не наблюдалось в контрольной группе. Уровень D-димера в основной группе и группе сравнения составил 205,4 ± 19,9 и 200,9 ± 16,7 мкг/л соответственно, что было достоверно выше, чем у участниц группы контроля – 154,8 ± 14,5 мкг/л ($p \leq 0,05$).

Через 6 мес применения Лактинета при повторном обследовании мы не наблюдали достоверного повышения ИМТ в группе женщин, принимавших данный препарат. ИМТ составил 34,2 ± 3 в основной группе и 32,6 ± 0,3 в группе сравнения ($p \geq 0,05$). Также не было отмечено статистически значимого изменения индекса HOMA-IR в основной группе, группе сравнения и контрольной: 3,1 ± 0,2; 3,1 ± 0,3 и 2,2 ± 0,3 ($p \leq 0,05$) соответственно. Гиперхолестеринемия выявлена у 17,2% участниц основной группы и у 16,6% пациенток группы сравнения ($p \geq 0,05$). Кроме того, в этих группах было обнаружено достоверное повышение уровня ЛПВП – у 10,3 и 13,3% женщин соответственно, что связано с нормализацией пищевого поведения.

Через 6 мес применения Лактинета в основной группе не отмечено достоверных изменений со стороны свертывающей системы крови. Так, ПТИ в основной группе составил 100,5 ± 3,2%, в группе сравнения – 99,7 ± 3,2% ($p \geq 0,05$). Толерантность плазмы к гепарину в указанных группах была равна 567 ± 2 и 558 ± 3 с соответственно ($p \geq 0,05$). Уровень фибриногена в основной группе составил 3,5 ± 0,5 г/л, в группе сравнения – 3,4 ± 0,5 г/л, что было достоверно выше, нежели в контрольной группе – 2,8 ± 0,5 г/л ($p \leq 0,05$). Показатели D-димера снизились до 178,2 ± 13,8 мкг/л в основной группе и 173,4 ± 15,3 мкг/л в группе сравнения, однако при этом были достоверно выше, чем в группе контроля – 154,8 ± 14,5 мкг/л ($p \leq 0,05$).

Выводы

Таким образом, анализ метаболических процессов у женщин с ожирением в старшей возрастной репродуктивной группе показал наличие нарушений со стороны углеводного и липидного обмена, а также повышение коагуляционных свойств крови. При проведении исследования мы сравнивали изменения углеводного и липидного обмена до и после применения Лактинета. В результате не было выявлено ухудшения метаболических процессов на фоне приема данного контрацептива. Улучшение некоторых показателей липидного обмена, вероятнее всего, связано с изменением пищевого поведения пациенток. Поэтому женщинам, у которых имеются противопоказания к применению эстрогенсодержащих контрацептивов, рекомендован Лактинет, обладающий метаболической нейтральностью, в комплексе с соблюдением принципов рационального и сбалансированного питания.

Литература

1. Алмазов В.А., Благословская Я.В., Шляхто Е.В. Синдром инсулинорезистентности (история вопроса, патогенез, подходы к лечению) // Сб. научных трудов. – 2000. – С. 353-363.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии // Под ред. Е.М. Вихляевой. – М., 2004. – 768 с.
3. Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность // Трудный пациент. – 2006. – № 7.
4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: Мед. информ. агентство. – 2005. – 592 с.
5. Терентюк В.Г. Выбор метода контрацепции у женщин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 1 (52). – С. 2-6.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи
Українська асоціація остеопорозу
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
Управління охорони здоров'я Чернігівської обласної держадміністрації

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю **«Менопауза, андропауза та захворювання кістково-м'язової системи»**, яка буде проходити **1-2 листопада 2012 р.** за адресою: вул. Шевченка, 105-а (2-й поверх), конференц-зал навчально-методичного центру профспілок, м. Чернігів.

Конференцію включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2012 р., затверджених МОЗ та НАМН України.

Основні питання конференції

- Захворювання кістково-м'язової системи у людей старших вікових груп.
- Вплив менопаузи та андропаузи на перебіг захворювань кістково-м'язової системи.
- Діагностика захворювань кістково-м'язової системи в період менопаузи та андропаузи.
- Особливості профілактики та лікування захворювань кістково-м'язової системи в період менопаузи та андропаузи.
- Роль статевого дозрівання у формуванні піку кісткової маси.
- Остеопороз, остеоартроз, менопауза та андропауза.
- Особливості вертебрального больового синдрому в період менопаузи та андропаузи.

Контактні дані:

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

Оргкомітет

Психосоматические заболевания: от фармакотерапии к музыке

А.Б. Бизунков, к.мед.н., кафедра отоларингологии
Витебского государственного медицинского университета, Беларусь

Отец-основатель современной официальной медицины Гиппократ оставил три основных способа лечения болезней: слово, растение и нож – три равноэффективных метода воздействия на организм больного при наличии соответствующих показаний. Однако в последние десятилетия отчетливо наблюдается все более усиливающийся крен в сторону «растения», под которым надо подразумевать всю химическую лекарственную терапию. Подобно тому как одна ветвь на дереве, начав интенсивно развиваться, приводит к измельчанию ветвей, рядом произрастающих, так и фармакотерапия своей неимоверной мощью тормозит развитие других способов и направлений врачевания.

Все чаще наблюдается опасное стремление как можно раньше «подсадить» пациента на длительную, а то и пожизненную лекарственную подпитку, назначая фармпрепараты на ранних стадиях заболеваний. Одним из печальных исходов подобной концепции является превращение пациента в homo pharmacologicus – человека фармакологического, как справедливо заметил в свое время профессор Ф.З. Меерсон, т.е. человека, для которого фармподдержка становится такой же неотъемлемой частью жизни, как вода или воздух. Мы часто слышим о необходимости как можно раньше распознать болезнь, экраны телевизора пестрят призывами чаще измерять артериальное давление, чтобы раньше выявить его повышение. А что дальше, после того как выявили? Та же «лекарственная игла»?

Позволю себе привести личное наблюдение. На работу я хожу пешком, что настоятельно рекомендую делать и всем читателям журнала. В середине лихих 90-х на моем пути следования было всего две аптеки. Сегодня их уже двенадцать. Полагаю, что это еще не предел. Стали ли жители города от этого здоровее? Не уверен. Стали ли богаче производители лекарств? Однозначно, да.

Впору задаться вопросом: а чем, собственно, обусловлена такая востребованность и распространенность лекарственной терапии среди всех существующих медицинских вмешательств? Можно было бы предположить, что она определяется высокой эффективностью лечения, однако на самом деле это далеко не так. В серьезных медицинских журналах, таких, например, как Consilium provisorum, можно прочесть, что в целом эффективность лекарственной терапии составляет примерно 50%. Безусловно, этот показатель широко варьирует среди различных возрастных групп пациентов и конкретных видов болезней. Бывает, что эффективность лечения достигает и 100%, а иногда (об этом, правда, говорить не любят) показатель колеблется около нуля. Разработчики лекарств удовлетворены результатами своей работы, если препарат действует предсказуемо на 30-40% больных, значит, его действие на остальных предсказать никто не берется. Более того, ни одно, даже самое жесткое, клиническое испытание не способно учесть такие факторы, как изменение с течением времени картины болезни (патоморфоз заболевания), рост резистентности организма к вводимым извне препаратам, усиление общей аллергизации людей за счет применения новых продуктов питания, вакцин и т.п. Как бы там ни было, выходит, что среднестатистический пациент, потребляя среднестатистическое лекарство, имеет шанс добиться той цели, которую перед собой ставит, где-то 50 на 50.

Сравнительно недавно появилась новая наука – фармакогеномика. Там что ни строчка, то революционное открытие. Оказывается, что одно и то же лекарство при одной и той же болезни может быть весьма полезным для одного больного, бесполезным – для второго и просто опасным – для третьего. Установлено, что генетический аппарат пациента в значительной мере обусловливает и эффект от применения лекарства, и его побочные действия. Например, эффективность такого известного препарата, как виагра, полностью зависит от имеющейся у данного пациента модификации гена GNB3, который контролирует несколько сигнальных белков. Стало

* Опубликовано в журнале «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», 2011, № 6-7, с. 30-36.

быть, если этот ген, что называется, «не того калибра», то чудо-препарат бесполезен. Скорее всего, лет через сто назначение лекарств без предварительного генетического тестирования пациента будет рассматриваться как безумие. В принципе, таковым оно является и сегодня. Смягчающим обстоятельством служит лишь отсутствие доступного инструментария для анализа индивидуальных генетических особенностей больного. Практическая медицина пока воспринимает рассказы о генах как сказку про серого бычка, но в то же время отсутствие генных технологий в поликлинике не отменяет вредоносного действия лекарств на тех больных, которым они не показаны исходя из генетических особенностей.

Итак, объяснить популярность фармакотерапии ее необычайной полезностью было бы слишком большой натяжкой. Причин, объясняющих необъяснимое, по-видимому, две. Во-первых, важную роль играет устойчивая психологическая потребность пациента что-нибудь принять, чтобы вылечиться. В этой связи вспоминается интересная мысль, высказанная мне как-то одним из видных белорусских женьшеневодов. Он сказал: «Люди считают, что для того чтобы вылечиться, женьшень надо есть, на самом же деле его для этого надо выращивать». И правда, пока собственными руками вырастишь хоть один корешок, как минимум про половину своих болезней навсегда забудешь. А во-вторых, работают деньги производителей лекарств, не скупящихся на достаточно агрессивное продвижение своего товара. Именно поэтому 99% наших врачей пишут авторучками, подаренными им представителями различных фармфирм. Поэтому же «фармакозависимые» профессора уже почти утопили нас в потоке глянцевых статей о пользе лекарственных препаратов именно той фирмы, которая спонсирует их зарубежные командировки.

Вне всякого сомнения, каждая таблетка или ампула – это воплотившийся человеческий гений, плод многовекового технологического развития цивилизации. Ценность лекарственной терапии не нуждается в доказательствах, когда речь идет об остро развивающихся состояниях, нередко несущих в себе угрозу для жизни. В этих ситуациях она незаменима. Однако когда речь идет о медленно развивающихся патологических процессах, к числу которых относятся в первую очередь так называемые психосоматические заболевания, едва ли лекарства будут столь полезными. Очень сомнительно, что они смогут вернуть человеку здоровье. Хотя, между прочим, современная медицина даже и не ставит себе этой цели при лечении таких болезней, понимая, что она принципиально недостижима. Сейчас говорят о повышении качества жизни, только и всего. Имеется в виду, что проведенное лечение оставит пациента таким же больным, только жить ему станет чуточку легче – ровно настолько, чтобы дотянуть до следующего курса терапии.

О том, что надо есть, как лечиться и как не болеть, написаны уже не тома, а целые библиотеки всевозможной литературы. Жаль только, что часто на их страницах забыт сам пациент, для которого, собственно, и городили весь этот огород. Складывается впечатление, что многие авторы научных трудов или популярных статей сами бы никогда не стали лечиться предлагаемыми ими способами, если бы вдруг проблема коснулась их лично.

Стресс и болезни цивилизации

Психосоматические заболевания занимают, несомненно, лидирующие позиции среди причин инвалидности и смертности. К ним относят артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальную астму, иммунодефициты и многие другие болезни. Их подлинная причина официальной науке не известна, о чем она и сама изредка сообщает. Но чаще, маскируя свою познавательную слабость (а несовершенство и ограниченность научного знания в настоящее время доказаны самой же наукой), она сыплет различными противоречащими друг другу теориями, следование которым ведет нас опять туда же – к человеку лекарственному.

Опираясь на здравый смысл, суть психосоматозов понять куда проще, чем рассматривая человека через прицел микроскопов и томографов. Живой организм потому и живой, что обладает способностью отвечать на всевозможные раздражители, которых полно в любое время суток. И надо сказать прямо: стрессогенность нашей жизни растет день ото дня. Это ни хорошо, ни плохо, это факт. Исследователи отметили, что если раньше люди реагировали на внешние стрессы невротическими расстройствами, т.е. сильно нервничали, то сейчас они уже не нервничают, а сразу отвечают болезнями внутренних органов (Rief W. et al., 2001). Подобные ответы, многократно повторяясь, закрепляются как своеобразный тип реагирования и становятся для организма привычными. Как отвечает наше тело на раздражитель, каждый может легко представить себе сам, если вспомнит свое состояние перед каким-нибудь экзаменом: учащается ритм сердца, дыхание, растет давление в кровеносной системе, напрягаются мышцы, усиливается потоотделение, заплетается язык и судорожно мелькают мысли в голове. Это только наиболее заметные эффекты стресса, остальные скрыты от наблюдения, но они тоже есть и проявляются увеличением напряжения во всех клеточных системах. Надо сказать, что реакция эта совершенно нормальная, и бояться ее не надо, как и самих стрессов тоже.

Вот здесь уместна специальная оговорка. О стрессе как источнике всех наших бед сегодня известно едва ли не каждому школьнику. В то же время не будет излишним напомнить, что считать стресс причиной появления болезней так же абсурдно, как старое белье – причиной появления мышей. Стрессорная реакция является неотъемлемым компонентом жизни и столь же целесообразна, как реакция воспаления, развивающаяся в ответ на проникновение микроба в кожу. Существует достаточно практических примеров (военные конфликты, прочие экстремальные ситуации, опыт выживания в ГУЛАГе и Освенциме) того, что

люди, находящиеся в состоянии глубокого стресса, не только не приобретают новые психосоматические болезни, но и излечиваются от уже имевшихся.

Считая стресс причиной болезни, медицина еще раз наступает на те же грабли, как и в случае с микробами. О бактерии *Helicobacter pylori*, например, знает почти все население страны. Врачебное сообщество считает ее причиной язвенной болезни желудка, хотя ее распространенность среди больных нисколько не выше, чем среди здоровых, в т.ч. и среди самих врачей, которые этих больных лечат. И этот феномен никто толком объяснить не может.

Наличие любого из заболеваний, имеющих психосоматическую природу, свидетельствует только об одном: человек не способен жить в той микросреде обитания, в которую он помещен волею судьбы. Безусловно, возможности индивидуальной адаптации в значительной степени определяются генетически, т.е. отцом и матерью. Поэтому есть люди, которые прожили долгую и здоровую жизнь, принципиально и полностью игнорируя указания врачей, а порой и нормы здравого смысла, так никогда и не помыв как следует руки перед едой. Другие же всегда были щепетильны в отношении своего здоровья, а все равно без ежедневной горсти таблеток после сорока лет не обходятся. Большинству же из нас запас здоровья выдали «по-среднему», так что очень полезно прямо сейчас задуматься уже не о том, как приобрести, а как не потерять то, что еще осталось.

Главное отрицательное действие стресса состоит не в нем самом, а в невозможности или, вернее сказать, в неумении человека вернуться в исходное состояние.

Как пишут А.В. Шабалин и соавт. в «Бюллетене СО РАМН» за 2004 г., основной разрушительный эффект эмоционального стресса состоит именно в последовательности нескольких стрессорных воздействий, сменяющих друг друга. Следующие друг за другом раздражения исключают возможность возврата организма в исходное состояние. Именно поэтому для человека опасен быстрый темп жизни, требующий чуть ли не ежечасной смены поведенческих ролей. Его природа принципиально не способна работать в таком формате и реагирует на него ростом психосоматической патологии.

Полезно вспомнить первоначальный смысл греческого слова «патология». После того как медицинская литература изрядно его «заездила», первоначальное содержание почти полностью забылось и стало непонятно даже самим врачам. Основной корень слова восходит к греческому «патос», что означает «страсть». Именно страсть считали причиной большинства человеческих болезней мудрые греки, над наивностью которых снисходительно посмеиваются сегодня претенциозные ученые мужи. И с высоты развития медицинской науки XXI ст. мы скажем: они были совершенно правы. Если отойти от богословской трактовки этой категории, то под страстью следует понимать устойчивую последовательность возбуждений, которая бесконтрольно бродит по организму человека и склонна длительное время воспроизводить себя сама. Именно эта череда блуждающих возбуждений лишает организм возможности расслабиться и хоть на какой-то период вернуться в нормальное состояние.

Интересное открытие подарил людям антрополог Э. Уилсон в своей книге «Социобиология: новый синтез». По мнению автора, анализ движения цивилизации показывает, что природа уступает первенство ведущей силы развития человека новому надбиологическому инструменту – культуре во всем ее положительном и отрицательном многообразии.

Из этого следует совершенно удивительный вывод: если природа теряет ведущую роль в человеческом развитии, значит и лечение, направленное на изменение природы человека, теряет свое значение. И, соответственно, эффективность такого лечения имеет устойчивую тенденцию к снижению, уступая средствам культуры с их массивным влиянием на сознание и подсознание.

Согласно современным представлениям, аппарат, управляющий нашими реакциями, возникающими в ответ на любой стрессорный раздражитель (будь то неустранимый гнев начальства или внутренний психологический конфликт, основанный на ревности или зависти), находится в головном мозге. Вопрос спорный, но наука все-таки местами дошла до сути, и, да простит меня уважаемый читатель, я должен хотя бы частично привести эти находки. Те, кто в этом разбирается, говорят, что во всем виноваты сети паравентрикулярных и медуллярных нейронов гипоталамуса, сеть норадренергических нейронов в стволе мозга, где ключевую роль играют нейроны синего пятна, префронтальная кора, комплекс амигда-гиппокампа и опиоидергические нейроны аркуатного ядра. У исследователей сомнений уже не осталось: ключ к пониманию природы психосоматозов лежит где-то там. Однако не нужно быть специалистом, чтобы понять: найти иголку в стоге сена – пустяковая задачка по сравнению с попыткой отыскать хоть какие-то концы в этих бесконечных сетях. Очевидно, надежду на излечение от любого из тех заболеваний, о которых мы говорим, может дать только такое лекарство, которое способно навести порядок во всей этой системе сразу. Но такого лекарства нет, и когда оно появится – неизвестно.

Одна из глав прекрасной монографии, посвященной болезни века — артериальной гипертензии (Шулутко Б.Н. Артериальная гипертензия. – СПб., 2001), начинается с фразы, оброненной в свое время Цицероном: «Воздействие звезд влияет, если хочешь, на некоторые вещи, но, бесспорно, не на все». Цицерон был бы очень удивлен, если б узнал, что этой фразой он точно описал суть лечения артериальной гипертензии, которое сегодня проводится нашим пациентам.

Как же можно ограничить послестрессовые изменения в организме, чтобы вернуть его в исходное

состояние, вернуть способность стойко переносить новые и новые стрессорные воздействия?

Раз болезни психосоматические, то, казалось бы, должна помочь психотерапия. Но не все так просто. Во-первых, и у врачей, и у пациентов есть устойчивый спрос только на два психотерапевтических средства: «сто граммов» – для мужчин и «разговор по душам» – для женщин. Во-вторых, для психотерапии нужен как минимум толковый психотерапевт, а их у нас единицы (не по диплому, конечно, а по призванию), и их знает в лицо вся страна. В-третьих, пациенту необходимо иметь действенное и осмысленное желание работать над собой. Скажите честно, у кого оно есть? Получается, что нужен такой метод, чтобы от его действия было некуда деться, как в клетке с тигром. И он существует. Одним из путей может стать лечение звуком, или, говоря иначе, **акустическая терапия.**

Физиология и психология звукового воздействия

Убежден, никто не поспорит со мной в отношении того, что звуками, шумами и музыкой, т.е. различными акустическими явлениями, можно «достать» любого, даже с самыми крепкими нервами, человека. Вспомните соседа-строителя, сына-рэпера или воющую по ночам автосигнализацию, и вы поймете, что мало на свете всего такого, что бы так глубоко трогало душу.

Психологические эффекты звука широко известны. Плач грудного ребенка является самым действенным стимулом по переключению внимания. Специфика колыбельных песен в последние годы стала предметом пристального научного анализа, так как механизмы их воздействия на психику представляются весьма интересными с лечебной точки зрения. Ни один из видов искусства не обладает такой силой влияния на молодежь, как музыка. Именно поэтому музыка со специальными психологическими свойствами является неотъемлемым элементом деятельности тоталитарных сект и деструктивных молодежных движений. Современную контркультуру, которая все больнее ударяет нас через средства массовой информации, специалисты называют культурой рока-секса-наркотиков (rock-sex-drug culture). Не вдаваясь в подробности, поскольку это тема для отдельного серьезного разговора, отметим, что музыкальный элемент и здесь опять же на первом месте. S. Martino et al. (2006), проанализировав многолетние исследования, проведенные сотрудниками Лос-Анджелесского университета, пришли к выводу, что музыкальные предпочтения подростков являются самым весомым фактором, определяющим их половое поведение.

Сложными акустико-психологическими взаимодействиями определяется и то, что полк идет в атаку с криком «ура», а матерый каратист орет нечеловеческим голосом, разбивая ребром ладони груду кирпичей. Нет свадебных картин, скульптур или книг, но есть марш Мендельсона. Многие народные песни основаны на такой ритмической и мелодической картине, которая позволяет выполнять длительную и нудную работу тем, кто их поет. Звук и крик обладают вполне определенным обезболивающим эффектом, спросите об этом любую рожавшую женщину. А при изображении рая в большинстве религиозных учений обязательно присутствует ангельское пение как вариант звуковой стимуляции. Интересный эксперимент в свое время провели английские ученые. В ясельной группе во время дневного сна воспроизводили звуки биения сердца женщины. Дети при этом продолжали спать. Но если включались сердечные тоны, записанные у женщины, чем-то взволнованной и обеспокоенной, они быстро просыпались и дружно начинали плакать.

Все эти известные факты я привел только для того, чтобы еще раз подчеркнуть: возможности звукового воздействия на человека гораздо шире по сравнению с используемыми в медицине. В первую очередь потому, что звук, каким бы он ни был, – это волновой процесс. В.С. Улащик справедливо писал (2004): «Каждая биологическая система или орган является сложной ритмической структурой, а характеристики ритмов определяют их состояние как здоровое или больное, их адаптационные возможности и, конечно же, устойчивость к стрессам».

В 70-х годах прошлого столетия в недрах секретных американских спецлабораторий были проведены серьезные исследования (Bird B. et al., 1978) по разработке методик произвольного контроля электрических ритмов человеческого мозга. Полученные результаты позволили окончательно установить зависимость между ритмической организацией электрических процессов в черепной коробке с эмоциональным состоянием и настроением человека. «Пространство и время наполнены материей, подчиненной законам вечного ритма», – писал в свое время знаменитый французский музыкант Жак Далькроз.

Американский химик Джим Гимзевский установил, что каждая живая клетка пульсирует. Например, живые клетки дрожжей издают звук частотой в 1000 Гц. Так возникла новая область биологической науки – соноцитология. Оказалось, что спектральная картина издаваемого клеткой звука меняется в зависимости от ее состояния. В то же время появился инструмент для направленного изменения клеточных функций при помощи внешних звуковых воздействий, способных входить в резонанс с собственными колебаниями клетки и ее отдельных структур. Еще в середине прошлого столетия было установлено, что человек тоже излучает специфические звуковые колебания своими барабанными перепонками. Природа этих загадочных звуков не установлена до сих пор, хотя они относительно легко регистрируются специальной аппаратурой и даже используются в диагностике болезней слухового анализатора. Установлено, что на параметры звука, излучаемого клетками, большое влияние оказывают генные мутации. И это, как предполагают, даст в будущем эффективный инструмент для типирования злокачественных клеток. Уже сегодня записаны «голоса» лейкемических клеток, а также их изменения в ходе терапии лейкоза.

Альфред Томатис, известный французский оториноларинголог, автор методики слуховой терапии,

установил, что высокочастотные звуки возбуждают мозг, а низкочастотные, наоборот, обусловливают потерю энергии, что часто приводит к депрессивным состояниям. Специалисты утверждают, что технологическое развитие цивилизации приводит как раз к преобладанию в окружающей среде опасных для здоровья низкочастотных звуковых эффектов.

Самым изящным вариантом звукового воздействия на человека является, несомненно, музыка, а группу методов лечения человеческих болезней при помощи музыки называют **музыкальной терапией.** Первым, кто серьезно задумался о лечебных возможностях музыки, был древнегреческий мудрец Пифагор. Им, кстати, разработаны основы теории музыкального строя.

Важно, что информация, передаваемая музыкой, обладает уникальным свойством непосредственно взаимодействовать с человеческими эмоциями. Анализ и распознавание «смысла» музыки происходит всегда в виде своеобразного слияния эмоциональных «доязыковых» процессов с материально-логической формой языка. Академик В.И. Вернадский убедил людей в том, что на Земле существует ноосфера – коллективный разум человечества. Карл Юнг доказал, что существует коллективное бессознательное. Точно так же существует и коллективная энергия чувств – энергия эмоций – **эмосфера** (термин В.Г. Ражникова). Она сформирована из эмоциональных переживаний больших масс людей и в связи с этим всегда является более насыщенной, богатой и разнообразной, чем у любого отдельно взятого человека.

В нашей жизни существуют определенные моменты, когда непосредственная связь с коллективным чувством становится возможной. Таковыми могут быть периоды вдохновения, творческого подъема или религиозного озарения. Соединение, взаимодействие с эмосферой облегчает искусство во всем его многообразии, но музыка вследствие чисто физиологической специфики воздействия на организм человека является наиболее простым и эффективным инструментом достижения этой цели. После завершения контакта человек возвращается в зону своих индивидуальных эмоциональных переживаний обогащенным. Ткань индивидуальных эмоциональных реакций становится ярче, разнообразнее, перечень возможных вариантов реагирования на стрессорные раздражители расширяется. Это существенно облегчает возврат в исходное состояние после стрессорного возбуждения и тем самым повышает стрессоустойчивость. Если эмоциональная сфера человека сруктурирована плохо: «я прийшов, тебе нема – підманула, підвела» и больше ничего, то, конечно, с таким эмоциональным багажом гипертоническая болезнь и последующий инсульт гарантированы.

Некоторые исследователи говорят, что сейчас человечество впало в период эмоционального кризиса, который и состоит как раз в том, что эмоциональная сфера людей повсеместно обедняется, упрощается, примитивизируется. С одной стороны, массированно и планомерно разрушает эмоциональную сферу массовая культура, штампующая стандарты жизни путем сведения эмоционального разнообразия до уровня словарного запаса Эллочки-людоедки.

С другой стороны, наиболее существенной причиной является бурно развивающийся технический прогресс, причем не сам по себе, а сопутствующее ему технократическое мышление, девальвирующее такие категории, как жизнь, любовь, красота, творчество. Преобладание интеллектуальных видов деятельности над духовными формирует для человека новую эмоциональную среду. Одним побочным продуктом этого процесса является феномен необъяснимого «коллективного страха», способствующий еще большему сужению эмоциональной сферы, вплоть до полной ее разбалансировки; другим – нарушение тысячелетиями формировавшегося принципа асимметрии человеческого мозга. Известно, что его левое полушарие обеспечивает речь, логическое мышление и двигательную активность, а правое – чувственность и эмоции. Начиная со школы образовательный процесс с садистской методичностью уничтожает правое полушарие, не давая стимулов к его развитию, гипертрофируя при этом левое. Сначала средняя школа избавилась от музыки, изобразительного искусства, а теперь и от литературы. Мозг теряет естественную функциональную асимметрию, а организм – стрессоустойчивость.

Терапевтические возможности музыки

Под музыкальной терапией понимают контролируемое использование средств музыки для достижения желаемых клинических эффектов. Как самостоятельная медицинская специализация музыкальная терапия возникла вскоре после Второй мировой войны в США и стремительно распространилась по всему миру. В то же время известно, что многие представители русской медицинской школы еще в XIX ст. в своих исследованиях обращались к медицинским эффектам музыки. Наиболее активно музыкальные средства применяются в психиатрии, лечении различного рода зависимостей, паллиативной медицине, педиатрии, гериатрии, онкологии, гематологии, общей хирургии. Например, в среднестатистическом онкоцентре в США за год проводится от 2000 до 2500 сеансов музыкальной терапии. Применение музыкальных эффектов в реабилитационных программах позволяет добиться стабилизации психологического статуса у больных в постинфарктный период, в т.ч. после применения кардиохирургических процедур.

Последнее повышение интереса к лечебным возможностям музыки отмечено в 1993 г. в связи с публикацией исследований F. Rauscher et al. в одном из самых влиятельных научных журналов мира Nature. Было установлено, что прослушивание одного из сочинений В.А. Моцарта – сонаты для двух фортепиано K448 – приводит к значительному усилению способности человека отвечать на тесты, характеризующие пространственное воображение. Эффект длится до 15 мин после завершения прослушивания, потом обследуемые возвращаются на обычный для них уровень решения подобных задач.

Обнаруженное явление получило название эффекта Моцарта, а приведенные в статье данные стали предметом острых дискуссий среди специалистов. Следует отметить, что часть исследователей не смогли подтвердить существование подобного эффекта, но нашлись и те, кто доказал его подлинность объективными методами, использующимися в клинической неврологии. Чтобы убедить скептически настроенных оппонентов, F. Rauscher не постеснялась использовать музыку Моцарта при исследовании лабораторных крыс. Одной группе хвостатых любителей классики пришлось слушать K448, второй – попсу, третьей – белый шум, четвертой – повезло пожить в тишине. Результаты удивили и самих исследователей: крысы, наслушавшись Моцарта, достоверно быстрее и с меньшим количеством ошибок выполняли тестовые задания, связанные с ориентацией в пространстве. Клинические исследования, проведенные у добровольцев, показали, что в течение 10 мин после прослушивания сохраняется повышенная активность β-ритма мозга в различных его участках, а также отмечается выраженная синхронизация электрической активности.

Впечатляющие данные были получены при изучении влияния звуковой стимуляции на больных эпилепсией. Так, в одном из исследований у 23 больных из 29 электроэнцефалография показала значительное снижение эпилептической активности в различных участках мозга после прослушивания K448. Отмечено сокращение в три раза длительности судорожного периода у больных, находившихся в эпилептическом статусе. Эффект наблюдался даже у пациентов в коматозном состоянии.

Осознанное эстетическое удовольствие, получаемое от музыки, не является обязательным условием воздействия музыки на организм.

В качестве примера авторы приводят наблюдение за восьмилетней девочкой, страдавшей наиболее тяжелой формой эпилепсии – синдромом Леннокса – Гасто. Девочке давали слушать K448 по 10 мин каждый час утром после пробуждения. Если за первые 4 ч было отмечено 9 судорожных приступов, то за последние 4 ч – только один. За весь следующий день наблюдалось два судорожных приступа.

Специальные исследования с применением наиболее точного из существующих методов визуализации структур головного мозга – позитронно-эмиссионной томографии – установили, что при прослушивании музыки активизируются самые разные участки головного мозга, причем даже те, которые никогда не относились к слуховому анализатору. Оказалось, что в различных отделах мозга анализируются и отдельные параметры музыкального стимула: частота, тембр, мелодика, ритмика, размер, лад. Особый интерес представляет то, что под действием акустической стимуляции и музыки в первую очередь меняют свою активность участки мозга, отвечающие за эмоции и иннервацию внутренних органов: сердца и сосудов, бронхиального дерева, пищеварительного тракта и т.д. – именно те регуляторные системы, повлиять на которые стремятся врачи, занимающиеся лечением всех психосоматических заболеваний.

Альфред Эйнштейн, один из ведущих специалистов в мире по творческому наследию Моцарта, полагал, что K448 является одним из наиболее глубоких и зрелых творений автора, хотя отмечено, что и некоторые другие его произведения оказывают подобный эффект, например концерт для фортепиано № 23 «ля мажор». Чтобы выявить, присутствует ли какая-либо мистическая компонента в сочинениях Моцарта, компьютерному анализу было подвергнуто несколько сотен произведений различных композиторов, от классиков до современников.

Анализ показал, что произведения В.А. Моцарта и И.С. Баха отличаются высокой степенью долговременной периодичности, причем наиболее часто величина этой периодичности лежит в диапазоне 10-60 с. Нетрудно заметить, что физиологически обусловленная ритмическая активность мозга расположена преимущественно в указанном диапазоне частот. Это обстоятельство обусловливает возможность резонансного взаимодействия комплекса акустических стимулов музыки с естественными биологическими ритмами мозга.

Было установлено также, что современная эстрадная музыка, а именно та ее часть, которую в народе именуют попсой, не имеет долговременной периодичности, следовательно, не резонирует с естественными мозговыми ритмами и не обладает терапевтическими свойствами. По сути, это принципиально иной музыкальный тип акустического воздействия на человека, механизм которого полностью не изучен, а то, что известно, не может не вызывать опасений. Музыка, чрезмерно громкая (на грани допустимых физиологических норм), гипнотизирующе структурированная (примитивный мелодизм, монотонный, «забойный» ритм и т.п.), ведет к подавлению эстетического слоя эмоций и индуцирует бурю биологических инстинктов. Она, без сомнения, также обладает выраженным нейропсихологическим воздействием, но не развивает и не усложняет структуру эмоций. Ведь именно многослойная, сложно структурированная эмоциональная сфера помогает человеку бороться с последствиями стрессорных воздействий и восстанавливаться.

Эмоциональное однообразие может вызывать только состояние биологического удовольствия либо фрустрации и агрессии. Угасание культурного слоя, активизация инстинктивного всегда сопряжены с ростом тревожности, напряжения и ожидания опасности. Подобный эффект, а именно дефрагментация (очень подходящий компьютерный термин!) эмоционального слоя, приводит к снижению способностей адаптироваться, возникновению противоречий как с окружающим миром, так и с самим собой.

В то же время акустические композиции, похожие на классические оригиналы по структуре, ритмике и мелодике, оказывают тот же нейрофизиологический эффект. Это позволяет сделать заключение, что определенные комбинации акустических сигналов могут существенно изменять функционирование мозга, а значит, для достижения желаемых эффектов могут быть использованы возможности их искусственного моделирования.

Установлено, что попытки психотерапевтическим путем улучшить настроение не выдерживают конкуренции с возможностями музыкальной терапии. Это доказано на примере такого тяжелого контингента, как пациенты, госпитализированные для пересадки аллогенного костного мозга. Применение музыки приводит к снижению уровня тревожности и дискомфорта при проведении сложных эндоскопических процедур, таких как колоноскопия или бронхоскопия.

M. Boso et al. (2006) установили, что музыка оказывает прямое воздействие на центры мозга, ответственные за руководство вегетативной нервной системой, которая управляет сердцем и другими внутренними органами. Музыка является одним из наиболее простых и эффективных средств, способных активизировать синтез эндорфинов и деятельность внутренних стресс-лимитирующих систем.

Наблюдения свидетельствуют, что использование музыки в записи значительно уступает ее живому исполнению, особенно при непосредственном участии пациента в музыкальном процессе. Точно так же установлена более низкая клиническая эффективность музыкального воздействия без учета индивидуальных культурных, эстетических и музыкальных предпочтений пациента. В идеале, с точки зрения клинического эффекта, оптимальным было бы музыкально-акустическое воздействие, созданное индивидуально для пациента на основе его персонального психологического и психопатологического портрета. Для тех, кто не владеет музыкальным инструментом или голосом, активное участие в музыкально-терапевтической сессии ограничено использованием чувства ритма. Отбивание сильных долей такта обладает выраженным воздействием на нервную и другие регулирующие системы организма. Драмминг (drumming) – широко использующаяся на Западе процедура для лечения алкогольной и наркотической зависимости. Название происходит от слова «барабан» и дословно означает «барабанивание». Как ни богат русский язык, но аналога слову драмминг мне найти не удалось. Занятия – групповые. Руководитель группы задает ритм, который участники должны «отстучать» в течение какого-то времени. Каждый из них должен уметь встроиться в новый или меняющийся ритм. Пациентам могут быть розданы индивидуальные ритмические партии. Одним словом, вариантов здесь огромное множество, тем более ритмы могут быть разными, в т.ч. и очень сложными, могут соответствовать ритмам мозговой активности, сердечной деятельности и другим циклическим процессам в организме. Резонансные явления, возникающие при совпадении внешних воздействий с внутренними ритмическими процессами, производят массу физиологических эффектов, среди которых и терапевтически полезные: снижение артериального давления, изменение желудочной секреции, расслабление бронхиальных мышц и др. Знания о лечебных свойствах ритма широко используются уже тысячи лет среди народов Африки, Азии и Латинской Америки.

Примечательно значение музыкального образования для профилактики психосоматических заболеваний. Детям, посещающим сегодня музыкальную школу, сложно понять, что, осваивая тот или иной музыкальный инструмент, они получают дополнительный и весьма эффективный канал для коррекции стрессорных повреждений организма в будущем. Очень кстати будет вспомнить об этом канале хотя бы как альтернативе алкоголю, когда на горизонте замаячит скальпель кардиохирурга.

Анализ развития медицины последних десятилетий, наблюдение ее безуспешных попыток осмыслить природу психосоматических болезней и предложить эффективные средства их лечения и профилактики заставляют вновь обратиться к лечебным возможностям музыкального искусства. В первую очередь представляет интерес использование музыки для коррекции проблем, связанных с неумением безболезненно переживать стрессорные воздействия, которыми изобилует наша жизнь. Именно на этом этапе надо лечить еще не развившуюся гипертонию, стенокардию или язву желудка, потому что когда болезнь проявит себя конкретными жалобами, лечиться будет поздно, и в большинстве случаев остается только один выход – постоянная пожизненная лекарственная подпитка. А это, по сути, выход в никуда.

Интерес к этой теме возник у меня не случайно. Я стал все чаще встречать своих знакомых, которым немного перевалило за сорок, на больничной койке. После нескольких курсов лечения – депрессия, потухшие глаза, отсутствие интереса к жизни, бесконечные хождения по врачам. Первый вопрос, который возникает после подобных наблюдений: как не попасть под капельницу самому? Как противостоять разрушительным эффектам жизни? Проверил на себе – лечение музыкой возможно. Спасет ли мир от уничтожения красота, а человека от психосоматических заболеваний музыка – вопросы философские. Однако то, что умелое использование музыкальной терапии в клинической практике может кого-то избавить от преждевременной инвалидности, – чистая правда.

P.S. Очень жаль, что в наших странах, столь богатых музыкальными традициями, почти полностью отсутствует музыкальная терапия и как научное направление, и как практическая деятельность. Приглашаю интересующихся врачей, психологов, музыковедов и музыкантов к обсуждению этой темы.

ДАЙДЖЕСТ

Найдена генетическая причина женского счастья

Согласно статистическим данным, женщины в целом значительно чаще мужчин чувствуют себя счастливыми, и американским ученым удалось найти генетическую основу такого положения вещей.

Как сообщается в пресс-релизе университета Южной Флориды, впервые выделен ген, отвечающий за повышенный уровень содержания нейромедиаторов, так называемых гормонов удовольствия, именно в женском головном мозге, который авторы исследования назвали «первым геном женского счастья».

Таким оказался ген, кодирующий белок моноаминоксидазу типа А (МАОА). Этот фермент расщепляет серотонин, дофамин и норадреналин – нейромедиаторы-моноамины, называемые «гормонами удовольствия» – в тканях головного мозга. Ингибиторами МАОА являлись первые антидепрессанты (в настоящее время в качестве антидепрессантов также применяются ингибиторы обратного захвата серотонина).

Однако, как выяснилось в результате исследования, низкоэкспрессивная версия МАОА обеспечивает ее сниженную активность и, соответственно, более высокий уровень моноаминов в тканях мозга, что в свою очередь положительно влияет на настроение.

Авторы проанализировали ДНК 345 участников (193 женщин и 152 мужчин) в долговременном исследовании «Дети в обществе», посвященном изучению психического здоровья, на предмет вариаций гена МАОА. Результаты при этом соотносились с «уровнем счастья» каждого участника: по специально разработанной шкале пациенты сами оценивали, счастливы ли они.

При обработке информации, помимо пола участников исследования, были учтены такие факторы, как возраст, уровень образования, уровень доходов, состояние физического и душевного здоровья и др.

В итоге обнаружилось, что женщины с одной копией низкоэкспрессивной версии МАОА в целом ощущают себя на порядок более счастливыми, чем женщины, у которых эта версия отсутствует, и мужчины с любым количеством копий и любыми версиями этого гена. А женщины с двумя копиями низкоэкспрессивной версии МАОА имеют еще более высокие показатели по «шкале счастья».

Как предполагают исследователи, причина того, что абсолютное большинство мужчин – носителей «счастливой» версии МАОА – не чувствуют себя от этого более счастливыми, заключается в высоком уровне мужского гормона тестостерона, который блокирует положительное действие сниженной активности МАОА. Мальчики с низкоэкспрессивной версией МАОА в детстве, возможно, ощущают себя более счастливыми по сравнению со сверстниками, однако из-за повышения уровня тестостерона в пубертатном периоде этот эффект пропадает.

Лидер группы исследователей, профессор Хеньян Чен (Henian Chen) из университета Южной Флориды полагает, что необходимо продолжить изучение генетической природы таких субъективных состояний человеческой психики, как ощущение счастья, душевной гармонии и хорошего настроения, что, по его мнению, может помочь в понимании механизмов возникновения различных психических расстройств.

По материалам www.medportal.ru

Дуэйн Брайерс. Хильда. 1958 г.

Французские ученые подсчитали процент «спонтанных беременностей» после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

Диагноз «бесплодие» еще не означает, что зачатие естественным путем невозможно. Согласно исследованию, проведенному группой ученых из французского национального исследовательского института INSERM, существует довольно значительный процент признанных бесплодными пар, зачавших второго и последующих детей без применения репродуктивных технологий, в то время как их первый ребенок появился на свет благодаря процедуре ЭКО. К тому же некоторые супруги позже смогли сделать это естественным путем даже после неудачных попыток забеременеть с помощью ЭКО. Работа опубликована в журнале Fertility and Sterility.

Как рассказала Reuters Health руководитель проекта, доктор Penelope Troude, ученые обратили внимание на то обстоятельство, что часть пар, стоящих в «листе ожидания» на ЭКО, выбывает из списка в связи с так называемой спонтанной беременностью. Чтобы определить частоту таких беременностей в семьях, которым поставлен диагноз «бесплодие», доктор Troude и ее коллеги собрали информацию о 2100 парах, проходивших лечение от бесплодия во Франции с начала 2000 г. Около 1300 из них тогда успешно зачали ребенка с помощью процедуры ЭКО. Опрашивая этих супругов спустя восемь-десять лет, исследователи обнаружили, что 17% из них своих последующих детей зачали естественным путем, без применения репродуктивных процедур. Среди пар, которым не удалось зачать ребенка с помощью ЭКО, 24% позже стали родителями без медицинской помощи.

«Результаты данного исследования дают надежду тем, кто не смог забеременеть путем ЭКО. Необходимо иметь в виду, что диагноз «бесплодие» – не окончательный приговор. Он лишь означает, что шансы на зачатие низкие или даже очень низкие, но не нулевые», – отметила Penelope Troude.

Бесплодие может быть вызвано гормональными проблемами у партнерши или низким качеством спермы, но иногда его причины установить не удается, как это было у 12-13% пар, принимавших участие в исследовании. По словам доктора Troude, именно у таких супругов «спонтанная беременность» встречается чаще.

Обнаружен новый онкоген рака груди

Рак груди является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин. Изредка он встречается и у мужчин, которые составляют менее одного процента от общего числа заболевших. Количество случаев возникновения этого злокачественной опухоли в развитых странах за последние 40 лет резко увеличилось.

Американские ученые обнаружили новый онкоген рака груди под названием FAM83B, сообщает Business Standart. Результаты работы исследователей из Медицинской школы университета Кейс Вестерн Резерв, проведенной под руководством доктора Марка Джексона (Mark Jackson), опубликованы в Journal of Clinical Investigation.

«С помощью объективного скринингового метода мы обнаружили онкоген FAM83B. При избыточной экспрессии этого гена в клетках молочной железы нормальные клетки начинают вести себя как раковые», – отметил Джексон. В своей работе ученые использовали методику инсерционного мутагенеза. Она позволяет добиться возникновения нужных мутаций в генах при помощи введения в клетку участков ДНК через капилляры или специальные пипетки, диаметр наконечников которых варьирует от 0,5 до 10 мкм.

В ходе эксперимента ученые установили, что удаление FAM83B подавляет пролиферацию опухолевых клеток. Анализ образцов опухолей показал, что в раковых клетках существенно повышена экспрессия этого гена. Также было доказано, что FAM83B связан с возникновением наиболее агрессивного подтипа рака молочной железы, так называемого трижды негативного рака. Этот подтип опухоли отличается повышенной способностью к образованию метастаз и низким уровнем выживаемости пациентов.

По мнению ученых, открытие FAM83B дает новые возможности для разработки лекарств против трижды негативного рака груди. «Наше открытие обеспечивает основу для разработки нового лечения, которое позволит ингибировать FAM83B в агрессивных видах рака, которые являются трудноизлечимыми. Сейчас мы стараемся разработать лекарство, которое будет подавлять функцию этого гена», – заявил Джексон.

По материалам: www.medportal.ru

Менопаузальный остеопороз

Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Никитина Т.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 64 с.

В руководстве комплексно представлены проблемы менопаузального остеопороза. Описана морфология нормальной костной ткани. Освещены причины развития постменопаузального остеопороза, его проявления, методы диагностики и профилактики. В издании подробно изложены вопросы терапии данного заболевания с использованием современных антиостеопоротических препаратов. Особое место отведено препаратам заместительной гормональной терапии, селективным модуляторам эстрогенных рецепторов, бисфосфонатам. Издание предназначено для терапевтов, гинекологов, невропатологов, эндокринологов и врачей других специальностей.

Молочные железы и их заболевания у детей

Окулов А.Б. – М.: МИА, 2010. – 160 с.

В руководстве раскрыта актуальная проблема современной педиатрии — маммология детского возраста, которая пока только формирует свою теоретическую базу. Направление для ее развития определяется необходимостью разработки дифференциальной диагностической и лечебной тактики при патологии молочных желез у детей. Авторы обобщили свой многолетний опыт наблюдения, а также систематизировали данные литературы. Учитывая мультифакторный характер проблемы, пособие может быть полезно в первую очередь для детских хирургов, гинекологов, андрологов, эндокринологов, неонатологов, лучевых диагностов, медицинских психологов и др.

Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике

Макацария А.Д. – М.: МИА, 2010. – 888 с.

В книге изложены вопросы патогенеза системных синдромов: ДВС-синдрома, синдрома системного воспалительного ответа, антифосфолипидного, метаболического синдрома, а также их роль в развитии акушерских осложнений. Впервые представлена концепция мультисиндромности критических состояний в акушерстве — септического шока, HELLP-синдрома, эклампсии, массивных акушерских кровотечений. Представлены клинико-лабораторные ориентиры для раннего прогнозирования диагностических синдромов, а также принципы патогенетической профилактики и терапии акушерских осложнений с позиций мультидисциплинарного характера их развития. Руководство ориентировано на врачей клинической медицины, прежде всего акушеров-гинекологов, анестезиологов, реаниматологов, клинических ординаторов и аспирантов, а также студентов медицинских вузов.

Стимуляция функции яичников

Назаренко Т.А. – М.: МЕДпресс-информ, 2011.

Книга посвящена вопросу стимуляции функции яичников, которая применяется при лечении ановуляторных форм бесплодия, при проведении внутриматочной инсеминации, в программах экстракорпорального оплодотворения.

Подробно раскрыта физиология фолликулогенеза, созревания ооцитов и овуляции, представлены фармакологические свойства препаратов, применяющихся для стимуляции овуляции, и схемы их использования, особенности ведения индуцированной беременности. В отдельных главах описаны осложнения репродуктивных технологий, а также специальные программы вспомогательной репродукции (донорство ооцитов, суррогатное материнство).

Издание может стать настольной книгой для акушеров-гинекологов, эндокринологов, а также врачей других специальностей, интересующихся данной проблемой.

Уважаемые читатели!

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

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

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж, г. Киев, 04123 или по e-mail: arefieva@id-zu.com (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя*

Ф.И.О. . . . . Возраст . . . . . .
Место работы (название медицинского учреждения и отделения). . . . . .
Специальность . . . . . Должность, ученая степень. . . . . .
1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ? . . . . . .
. . . . . .
2. Назовите три лучших материала номера:
. . . . . .
. . . . . .
. . . . . .
3. Публикации каких авторов вы хотели бы видеть на страницах журнала МАЗЖ?
. . . . . .
. . . . . .
4. Какие недостатки, по вашему мнению, имеются в журнале? По возможности, приведите конкретные примеры. . . .
. . . . . .
. . . . . .
5. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. . . . . .
. . . . . .
. . . . . .
. . . . . .
. . . . . .

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

Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.

Ф.И.О. . . . . .
Индекс . . . . . город (село) . . . . . район . . . . . область . . . . . .
улица . . . . . дом. . . . . корпус . . . . . квартира. . . . . .
тел.: . . . . . e-mail: . . . . . .

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

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

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

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

Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки»

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

Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 10 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

на півріччя – 125 грн

Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки»

ЄДРПОУ 32775808

П/р 26006060255030 у філії «Розрахунковий центр ПАТ КБ "Приватбанк"», МФО 320649, або

п/р 2600507848001 у відділенні «Київська регіональна дирекція» ПАТ «Банк "Київська Русь"», МФО 319092

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

E-mail: parubec@id-zu.com