

# Журнал акушерства и женских болезней

ВЫПУСК 1

ТОМ XLVIII



'99

# Журнал акушерства и женских болезней

ВЫПУСК 1

ТОМ XLVIII



'99

# Журнал акушерства и женских болезней

ВЫПУСК 1

ТОМ XLVIII

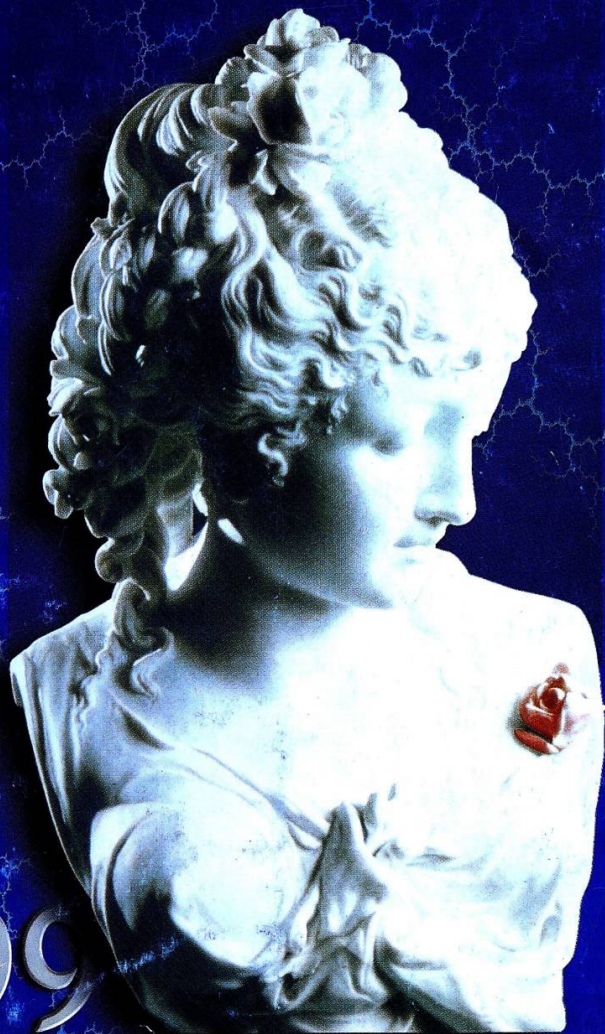


'99

# Журнал акушерства и женских болезней

ВЫПУСК 1

ТОМ XLVIII



'99

# Журнал акушерства и женских болезней

ВЫПУСК 1

ТОМ XLVIII



'99

# Журнал акушерства и женских болезней

ВЫПУСК 1

ТОМ XLVIII



'99



### *Глубокоуважаемый Эдуард Карнович!*

*Акушеры-гинекологи Петербурга, Ленинградской области и Северо-западного региона России сердечно поздравляют Вас с избранием в действительные члены Российской академии медицинских наук.*

*Ваш трудовой и творческий путь является блестящим образцом биографии талантливого и целеустремленного человека. Вы прошли этапы становления как врач, ученый и руководитель и по праву являетесь выдающимся специалистом в области акушерства и гинекологии.*

*Как ученый, Вы добились фундаментальных результатов в разработке проблем перинатологии, оказания неотложной помощи в акушерской и гинекологической практике, внесли крупный вклад в становление и развитие репродуктологии, как ключевого фактора экологического состояния внешней среды.*

*Достижения акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, связанные с Вашим именем, получили широкое признание соотечественников и широкую международную известность. Ваши многочисленные научные труды и монографии являются существенным вкладом в современное акушерство и гинекологию.*

*Желаем Вам, дорогой Эдуард Карнович, крепкого здоровья, душевных и физических сил, дальнейших творческих успехов в благородном труде Врача, Ученого и Учителя.*

*Правление Ассоциации акушеров-гинекологов  
Петербурга и Ленинградской области.  
Редколлегия журнала*

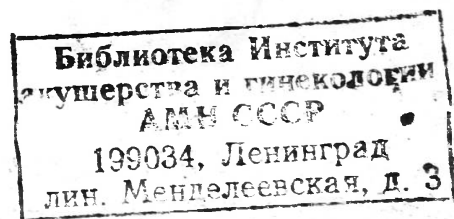


*3 апреля 1999 года исполнилось 40 лет главному редактору "Журнала акушерства и женских болезней", начальнику кафедры акушерства и гинекологии Российской Военно-медицинской академии - Главному гинекологу МО РФ, члену-корреспонденту РАЕН, доктору медицинских наук, профессору полковнику медицинской службы Евгению Федоровичу Кира.*

*Профессор Кира Е.Ф. ведет интенсивную научную деятельность в области репродуктологии, медицинской экологии, клинической фармакологии и оперативной гинекологии, является членом правления Ассоциации акушеров-гинекологов Петербурга и Ленинградской области. Евгений Федорович - автор более 200 научных работ. Его научные исследования, посвященные инфекционной патологии в акушерско-гинекологической практике, легли в основу нового перспективного направления - изучения состояния микробиоценоза половых путей у женщин.*

*Редакционный совет и редколлегия "Журнала акушерства и женских болезней" поздравляют Евгения Федоровича Кира с днем рождения, желают ему крепкого здоровья, счастья, новых творческих успехов.*

*Редакционный совет и редколлегия журнала.*



**“ЖУРНАЛ АКУШЕРСТВА  
И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ”**  
научно-практический  
журнал, основан в 1887 году  
в Санкт-Петербурге.

Вновь учрежден  
Санкт-Петербургской  
ассоциацией  
акушеров-гинекологов,  
**НИИ АГ РАМН**  
им. Д. О. Отта  
и АО “Яблочко СО”  
в 1997 году.

Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней



## СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ

Наши юбиляры

THE ABSTRACTS

4 Краткие аннотации основных материалов (на англ. яз.)

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**КИРА Е.Ф., ЦВЕЛЕВ Ю.В., БЕСКРОВНЫЙ С.В.**

7 Заместительная гормональная терапия постовариоэктомического синдрома.

**САВИЦКИЙ Г.А., САВИЦКИЙ А.Г.**

12 О некоторых принципиальных вопросах хирургического лечения недержания мочи при напряжении у женщин.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**НОВИКОВ Б.Н.**

17 Применение аугментина для профилактики гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения.

**ГУМЕНЮК Е.Г., САМОРОДИНОВА Л.А.**

20 Эффективность дановала и омнадрена при лечении больных с дисфункциональными маточными кровотечениями в пременопаузе.

**ЛЕБЕДЗЕВИЧ Ю.С., КОЛЧЕВ А.И., БАЙБУЗ Д.А.**

25 Применение эмульсии перфторуглеродов для восполнения кровопотери во время беременности.

**СТАРЦЕВА Н.В., ШВЕЦОВ М.В., БУРДИНА Л.В.**

28 Влияние препаратов железа на течение беременности.

**ВИШНЕВСКИЙ А.С., САФРОННИКОВА Н.Р.,  
МЕЛЬНИКОВА Н.Ю., ВЛАДЫКИНА Т.Н., АРТАМОНОВА Е.А.**

32 Положительный опыт заместительной гормонотерапии у больных климактерическим синдромом препаратами прогинова, цикло-прогинова и клименом.

**ШЕВЧУКОВА Н.Ф., СЕЛЬКОВ С.А., КРАМАРЕВА Н.Л.,  
ПИГИНА Т.В., ШИРЯЕВА Я.**

36 Показатели цитотоксической активности натуральных киллеров и интерфероновый статус у больных с миомой матки.

**РЫЖКОВ В.Д., СКОРОМЕЦ А.А., КОШЕЛЕВА Н.Г.**

40 Болезни периферической нервной системы и беременность.

**СТЕПАНОВА Р.Н., ЯДГАРОВА Н.М.**

44 Нарушения репродуктивного здоровья, обусловленные патологией шейки матки.

**КИРА Е.Ф., БЕЖЕНАРЬ В.Ф.**

46 Хофитол в лечении ОПГ-гестозов.

**СМЕТНИК В.П., ШЕСТАКОВА И.Г.**

50 Клинический опыт использования препарата “Дивигель”.



**К. НАППИ, Ф. ЛЕОНЕ, А. НИКОТРА, М. ДЖ. ФАРЕЙС,  
К. ДИ. КАРЛО И Ю. МОНТЕНМЭГНО**

**53** Действие двух монофазных оральных контрацептивов, содержащих 150 мкг дезогестрела в комбинации с 20 или 30 мкг этинилэстрадиола на девушек-подростков с олигоменореей и яичниковой гиперандрогенией.

#### ОБЗОРЫ

**КИРА Е. Ф., БЕЖЕНАРЬ В. Ф., РУХЛЯДА Н. Н.**

**59** Перспективы использования оценки качества жизни гинекологических больных.

**ЦВЕЛЕВ Ю. В., ИЛЬИН А. Б.**

**63** Патология молочных желез в гинекологической практике.

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

**РЕПИНА М. А.**

**72** Выпадение функции яичников и заместительное гормональное лечение.

#### СТРАНИЧКА ИСТОРИИ

**ЦВЕЛЕВ Ю. В.**

**77** Жизнь и научная деятельность профессора Василия Марковича Флоринского (1834-1899).

#### ДИСКУССИЯ

**КАВЛИС Т. И., КИРИЧЕНКО В. Ф., ТАЙЦ Б. М.**

**82** Новый подход в лечении заболеваний, передаваемых половым путем.

#### КАЗУИСТИКА

**КИРА Е. Ф., ГУРЬЕВ А. В., ПОВЗУН С. А.**

**86** Шистозоматозный сальпингит как причина первичного трубного бесплодия: одно наблюдение.

#### ТОЧКА ЗРЕНИЯ

**СМЕТНИК В. П.**

**89** Перименопауза - от контрацепции до заместительной гормонотерапии.

**РЕПИНА М. А., ЗИНИНА Т. А., КОРЗО Т. М.**

**94** Фемостон как препарат для заместительного гормонального лечения при выпадении функции яичников.

**МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А., КАТХУРИЯ Ю. В., ЧАЗОВА Т. Е.,  
БЕРКЕТОВА Т. Ю., ФАДЕЕВ В. В., ПИВОВАРОВА С. В.**

**101** Особенности течения климактерического периода у женщин с заболеваниями эндокринной системы.

#### ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

**108** Правила и порядок подписки на журнал в 1999 году.

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**АЙЛАМАЗЯН Э. К.**  
академик РАМН, д. м. н., проф.  
**БАСКАКОВ В. П.**  
д. м. н., проф.  
**ГУРКИН Ю. А.**  
д. м. н., проф.  
**ЕВСЮКОВА И. И.**  
д. м. н., проф.  
**КИРА Е. Ф.**  
академик РАЕН, д. м. н., проф.  
**КРАСНОПОЛЬСКИЙ В. И.**  
чл.-корр. РАМН, д. м. н., проф.  
**ПОТИН В. В.**  
д. м. н., проф.  
**РЕПИНА М. А.**  
д. м. н., проф.  
**СЕРОВ В. Н.**  
чл.-корр. РАМН, д. м. н., проф.  
**СМЕТНИК В. П.**  
д. м. н., проф.  
**ЦВЕЛЕВ Ю. В.**  
академик РАЕН  
д. м. н., проф.

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Абрамченко В. В.** (Петербург)  
**Жаркин Н. А.** (Волгоград)  
**Костючек Д. Ф.** (Петербург)  
**Кочеровец В. И.** (Москва)  
**Кошелева Н. Г.** (Петербург)  
**Никонов А. П.** (Москва)  
**Новиков Б. Н.** (Петербург)  
**Орлов В. М.** (Петербург)  
**Савицкий Г. А.** (Петербург)  
**Савичева А. М.** (Петербург)  
**Суслопаров Л. А.** (Петербург)  
**Ярославский В. К.** (Петербург)

#### РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор **Е. Ф. КИРА**  
Заместители главного редактора  
**Ю. В. ЦВЕЛЕВ** и **В. П. БАСКАКОВ**  
Ответственный секретарь  
**В. Ф. БЕЖЕНАРЬ**  
Корректор  
**Л. В. Ворченко**  
Перевод **Н. Н. Рухляда**  
Отдел рекламы и распространения  
**М. В. Бурова**  
(812) 428-0111, факс 428-8254

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ

198904, Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 4

Контактные телефоны:

главный редактор: (812) 329-7144

зам. главного редактора: (812) 248-3309

ответственный секретарь: (812) 542-1195

факс (812) 428-8254, 329-7145

Журнал зарегистрирован

Государственным комитетом РФ по печати  
№ 016387 от 21 июля 1997 г.

Подписано в печать 14.04.99.

Формат бумаги 60x90<sub>1/8</sub>

Печать офсетная. Печл. 7.

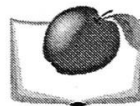
Тираж 3000.

Изготовлено издательством

«Левша. Санкт-Петербург»

СПб, Аптекарский пр., 6, тел. (812) 234-5436

Лицензия № 000093 от 05.03.99



**Яблочко СО**

Лицензия ЛП № 064689 от 5 августа 1996 г.

## THE ABSTRACTS

E.F. Kira, Yu.V. Tsvelev, S.V. Beskrovniy

HORMONAL REPLACEMENT THERAPY  
FOR POSTOVARIOECTOMIC  
SYNDROME

*The forming specifics of Postovarioectomic syndrome (POES) after extirpation of uterine with both adnex in transitive age (after 45 years) in regular menstrual cycle was investigated. The high frequency of POES (78,1%), rapid appearance of early and late climacteric symptoms are found out. The role of premorbide surgical background in the domination of hard and middle degree disturbances (56%) was showed. The hormonal profile POES was investigated in dynamics HRT estradiol. The role of large estrogen doses and potentiation gestogen effect in the rapid elimination of early climacteric symptoms was shown. We carried out the comparative analysis of modern drugs HRT (Livial, Klimonorm, Klimen, Estraderm-TTS) after ovarioectomy with or without the uterine extraction.*

G.A.Savitsky, A.G.Savitsky

ABOUT SOME BASIC QUESTIONS OF  
SURGICAL TREATMENT OF URINARY  
STRESS INCONTINENCE IN WOMEN

*Symptom of urinary stress incontinence can be observed in clinic at various condition. In patients with variants of neuromuscular disfunctions of urinary bladder and uretra the surgical treatment is not shown. Surgical treatment of urinary stress incontinence is a method of a choice only at the patients with anatomic variant of disease caused as by irreversible damages of uretra and urinary bladder, ligaments, supporting them in a physiological position. In a basis of success of surgical treatment of urinary stress incontinence there is the restoration of transmission mechanism of intraperitoneal pressure on uretra lays.*

Novikov B.N.

THE APPLICATION OF AUGMENTIN  
FOR PROPHYLAXIS OF PYO-SEPTICAL  
COMPLICATIONS AFTER CAESAREAN  
SECTION

*The frequency of caesarean section in St. Petersburg is 11,3 – 13,4 % from the number of parturition. Antibiotic treatment is the specific method of prophylaxis of pyo-septical complications after operation. The comparison data on prophylactic efficiency of cefalosporins and Augmentin infused during a surgical treatment and during the first day after a surgical treatment was made.*

*It is known that intravenous injection of 1,2 grams of Augmentin during and double injection of 0,6 grams at interval of 12 hours after an operation reduces the risk of postoperative complications up to 7 %, reduces the length of staying of the puerperiums in the hospital.*

Gumenyuk E.G., Samorodinova L.A.

DANOVAL AND OMNADREN EFFECT  
ON THE PATIENTS WITH  
DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDINGS  
DURING THE PREMENOPAUSE

*Initial level of gonadotrophic, steroid hormones in the blood, receptors of estradiol and progesteron of the endometrium in the patients with dysfunctional uterine bleedings during the premenopause, and their dynamics during and after hormone therapy were studied.*

*Danoval and oxyprogesterone-capronat in combination with omnadren had different effect on the parameters of the hormonal homeostasis and receptor apparatus of the endometrium. Antigonadotrophic effect of danoval results in FSG level reduction, estradiol and progesterone decrease in the blood and that of steroid receptors in the endometrium, that did not take place with other therapies. The effectiveness of the treatment with danoval was 88,24%, and it was 62,50% when oxyprogesterone-capronat with omnadren therapy was used.*

*It is concluded that danoval prescription to the patients with dysfunctional uterine bleedings during the menopause is more expedient for the wide spectrum of antigonadotrophic effect.*

Lebedzevich U.S., Colchev A.I.,  
Baibus D.A.

APPLICATION OF PERFTORCARBONS  
FOR BLOOD LOSS RESTORATION  
DURING PREGNANCY

*The experimental way proves an opportunity of perftorcarbons emulsion application for blood loss restoration at acute massive blood loss during pregnancy. The features of effects and outcome of labor at experimental animals after perftorane transfusion are investigated. The positive perftorcarbons emulsion influence on oxygen miometrium maintenance is investigated.*

Startzeva N.V., Shvecov M.V.,  
Burdina L.V.

INFLUENCE OF IRON PREPARATIONS  
ON PREGNANCY

*At 156 pregnant women with threatened abortion we carried out the research of parameters of red blood on a background of iron preparations application. Amount of erythrocytes, hemoglobin and colour parameter at them authentically grew is revealed. However the statistically meaningful increase of number of infectious complications and pathological increase of weight of a body is seen. The judgement for biological advantage of deficiency of iron expresses at pregnancy as factor of natural preventive maintenance of infectious complications of the mother and fetus.*

A.S.Vishnevsky, N.R.Safronnikova,  
N.U.Melnikova, T.N.Vladykina,  
E.A.Artamonova

POSITIVE EXPERIENCE OF  
REPLACEMENT HORMONAL THERAPY  
IN PATIENTS WITH CLIMACTERIC  
SYNDROME WITH PROGINOVA,  
CYCLO-PROGINOVA AND CLIMEN

*At 75 patients (average age 57,2 years, average postmenopausal period 3,5 years) the hormonal replacement therapy is carried out because of climacteric syndrome with Proginova (29 women), Cyclo-Proginova (25 women) and Climen (21 women). The preparations were nominated in a cyclic mode (average duration of treatment has made 5,6 cycles).*

*There is marked a high therapeutic effect as reduction of frequency of vegeto-vascular climacteric frustrations in Proginova application (83 %), Cyclo-Proginova (84 %) and Climen (96%).*

*The application of Proginova, Cyclo-Proginova and Climen resulted in normalization of lipid spectrum of blood by 3 month of treatment, that was expressed in authentic decrease in initially raised cholesterin and cholesterin of low density, with increase of the contents of cholesterin fraction of high density.*

*The marked normalization of lipid spectrum as a result of hormonal replacement therapy can be considered as pathogenic influence directed on normalization in age - associated metabolic infringements in female organism.*

Shevchukova N., Selkov S., Kramareva  
N., Pigina T., Shiriyayeva Ya.

INDEX OF THE NATURAL KILLER CELLS  
CYTOTOXIC ACTIVITY AND VALUES IN  
PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

*State of the system of immunobiological control is of great importance for pathogenesis of uterine myoma as of any process of tumorous growth.*

*56 patients were examined to study their clinical and laboratory data, total serum interferon, the ability of peripheral blood leucocytes to synthesize a/b- and g -interferons, cytotoxic activity of natural killer cells.*

*The ability of peripheral blood leucocytes to synthesize a/b -interferon was found to be low in 89,5% of patients, g -interferon - in 51,6%. In women with very low g -interferon level (max 28, min 14) the size of myomatic nodes exceeded 5 cm in diameter, fast growth of tumors was noted. Cytotoxic activity of natural killers was low in 27% of women, and all of them had either fast growth of the uterine myoma (with nodes more than 5 cm in diameter) or myoma recurrence after myomectomy.*

*High positive correlation was found between the patient's age and the ability of peripheral blood leucocytes to produce g -interferon (correlation coefficient = 0,44), between the size of a myomatic node and indices of the functional activity of natural killers (c.c. = 0,35), between the ability of peripheral blood leucocytes to produce a/b -interferon and functional activity of natural killer cells (c.c. = 0,32).*

*So, the growth of uterine myoma can be predicted indirectly by the showings of cytotoxic activity of natural killer cells and by the ability of peripheral blood leucocytes to produce g -interferon.*

Ryzkov V.D., Skoromec A.A.,  
Kosheleva N.G.

PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM  
DISEASES AND PREGNANCY

*113 pregnant women with periferal nervous system diseases (PNSD) are examined. 84 of them had radiculoneuropathy: 48 - lumbosacral segment (LSS), 36 - cervicothoracal segment (CTS), 29 had single and multiple neuropathy (SMN).*

*Almost half cases (49,6%) the symptoms of PNSD first appeared in 2<sup>nd</sup> trimester. In the 1<sup>st</sup> trimester it took place in 28,3%, in 3<sup>rd</sup> - in 22,1%. SMN more frequently appeared in 21-28 weeks of gestation.*

*The pregnancy was complicated by threatened miscarriage in CTS more frequently in early gestational age, and in LSS - in 2<sup>nd</sup> trimester. SMN complicated gestosis. The correlation with professional factors is revealed.*

*Complex etiopathogenic treatment was carried out with use of medications, physiotherapeutic procedures, physical exercises and psychotherapy. Complete nervous function restoration was noted in 80,5%, partial - in 17,5% women.*

R.N. Stepanova, N.M. Yadgarova  
REPRODUCTIVE HEALTH DISTURBANCE  
CAUSED BY CERVIX PATHOLOGY

165 women at the end of the first trimester of pregnancy were evaluated by 5<sup>th</sup> points' scale of abortion risk, stimulated by cervical incompetence, with following of cervical incompetence had done by a submucosal circular suture. As the result of in time therapy 96% viable newborns were born (in anamnesis the number was 38% only), in other cases abortions couldn't be prevented.

Kira E.F., Bezhenar V.F.  
HOFITOL IN EPH-GESTOSIS  
MANAGEMENT

The authors carried out the examination of 33 pregnant women with EPH-gestosis, in which complex therapy with the use of vegetative preparation «Chofitol» was included. The clinico-laboratory efficiency of a medication is shown.

Smetnik V.P., Shestakova I.G.  
CLINICAL EXPERIENCE OF «DIVIGEL»  
APPLICATION

The research, carried out by the authors, has shown high clinical efficiency of transdermal estrogen drug «Divigel» in climacteric disturbances treatment.

Kira E.F., Bezhenar V.F., Ruhliada N.N.  
QUALITY-OF-LIFE EVALUATION IN  
GYNECOLOGIC PATIENTS OUTLOOK

The latest data in Quality-of-Life evaluation in gynecologic patients is represented in this review. One of the methods of questionnaire composition and requirements for the questionnaires are described. The scientific and practical value of Quality-of-Life evaluation in gynecology for better results of treatment is underlined.

Tsvelev Yu.V., Ilin A.B.  
PATHOLOGY OF BREAST IN  
GYNECOLOGIC PRACTICE

In the review the modern data about pathogenesis of hyperplastic breast processes are submitted, classification, importance of modern methods of diagnostics (USG, mammography, punctional biopsy) in examination of gynecologic patients with a breast pathology, the principles of their therapy are stated.

Repina M.A.  
LOSS OF OVARIAN FUNCTION AND  
REPLACEMENT HORMONAL  
TREATMENT

In lecture the questions of pharmacokinetics, pharmacodynamics, indications and contra-indications for medications used with the purpose of replacement treatment in postmenopausal period are considered.

Tsvelev Yu.V.  
THE LIFE AND SCIENTIFIC ACTIVITY OF  
PROFESSOR VASILY MARKOVICH  
FLORINSKY (1834-1899)

“Anatomical and physiological properties of a man are, as well known, variable, mobile and because of that under the influence of hereditary and physical environment may get improved or get worsened”

V.M. Florinsky (1866).

T.I. Cavlis, V.F. Kirichenko, B.M. Taitz  
THE NEW APPROACH IN THE  
TREATMENT OF THE SEXUAL  
TRANSMITTED DISEASES

Syndromic approach has been written in this publication. Syndromic approach is the new approach for diagnostics and treatment of sexual transmitted diseases.

Kira E.F., Guriev A.V., Povzun S.A.  
SHISTOZOMATOUS SALPINGITIS AS A  
COURSE FOR PRIMARY TUBAL-  
PERITONEAL INFERTILITY:  
A CASE REPORT

The clinical case of shistozomatous salpingitis, that has become the course for primary tubal-peritoneal infertility is shown. Such diseases are rather rare for european countries, but widely spread in southern countries among women.

Е. Ф. КИРА, Ю. В. ЦВЕЛЕВ,  
С. В. БЕСКРОВНЫЙ

Кафедра акушерства и гинекологии  
Российской Военно-медицинской академии,  
Санкт-Петербург

## ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТОВАРИОЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Изучены особенности формирования постовариоэктомического синдрома после экстирпации матки с придатками в переходном возрасте (после 45 лет) при сохраненном менструальном цикле. Установлена высокая частота (78,1%) ПОЭС, быстрое появление как ранних, так и поздних климактерических симптомов. Показана роль преморбидного операционного фона в преобладании расстройств тяжелой и средней степени тяжести (56%). Гормональный профиль ПОЭС исследован в динамике эстрадиолом. Показана роль больших доз эстрогенов и потенцирующий эффект гестагенов в быстрой ликвидации ранних климактерических симптомов. Проведен сравнительный анализ современных препаратов ЗГТ (ливиала, климонорма, климена, эстрадерма-ТТС) после овариоэктомии без удаления или с удалением матки.**

Постовариоэктомический синдром (ПОЭС) занимает особое место среди эстрогендефицитных состояний женщины, патогенетически отличаясь от возрастной менопаузы одномоментным тотальным выключением функции яичников. Последним обусловлено более быстрое развитие как ранних, так и поздних (отсроченных) стадий климактерических расстройств, более тяжелое их течение [1, 8, 10]. Вместе с тем, до настоящего времени окончательно не решен вопрос о частоте распространения и степени выраженности (тяжести) после овариоэктомии ранних проявлений климактерического синдрома (типичный КС). Особенно это касается группы больных, оперированных в переходном возрасте (после 45 лет). Противоречивы сведения в отношении встречаемости вегетососудистых и эмоционально-психических расстройств, субъективно наиболее беспокоящих женщину и являющихся в дальнейшем базой формирования тяжелых осложнений постменопаузы [7, 8]. Принципиальные особенности патогенеза и клинического течения ПОЭС нацеливают на их учет в рамках проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и требуют дальнейших исследований в области разработки новых схем лечения. Появление в последние годы новых средств ЗГТ существенно расширило наши возможности, однако применение их производится без учета особенностей формирования ранних и поздних стадий климактерических расстройств. Недостаточно изу-

чен также вопрос об особенностях подбора средств ЗГТ в зависимости от исходного состояния органов-мишеней половой системы и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний.

Задачами исследования явилось изучение клинических и гормональных особенностей формирования ПОЭС у женщин, перенесших овариоэктомию в переходном возрасте (после 45 лет) на фоне сохраненной циклической деятельности яичников, а также отработка схем применения современной ЗГТ с учетом патогенетических особенностей развития данного синдрома.

### Материал и методы исследования

Обследовано 32 женщины в возрасте 46-57 лет (средний возраст  $49,2 \pm 0,6$  лет) через 2-3 года после двусторонней овариоэктомии. У всех пациенток на момент операции менструальный цикл был сохранен и средний возраст составлял  $46,7 \pm 0,4$  лет. Менструальная функция характеризовалась накануне операции выраженным гиперменструальным синдромом (гиперполименореей, меноррагией), связанным с основным заболеванием. Лишь у 3 женщин объем менструаций находился в пределах нормы. У всех женщин была произведена операция экстирпации матки с придатками по поводу миомы матки (81%), доброкачественных цистаденом яичника (16%), эндометриоза яичника (8%) или, чаще, сочетания этих заболеваний. Объем операции определялся сопутствующим патологическим состоянием

Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней



шейки матки (76%), либо локализацией миоматозных узлов и очагов эндометриоза.

Изучение частоты и клинических особенностей формирования ПОЭС производилось путем анкетирования оперированных больных. Для оценки гормонального профиля синдрома радиоиммунологическими методами определялось содержание в сыворотке крови уровней ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола и прогестерона. Закономерности динамики данных показателей на фоне ЗГТ эстрадиолом (эстрадерм-ТТС) изучены до начала и во 2-м и 4-м циклах лечения. Сравнительная эффективность современных препаратов ЗГТ: ливиаля, климонорма, климакса и эстрадерма-ТТС при ПОЭС исследована как у больных с удаленной (41 женщина), так и с сохраненной (52 женщины) маткой.

### Результаты исследования и обсуждение

ПОЭС выявлен у 25 (78,1%) из 32 обследованных женщин. У большинства из них - 16 (64%) - синдром развился в течение 1-го месяца, в том числе у 2 - в течение недели после операции. Из 25 больных ПОЭС обратное развитие синдрома в течение года отметили 4, у 21 (84%) - заболевание приняло затяжное течение.

Сравнительный анализ анамнестических данных больных ПОЭС и группы женщин без него (7 человек) позволил установить, что формирование синдрома происходило на неблагоприятном преморбидном фоне сочетанного характера. Патогенетической основой его явилось наличие вы-

раженной гинекологической патологии - гормонзависимых гиперпластических процессов органов мишени половой системы, инициированных расстройством нейрогуморальных взаимоотношений в системе регуляции половых желез [1, 10]. Дополнительным, но не менее важным, как показал сравнительный анализ, моментом формирования ПОЭС послужил неблагоприятный комплекс экстрагенитальных расстройств: тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы (64%), печени и желудочно-кишечного тракта (36%), углеводного и жирового обмена (44%), воспалительных заболеваний. Инфекционно-аллергические заболевания в прошлом в основной группе наблюдались в 2 раза чаще, чем в сравнительной, и в целом были выше, чем в популяции. Патологический преморбидный фон в группе больных ПОЭС составил 92%, при этом сочетание двух и более заболеваний установлено у 60% из них. В сравнительной группе экстрагенитальная патология выявлена только у 25% женщин, степень выраженности ее была значительно меньше. Роль подобных экстрагенитальных нарушений в генезе КС детально освещена [3, 7, 13]. Третьим неблагоприятным преморбидным фактором в развитии синдрома, по-видимому, стал отягощенный психический фон (хронический стресс), доминировавший у женщин основной группы (40 и 15% соответственно). О неблагоприятном влиянии последнего свидетельствуют исследования ряда авторов [2, 10, 14].

В структуре ранних климактерических расстройств (типичный КС) у больных ПОЭС доминировали вегетососудистые нару-

шения. Так, приливы жара отмечали 25 (100%), повышенную потливость - 16 (64%), головные боли - у 24%, боли в области сердца и приступы тахикардии - у 32% женщин. Гипертензия после операции развилась у 36%, гипотония - у 12% больных, симпатоадреналовые и гипертонические кризы отмечены у 8% пациенток. Частота вазомоторных расстройств у наших больных была выше цифр, приводимых И.А. Мануиловой (33%), и совпадала с результатами Л.В. Киласония, полученными у сходного контингента [7, 8]. Эмоционально-психические нарушения наблюдались у 18 (72%) женщин, наиболее частым проявлением которых явился астеновегетативный синдром - 32%. Депрессивный синдром развился у 8% больных. Снижение полового влечения отметили 20% женщин.

Обращало внимание быстрое развитие у наших больных не только ранних, но и поздних постменопаузальных расстройств. Прибавка массы тела после операции на 10 кг и более отмечена у 6 (24%). Жалобы на сухость, жжение, зуд во влагалище, дизурические расстройства спустя год после операции предъявляли 12%, спустя 2 года - уже 15 (60%) женщин. Атрофический кольпит при обследовании выявлен у 52%, уретральный синдром - у 28% больных. Артралгиями страдало 20% больных ПОЭС. В целом обменно-трофические нарушения спустя 2 года после операции выявлены у 18 (72%) больных. Быстрое развитие подобных тканевых процессов вполне объяснимо прогрессирующим дефицитом половых стероидов на фоне тотального удаления яичников. О

Распределение больных ПОЭС по степени тяжести заболевания

Таблица 1

Степень тяжести	число больных	%	*ИК (в баллах)
Тяжелая	9	36	34,0±1,5
Средняя	5	20	24,5±1,0
Легкая	11	44	15,5±2,5

\* ИК - индекс Куппермана.

Обследованная группа	ЛГ МЕ/л	ФСГ МЕ/л	ПРЛ мМЕ/л	E <sub>2</sub> нмоль/л	П пмоль/л
ПОЭС n=9	41,8±3,5	68,2±4,7	185,2±18,3	107,6±20,3	1,06±0,27
Физиологическая менопауза n=8	43,6±8,5	62,3±11,4	243,0±76,0	102,0±12,8	0,60±0,20
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Динамика гормональных показателей больных ПОЭС в ходе ЗГТ эстрадиолом

Таблица 3

	ЛГ МЕ/л	ФСГ МЕ/л	ПРЛ мМЕ/л	E <sub>2</sub> нмоль/л	П пмоль/л
До лечения	41,8±3,5	68,2±4,7	185,2±18,3	107,6±20,3	1,06±0,27
После лечения	17,3±4,3	28,3±6,5	278,0±51,2	382,6±46,7	0,97±0,39
P	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,01	> 0,05

резком дефиците эстрогенов в организме свидетельствовали данные цитологического исследования влагалищных мазков. Индекс созревания колебался от 40/60/0 до 20/70/10.

По степени тяжести синдрома 25 обследованных больных ПОЭС распределялись следующим образом (табл. 1).

При исследовании содержания в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, пролактина (ПРЛ), эстрадиола (E<sub>2</sub>) и прогестерона (П) больных ПОЭС характерным явилось резкое повышение уровней ЛГ и ФСГ и снижение E<sub>2</sub>, что соответствовало основным показателям универсальной гормональной характеристики климактерического периода (таблица 2). Снижение индекса ЛГ/ФСГ до 0,61 в сравнении с 0,7 при физиологическом течении менопаузы отражало тяжесть климактерических расстройств. Подобную закономерную динамику в сходной группе больных, оперированных в возрасте старше 45 лет, отмечают и другие авторы [7,10]. ЗГТ эстрадиолом (17β-эстрадиол) приводила к значительному росту содержания в сыворотке крови E<sub>2</sub>, достигавшему значений фолликулярной фазы нормального менструального цикла (таблица 3).

Концентрация ЛГ и ФСГ в сыворотке крови значительно снижалась, но не достигала базаль-

ного уровня нормального цикла. Степень гормональных сдвигов потенцировалась длительностью приема, либо увеличением дозы эстрогенного препарата. Дополнительное циклическое подключение гестагена (норэтистерон ацетат) нормализовывало базальные уровни гонадотропинов, приводя к более быстрому исчезновению клинической симптоматики ранних климактерических расстройств.

С целью оптимизации методов коррекции нарушений, возникающих в результате овариоэктоми, проведен сравнительный анализ применения различных препаратов ЗГТ: ливиала, климонорма, климаена, и эстрадерма-ТТС у пациенток с ПОЭС как с сохраненной (52 женщины), так и с удаленной (41) маткой. Анализ клинических и лабораторных данных после проведения ЗГТ показал неоднозначную эффективность изученных препаратов.

Климонорм и климаен относятся к группе комбинированных двухфазных средств ЗГТ, отличающихся уровнем гестагенного компонента, что следует учитывать при подборе препарата для больных с гиперпластическими процессами органов-мишеней половой системы в анамнезе. Применение этих препаратов целесообразно у пациенток с ПОЭС на фоне сохраненной матки, где не-

обходима профилактика гиперплазии эндометрия гестагенами.

Климонорм ("Иенафарм", Германия) – двухфазное соединение с постоянной дозировкой эстрогенного (эстрадиол-валерат 2 мг) и переменной – гестагенного (левоноргестрел 0,15 мг входит в последние 9 из 21 таблетки) компонентов. Малая дозировка гестагенного компонента допускает его использование при удалении яичников у женщин в молодом возрасте без сопутствующих гиперпластических процессов матки и молочных желез и отягощенного соматического и эндокринного статуса. Лечение климонормом, проведенное у 20 больных ПОЭС в течение 6 циклов, показало его наибольшую эффективность при КС легкой (83%) и средней (78%) степени тяжести. Наиболее низкая эффективность отмечена у больных с тяжелой формой синдрома (67%). Препарат обладает отсроченным действием, снижая в первую очередь вегетососудистые (1-3-й цикл лечения) и позже психоэмоциональные (2-4-й цикл) и трофические (5-6-й цикл) проявления КС. Общее число побочных реакций (мастодиния, межменструальные кровотечения) достигало 13%, однако они были непостоянными, самостоятельно купировались и не требовали отмены препарата. Масса тела, АД, основные клинические

и биохимические показатели оставались в пределах нормы. Сходные данные в отношении климонорма приводят и другие авторы [4, 6].

Климен ("Шеринг", Германия) был применен у 12 женщин. Препарат включает эстрадиол-валерат (2 мг) и ацетат ципротерона (1 мг), который входит в последние 10 из 21 таблетки. Он обладает комбинированными гестагенным и антиандрогенным свойствами. Наличие последнего позволяет рекомендовать препарат у пациенток с исходными клиническими проявлениями гиперандрогении (гирсутизм, акне) и в целях профилактики возрастной вирилизации. Кроме того, применение климена возможно у больных ПОЭС с гиперэстрогенией в анамнезе. Расширение сферы использования его в сравнении с климонормом связано с присутствием более выраженно гестагенного компонента. Наибольшая эффективность препарата отмечена в ранней постменопаузе при средней (85,7%) и тяжелой (71,4%) степенях КС. Уменьшение вегетативных симптомов отмечалось уже в 1-ю неделю приема, полный эффект — на 2-4-м цикле лечения. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что у больных с сохраненной маткой даже однодневный перерыв в приеме мог приводить к появлению межменструальных кровотечений (17%). Кроме того, прием данного препарата должен быть ограничен у лиц с исходным высоким АД и склонностью к тромбэмболическим состояниям. Сходное мнение об эффективности и сфере применения климена высказывает ряд других исследователей [6, 9].

Общим недостатком комбинированных препаратов ЗГТ климонорма и климена являлся отсроченный терапевтический эффект в отношении вегетососудистых проявлений КС, субъективно причиняющих наибольшее беспокойство этим больным. Это связано с относительно низким содержа-

нием эстрогена, направленным в первую очередь на восполнение дефицита половых стероидов в организме. Между тем, как показало наше исследование, для коррекции центральных нейрогормональных расстройств в половой системе целесообразны более высокие дозы  $E_2$ . Кроме того, эффективность  $E_2$  потенцируется дополнительным подключением больших доз гестагена. Это увеличение дозы должно носить временный характер (до исчезновения вазомоторных расстройств) с последующим переходом на поддерживающую терапию.

Эту возможность мы попытались реализовать с помощью эстрадерма-ТТС ("Сиб-Гейги", Швейцария), занимающего особое место среди методов монотерапии КС ввиду прямого подкожного способа введения строго дозированного количества  $E_2$  (17β-эстрадиол) в кровоток, минуя ЖКТ и печень, и не вызывающего побочных эффектов, характерных для перорального приема эстрогенсодержащих препаратов. Традиционная циклическая схема (6 пластырей в течение 18-20 дней с интервалом в 10 дней) предусматривает длительный, на протяжении 4-6 мес., курс лечения с постепенным, от цикла к циклу, уменьшением дозы. Начальная дозировка 50-100 мкг/сут зависит от тяжести исходного состояния. Профилактика гиперплазии эндометрия у больных с сохраненной маткой обеспечивалась назначением гестагена (норколут — 10-15 мг/сут — 7-8 дней) во вторую половину цикла лечения. Полный эффект лечения получен у 25 (83,4%) из 30 женщин, частичный — у 5 (16,6%). У лиц с исходно высоким АД препарат снижал его уровень, положительный эффект терапии отмечен и у больных с дисцифальной и кардиальной формой синдрома. Близкие результаты получены и другими авторами [5, 15]. Недостатком схемы явился отсроченный эффект — исчезновение вазомоторных симптомов

только на 2-3-м цикле лечения. Вместе с тем, эстрадерм предоставляет возможность быстрого создания высоких концентраций эстрогена в организме (100 мкг/сут и более) в целях торможения симптомов КС (короткий и ультракороткий курсы лечения) с последующим переходом на более низкие дозировки (50-25 мкг/сут). Мы использовали это преимущество с целью терапии острого ПОЭС, возникающего непосредственно (5-10 сут) после хирургического вмешательства. Лечение проведено у 10 пациенток. Показанием к операции послужил воспалительный процесс или эндометриоз яичников. У 4 больных ПОЭС сформировался на фоне оставления части одного или обоих яичников. Тяжелый синдром (с частотой приливов до 20 и более раз в сутки) наблюдался у 4 больных (у 2 — в форме дисцифального криза). Вазомоторные нарушения сопровождались эмоционально-психическими расстройствами у всех женщин. Укороченный курс лечения (4-6 пластырей с интервалом 3 дня) с применением больших суточных доз  $E_2$  (200-150 мкг/сут) позволял быстро купировать вазомоторные послеоперационные нарушения с последующим снижением дозы до 50-25 мкг/сут. Положительный эффект получен у 9 (90%) пациенток [12].

Существенным недостатком комбинированных таблетированных препаратов ЗГТ остается фиксированность дозы. Возможным путем ликвидации указанного недостатка служит повышение суточной дозы препарата в первом цикле лечения до исчезновения приливов с последующим постепенным снижением ее до поддерживающей. Подобный метод использован нами при терапии КС ливиадом (тиболоном) ("Органон", Нидерланды). Препарат обладает уникальными свойствами в силу сочетания тройной слабовыраженной эстрогенной, андрогенной и гестагенной активности. Доза 2,5 мг адекват-



на по действию 2 мг эстрадиол-валерата и принимается в постоянном режиме (1 таблетка в сутки). Наибольшую ценность у больных ПОЭС с сохраненной маткой представляет способность препарата облегчать КС, не вызывая при этом пролиферации эндометрия и возобновления циклических кровотечений (в отличие от других препаратов ЗГТ). Ливиал может применяться у пациенток не только с доброкачественными заболеваниями органов-мишеней половой системы, но и с онкопатологией в анамнезе. В ряде случаев с целью подавления имеющейся гиперплазии эндометрия возможен предварительный курс конкурентной гестагенной терапии, прежде всего — ацетата ципротерона [11]. К преимуществам препарата следует отнести также периферический сосудорасширяющий эффект, позволяющий использовать его у больных со склонностью к росту АД и тромбоэмболическим заболеваниям. Скорость ослабления КС при традиционном методе применения (1 тб/сут) у 15 женщин с ПОЭС определялась степенью тяжести последнего и носила отсроченный характер (полное прекращение приливов не ранее 2-3-го цикла лечения). Побочные эффекты лечения оказались минимальны (мастодиния — 6,7%, увеличение массы тела и/или склонность к отекам — 13,3%). Повышенные суточные дозы ливиала (3-2 тб/сут) в течение 5-10 дней с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (1 тб/сут) применены у 6 женщин. Исчезновение вазомоторных симптомов наблюдалось уже на 3-5-е сутки приема. Побочных симптомов не отмечалось. Стойкий эффект лечения достигнут у всех пациенток.

Таким образом, рассмотренные соединения, обладая различными фармакологическими характеристиками, расширяют арсенал средств патогенетической терапии и являются препаратами выбора в лечении различных

форм ПОЭС, профилактики и терапии постменопаузальных расстройств. Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что выбор препарата в целях коррекции ПОЭС требует учета многих индивидуальных факторов пациенток, включающих оценку преморбидного фона, особенности проявления и тяжести основного гинекологического заболевания, по поводу которого выполняется тотальная овариоэктомия, объем хирургического вмешательства, возраст, специфику анамнеза репродуктивной и менструальной функций, а также — сопутствующей экстрагенитальной патологии. При правильном учете всех факторов эффективность ЗГТ может достигать 80-90%.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиханова З.М. // Акуш. и гин. — 1996. — №1. — С. 11—14.
2. Балан В.Е. // Акуш. и гин. — 1995. — №3. — С. 25—28.
3. Вихляева Е.М. Климактерический синдром // Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 1997. — С. 603—650.
4. Грезер Т., Циммерманн Т., Шредер Й., Ойттель М. // Акуш. и гин. — 1994. — №5. — С. 1—3.
5. Зайдиева Я.З. // МРЖ-Х. — 1990. — №8. — С. 15—18.
6. Зайдиева Я.З. // Акуш. и гин. — 1995. — №3. — С. 28—30.
7. Киласония Л.В. Клинико-гормональная характеристика климактерия после овариоэктомии в переходном возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986. — 23 с.
8. Мануилова И.А. Клиника, патогенез и лечение посткастрационного синдрома. — М.: Медицина, 1980. — 124 с.
9. Никанорова С.А. // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины / Под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб., 1994. — С. 153—155.
10. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Посткастрационный синдром // Неоперативная гинекология. — 2-е изд. — М.: МИА, 1995. — С. 238—240.
11. Tax L., Goorissen E.M., Kicovic P.M. // Клин. фармакол. тер. — 1995. — №3. — С. 80—86.
12. Bescrovniy S.V., Tshvelev Y.V., Novicov E.I. // Gynecol. Endocrinology. — 1995. — Vol.9 suppl., №1. — P. 153.
13. Christiansen C. // First in a series on women health after menopause. — Madrid, 1992. — P. 7—8.
14. Katschnig H., Amering M. // Triangle. — 1990. — Vol.29., № 2/3. — P. 107—118.
15. Padwick M. // Documenta Ciba-Geigy. — 1988. — №10. — S. 4—5.

## О НЕКОТОРЫХ ПРИНЦИПИАЛЬНЫХ ВОПРОСАХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ ПРИ НАПРЯЖЕНИИ У ЖЕНЩИН

**Симптом недержания мочи при напряжении может наблюдаться в клинике при различных болезненных состояниях. При наличии у больных вариантов нейромышечных дисфункций мочевого пузыря и уретры хирургическое лечение не показано. Хирургическое лечение недержания мочи при напряжении является методом выбора только у больных с анатомическим вариантом заболевания, обусловленным необратимыми повреждениями как замыкательного аппарата уретры и мочевого пузыря, так и связок, поддерживающих их в физиологическом положении. В основе успеха хирургического лечения недержания мочи при напряжении лежит восстановление механизма трансмиссии внутрибрюшного давления на уретру.**

*Нет ни одной области хирургии, в которой для лечения конкретного заболевания были бы предложены многие сотни модификаций операций. Парадоксальным исключением является урогинекология, в которой для лечения недержания мочи при напряжении (НМПН) уже предложено по разным данным от 200 до 400 модификаций операций, и интенсивность поступления новых предложений не имеет тенденции к снижению. Примечательно, что все авторы новаций видят разрешение проблем НМПН в основном в совершенствовании хирургических вмешательств, практически не уделяя внимания причинам ни своих, ни чужих неудач.*

*Основной целью настоящей работы является попытка патогенетически обоснованного анализа причин неудач хирургического лечения НМПН. Материалы исследования основаны на комплексном обследовании 624 больных, направленных в НИИАГ РАМН им. Д.О.Отта с диагнозом "недержание мочи при напряжении" для хирургического лечения и которые при амбулаторном обследовании смогли продемонстрировать непроизвольную утечку мочи из уретры при одной из функциональных нагрузочных проб (проба кашлевого толчка, проба с натуживанием, проба постукивания пятками, шаговая проба с красителем). В стационаре все больные обследовались по стандартам ICS [11] с обязательным использованием комплексной одновременной непрерывной уретроцистометрии. Методические особенности, используемые нами тесты и аппаратура подробно неоднократно описаны нами в доступных широкому читателю источниках*

*[2,4,5,8,9]. Нормативные данные, позволяющие судить о нормальном функционировании механизма удержания мочи были получены нами при обследовании 50 здоровых континентных женщин. По своим параметрам полученные нами нормативы совпадают с данными ICS [11]. Согласно данным классической уродинамики [11], которые нам удалось подтвердить при обследовании здоровых женщин, в фазе накопления моча удерживалась в мочевом пузыре и в покое и при напряжении потому, что давление в уретре ( $P_{ur}$ ) остаётся более высоким, чем в мочевом пузыре ( $P_{ves}$ ). Уретрально-пузырный градиент давлений имеет физическое выражение в виде запирающего давления ( $P_{clos}$ ), абсолютная величина которого является объективным показателем особенностей функционирования механизма удержания мочи. В покое  $P_{clos} = (P_{ur} - P_{ves}) > 0$ . Следовательно, у здоровых женщин существуют механизмы, определяющие основы уретрально-пузырных взаимоотношений, которые имеют своё объективное выражение в виде динамики абсолютных значений  $P_{ur}$  и  $P_{ves}$ . Структурами, обеспечивающими динамику абсолютных величин этих параметров в покое в фазе накопления мочи являются поперечно-полосатый и гладко-мышечный сфинктеры уретры, мышцы урогенитальной диафрагмы и, в определённой степени, связочный аппарат уретры. При нормальном морфофункциональном состоянии этих структур и не нарушенном механизме нервного контроля величина  $P_{ur}$  обеспечивается тоническим напряжением их мышечного компонента, величина кото-*

рого связана с величиной тонуса детрузора мочевого пузыря. Если  $P_{ves}$  превышает определённую величину, то с появлением позыва на мочеиспускание расслабляются сфинктеры уретры, мышцы уrogenитальной диафрагмы и промежности и вместе со снижением  $P_{ur}$  происходит транслокация верхней и средней трети уретры вниз и кнаружи. При этом не только снижается абсолютная величина  $P_{ur}$ , но и уменьшается функциональная длина уретры (ФДУ) за счёт образования цистоуретральной воронки. Поэтому существует специальный механизм подавления активности детрузора во время заполнения мочевого пузыря - тонус мышцы поддерживается на относительно низком уровне.

В момент физического напряжения резко возрастающее внутрибрюшное давление ( $P_{abd}$ ) трансмиссируется на мочевой пузырь и ту часть уретры, которая с точки зрения гидравлики имеет "внутрибрюшинное" расположение. Поскольку при нормальном расположении уретры в зоне "гидродинамической" защиты обеспечивается величина передаваемой на неё доли  $P_{abd}$  ( $\Delta P_{urT}$ ), которая лишь несущественно отличается от доли  $P_{abd}$  ( $\Delta P_{vesT}$ ), трансмиссируемой на мочевой пузырь, то градиент давлений ( $P_{clos}$ ) всегда сохраняет своё положительное значение и моча удерживается в мочевом пузыре [ $P_{el} = (P_{ur} + \Delta P_{urT}) - (P_{ves} + \Delta P_{vesT}) > 0$ ].

Одним из объективных уродинамических критериев, позволяющих оценивать эффективность функционирования механизма трансмиссии является трансмиссивное соотношение или трансмиссивный индекс (ТИ), который удобно выразить в процентах:

$$TI = \frac{P_{ur} + \Delta P_{urT}}{P_{ves} + \Delta P_{vesT}} \times 100\%$$

У континентных женщин ТИ всегда больше 100% (рис.1).

О несостоятельности механизма трансмиссии свидетель-

ствуют величины  $TI < 100\%$ . Если величина  $\Delta P_{urT}$  в основном зависит от места положения средней и особенно верхней частей уретры, то величины ТИ в целом уже во многом определяются абсолютными величинами  $P_{ur}$  и  $P_{ves}$  в момент импульса  $P_{abd}$ .

Первым итогом комплексного обследования 624 больных, демонстрировавших нам наличие симптома НМПН, явилось то, что этот симптом наблюдался у больных, имевших принципиально отличную по патогенезу патологию механизма удержания мочи [1,2,3,4,5,9]. Оказалось, что инверсия  $P_{clos}$  в момент физического напряжения может происходить у больных с выраженными нарушениями уретрально-пузырных взаимоотношений, в основе которых лежат неконтролируемые повышения тонуса детрузора мочевого пузыря, как сопровождаемые ощущением позыва к мочеиспусканию, так и не сопровождающиеся характерными ощущениями ("неустойчивый" мочевой пузырь, диссинергия мочевого пузыря, "раздражённый" мочевой пузырь). Неконтролируемые повышения тонуса детрузора могут быть спровоци-

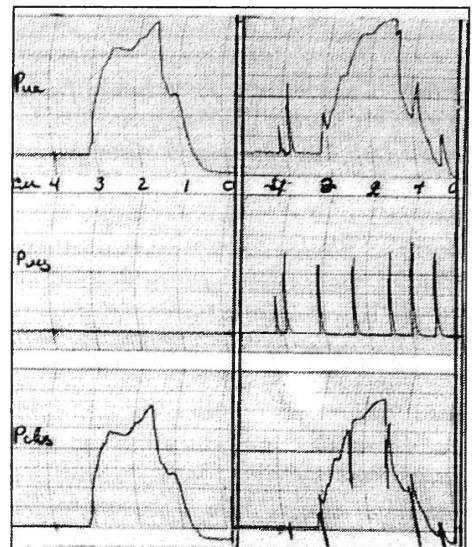


Рис. 1. Профиль уретрального давления в покое (слева) и при кашлевых толчках (справа) у здоровой континентной женщины при максимальном заполнении мочевого пузыря и появлении сильного позыва на мочеиспускание.  $P_{ves}$  около 15 см.вод.ст., функциональная длина уретры около 2,6 см. Максимальное уретральное давление 116 см.вод.ст.. Трансмиссионный индекс в точке максимального давления в уретре оказался равным 160%(!).

рованы повышением внутрибрюшного давления. При уродинамических исследованиях (рис. 2) удалось показать, что неконтролируемое повышение тонуса детрузора сопровождается иногда рез-

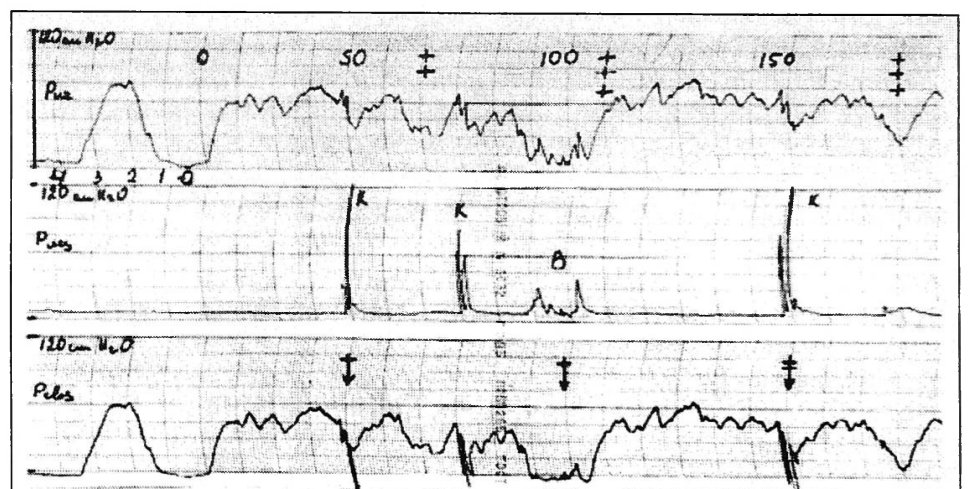


Рис. 2. Непрерывная уретроцистограмма больной 45 лет, страдавшей ургентным недержанием мочи, в период обострения которого возникал резко выраженный симптом НМПН. Слева вверху нормальный профиль уретрального давления при опорожненном мочевом пузыре. Максимальное давление в уретре около 76 см.вод.ст. Исходное давление в мочевом пузыре около 7,5 см.вод.ст. На верхней кривой видна динамика максимального уретрального давления по мере заполнения мочевого пузыря, появление спонтанных и спровоцированных (К-кашель, В-натуживание) его сокращений. На нижней - динамика внутрипузырного давления. Крестиками обозначены моменты появления позыва, стрелками - моменты непроизвольного истечения мочи во время физического напряжения. Трансмиссионный индекс при физическом напряжении составил 60... 75%.

ким падением  $P_{ur}$  и, что очень важно, патологической транслокацией уретры в результате сопутствующего расслабления мышц уrogenитальной диафрагмы и даже промежности. По мере заполнения мочевого пузыря у подобных больных постоянно возникают ситуации, когда в результате повышения  $P_{ves}$  и синхронного снижения  $P_{ur}$  величина  $P_{clos}$  достигает "критических" величин. Малейшее повышение внутрибрюшного давления приводит к инверсии  $P_{clos}$  и непроизвольной потере мочи (рис. 2). При асенсорных формах заболевания женщина не ощущает позыва при повышении  $P_{ves}$  и обычно внезапно обильно промокает даже при небольшом физическом напряжении (быстрая ходьба, бег, покашливание и т.д.). Из 624 обследованных у 156 были выявлены подобные нейромышечные дисфункции мочевого пузыря, проявляющиеся только по мере его заполнения. При опорожненном мочевом пузыре все показатели, характеризующие функции запирающего аппарата уретры, у них оказались в пределах нормы. Вторым болезненным состоянием, которое мы выявили у больных с симптомом НМПН, явились синдромы, характеризующиеся спонтанным резким снижением ФДУ и  $P_{ur}$ , что не было связано с активностью детрузора мочевого пузыря и степенью его наполнения. Эти периодически возникающие и спонтанно исчезающие отрицательные девиации  $P_{ur}$  были выявлены у части больных с дискретным характером возникновения симптома НМПН [3,4]. Эти состояния получили в литературе название "нестабильной" уретры. Их патогенетическая суть недостаточно ясна. Мы считаем их своеобразными "неврозами" мышц уrogenитальной диафрагмы, произвольного сфинктера уретры и промежности.

На рис. 3 представлена цистоуретрограмма, выполненная у женщины, страдавшей одним из вариантов нейромышечной дис-

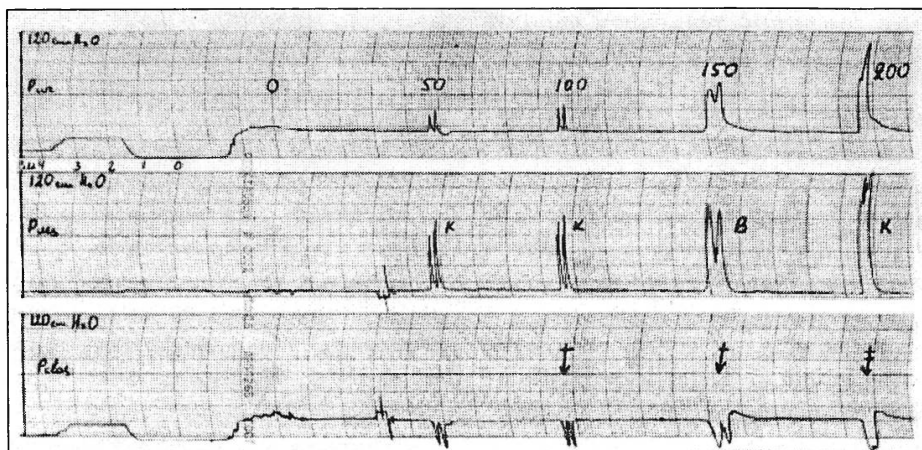


Рис. 3. "Синдром уретрального плато" у 50-летней больной, периодически демонстрирующей симптом НМПН. Крайне низкое максимальное уретральное давление на всём протяжении функциональной длины уретры при нормальных показателях внутрипузырного давления, близкого к норме, и после заполнения его. Резко нарушенный механизм трансмиссии (трансмиссионный индекс равен 75-85%). Непроизвольное истечение мочи при каждой из функциональных проб. Обозначения те же, что и на рис.2.

функции уретры (синдром уретрального плато), у которой симптомом НМПН возникал периодически, иногда достигая 3-й степени тяжести, а, затем спонтанно исчезал на некоторое время. Различные варианты «нестабильной» уретры были нами выявлены у 75 больных.

Как в первой, так и во второй группе наблюдений симптомом НМПН был обусловлен функциональной патологией. У подавляющего большинства больных этих групп при опорожненном мочевом пузыре функциональные показатели, характеризующие морфофункциональное состояние механизмов удержания мочи, всегда были в пределах физиологических, и у подавляющего большинства они нормализовались после лечения и не проявлялись далее и при заполнении мочевого пузыря [1,2,3,4,5]. В третьей группе больных оказалось 176 наблюдений НМПН 2-4-й степени тяжести, патогенез которого был обусловлен анатомическими дефектами "аппарата" удержания мочи. В результате травматических повреждений и рубцовых изменений у всех больных выявлялись патологическая транслокация уретры (уретроцеле, синдром рубцовой уретры) и морфологическая недостаточность как самого замыкательного аппара-

та уретры, так и повреждения мышц уrogenитальной диафрагмы и промежности. Мы хотели бы

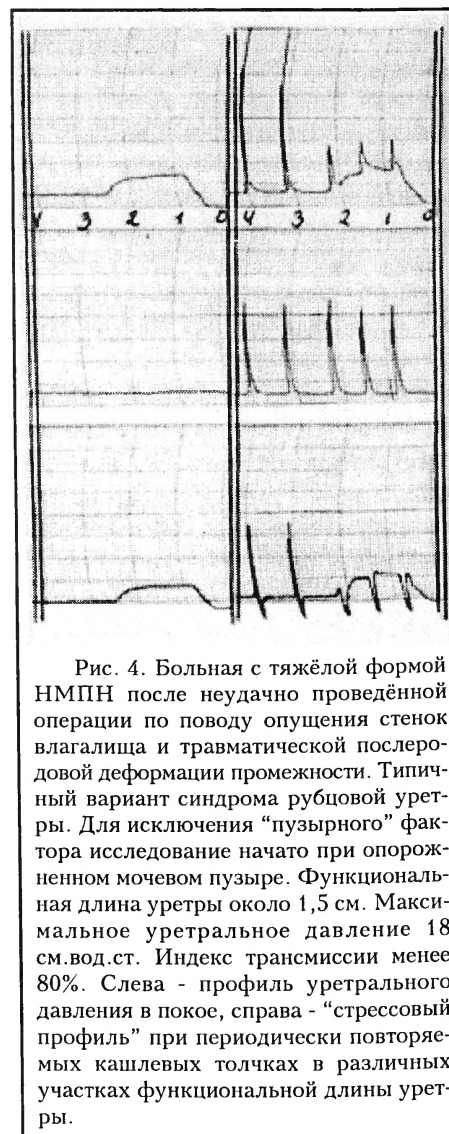


Рис. 4. Больная с тяжёлой формой НМПН после неудачно проведённой операции по поводу опущения стенок влагалища и травматической послеродовой деформации промежности. Типичный вариант синдрома рубцовой уретры. Для исключения "пузырного" фактора исследование начато при опорожненном мочевом пузыре. Функциональная длина уретры около 1,5 см. Максимальное уретральное давление 18 см.вод.ст. Индекс трансмиссии менее 80%. Слева - профиль уретрального давления в покое, справа - "стрессовый профиль" при периодически повторяемых кашлевых толчках в различных участках функциональной длины уретры.

подчеркнуть, что изолированных повреждений, исключая крайне редкие случаи неудачного выполнения операций на ней (дивертикул уретры, ранения, гипоспадия и т.д.), которые приводили бы к развитию НМПН, мы не обнаруживали. Истинный анатомический вариант НМПН всегда выступал как следствие травмы поддерживающего аппарата уретры, мышц и фасций урогенитальной диафрагмы и, как правило, промежности. Основными уродинамическими критериями истинного варианта НМПН являются укорочение ФДУ (меньше 2,6 - 2,8 см), снижение величины P<sub>ur</sub> (ниже 60 мм.рт.ст.) и нарушение механизма трансмиссии (< 100%).

Сочетание абсолютных величин указанных показателей определяет тяжесть течения НМПН. На рис. 4 демонстрируется инверсия P<sub>clos</sub> у больной с анатомическим вариантом НМПН при изучении простого и "стрессового" профилей уретрального давления при практически опорожненном мочевом пузыре. Наибольшую группу больных составили 217 женщин, продемонстрировавших симптом НМПН в основном 1-2-й степени тяжести, при уродинамическом исследовании у которых выявлялись признаки анатомической недостаточности уретры (некоторое уменьшение ФДУ при опорожненном мочевом пузыре и снижение P<sub>ur</sub> при умеренно выражен-

ных признаках "нестабильности" мочевого пузыря). Средний возраст женщин этой группы составил 54±2 года, все они находились в постменопаузе. При осмотре почти у всех выявлены умеренные или, реже, средние степени опущения стенок влагалища и выраженные субатрофические процессы в слизистой влагалища и шейки мочевого пузыря. НМПН как медицинская проблема возникла у этой группы больных в пери- и постменопаузальном периодах жизни. Эти больные легко соглашались на проведение консервативной терапии, которая почти у 60% из них приводила к значительному улучшению состояния и снятию медицинских проблем НМПН. Опыт показал, что при смягчении или полном снятии явлений "нестабильности" мочевого пузыря степень тяжести НМПН, зависящая от анатомического компонента, уменьшается. Поддерживающее медикаментозное лечение, лечебная физкультура, умелое использование форсажных механизмов удержания мочи при напряжении (волевое напряжение мышц промежности) снимает остроту проблемы и не ведёт к ограничению трудоспособности больных.

Таким образом, в чистом виде функциональные варианты НМПН (нейромышечные дисфункции мочевого пузыря и уретры) были выявлены нами у 37% больных, истинная стресс-инконтиненция, обусловленная анато-

мическими дефектами "аппарата" удержания мочи - в 28% и у 35% больных были выявлены комбинированные формы заболевания. Следовательно, хирургическое вмешательство как метод выбора лечения НМПН показано только тем больным, у которых непроизвольное неконтролируемое волей истечение мочи в момент физического напряжения сопровождается повышением абдоминального и внутрипузырного давления при полном отсутствии активности детрузора и спонтанных отрицательных девиаций внутриуретрального давления. Симптом НМПН у больных первой и второй группы не может быть излечен с помощью традиционных оперативных методов лечения стресс-инконтиненции; часть больных четвёртой группы может быть оперирована после ликвидации или смягчения функционального компонента НМПН. Есть основания полагать, что одним из важнейших резервов снижения числа неудач хирургического лечения НМПН является глубина выяснения сущности патогенеза симптома, с которым больная обратилась к врачу. Например, при обследовании 78 больных с рецидивом НМПН, которые были оперированы в других лечебных учреждениях, у 70 мы обнаружили резко выраженные признаки "нестабильности" мочевого пузыря и у 8 - синдром рубцовой уретры. Если в 60-е годы в нашей клинике оперировалось

Основные уродинамические показатели, характеризующие функционирование механизмов удержания мочи при стрессе у оперированных больных с истинной стресс-инконтиненцией при различных функциональных результатах вмешательства

Группа больных	Число наблюдений	Время исследования	Функциональная длина уретры, см	Максимальное запирающее давление в покое, см.вод.ст.	Трансмиссионное отношение, %
Клинически здоровые	75	до операции	2,6±0,8	48±10	83±5
		через 2-7 лет после операции	2,9±0,5	54±11	112±10
Рецидив НМПН	34	до операции	2,4±0,9	37±15	80±17
		через 0,5-3 года после операции	2,5±1,2	41±12	79±14

100% больных, имевших симптом НМПН, то с начала 80-х годов, после внедрения в нашу практику современных уродинамических методов обследования, оперативному лечению подвергается едва ли четвертая часть из них. Чем же обусловлены рецидивы НМПН после хирургического лечения анатомических вариантов заболевания? Наши исследования, совпадающие с данными других авторов [12,13], показали, что основные причины неудач заключены в плохой фиксации верхней части уретры и шейки мочевого пузыря (см. таблицу) в зоне так называемой гидравлической защиты [6,9,10]. Только эта манипуляция при её успешном выполнении позволяет восстановить механизм трансмиссии и добиться клинического излечения. Более четверти века мы при тяжёлых формах НМПН (3-я и 4-я степень) используем позадилонную фиксацию уретры и влагалища с обязательной перинеолеваторопластикой [7], которая существенно улучшает функциональные результаты вмешательства исключительно за счёт восстановления механизма трансмиссии.

В задачу нашей работы не входила пропаганда или критика тех или иных методов хирургического лечения НМПН. Наш опыт в этом отношении позволяет нам прийти к двум принципиальным выводам:

1. Хирургическому лечению подлежат только больные с анатомическим вариантом НМПН, при котором исключено наличие функциональных компонентов НМПН.

2. Успех хирургического лечения анатомических вариантов НМПН зависит от правильной фиксации верхней части уретры и шейки мочевого пузыря в зоне гидравлической защиты, что восстанавливает механизм трансмиссии. Укрепление мышц тазового дна мы считаем обязательной процедурой при выполнении любых модификаций уретровагинаексий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алипов В.И., Савицкий А.Г. Роль уретрально-пузырной диссинергии в патогенезе недержания мочи при напряжении // Акуш. и гинек. - 1982- №11. - С.7-10.

2. Алипов В.И., Савицкий А.Г. Выявление и лечение некоторых видов дисфункций мочевого пузыря у женщин, имеющих симптом недержания мочи при напряжении // Акуш. и гинек. - 1985. - №2. - С.69-74.

3. Савицкий А.Г. "Нестабильность" уретры у женщин с недержанием мочи при напряжении // Урология и нефрология. - 1985. - С.28-31.

4. Савицкий А.Г. Комплексная непрерывная уретроцистометрия при обследовании женщин с жалобами на недержание мочи при напряжении // Акуш. и гинек. - 1987- №11. - С.55-59.

5. Савицкий А.Г. Доуродинамическая диагностика симптомов недержания мочи в связи с напряжением у женщин (в помощь практическому врачу). Издательство "Альвис", СПб. 1993. - 44 с.

6. Савицкий Г.А. Патогенетическое обоснование целесообразности применения некоторых хирургических процедур при лечении недержания мочи при напряжении у женщин // Проблемы хирургии в акушерстве и гинекологии. М., 1995. - С. 250-251.

7. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д. Позадилонная пластика сфинктера уретры и фиксация шейки мочевого пузыря при недержании мочи у женщин // Акуш. и гинек. - 1973. - №3. - С.64-65.

8. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. Уродинамическая характеристика элевационного теста // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной системы женщины. Л. - 1990. - С.111-112.

9. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г., Аганезова Н.В. О некоторых принципиальных вопросах хирургического лечения недержания мочи при напряжении // Состояние и актуальные

проблемы оперативной гинекологии. - СПб. - 1992. - С.75-77.

10. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Патофизиология нарушений трансмиссии в момент повышения внутрибрюшного давления // Актуальные проблемы физиологии и патологии репродуктивной системы женщины. Л. - 1990. - С.112-113.

11. Abrams P., Fenely R., Tonens M. Urodynamics. - Berlin-Haidelberg-New York. - 1983.

12. Bergman A., Ballard Ch., Koonings P. Comparison of three different surgical procedures for genuine stress incontinence: Prospective randomized study // Am.J.Obstet.Gynecol. - 1989. - V. 160. - №12. - pp. 1102-1106.

13. Bergman A., Koonings P., Ballard Ch. Primary stress urinary incontinence and pelvic relaxation: Prospective randomized comparison of three different operation // Am.J.Obstet.Gynecol. - 1989. - V. 161. - № 1. - pp. 97-101.

Б. Н. НОВИКОВ

Санкт-Петербургский Государственный  
медицинский Университет  
им. акад. И. П. Павлова,  
Кафедра акушерства и гинекологии

## ПРИМЕНЕНИЕ АУГМЕНТИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГНОЙНО - СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

**Частота операции кесарева сечения составляет в Санкт-Петербурге 11,9 – 13,4 % от общего числа родов. Специфическим методом профилактики гнойно-септических осложнений после операции является введение пациенткам антибиотиков. Проведено сравнение профилактической эффективности цефалоспоринов и аугментина вводимых во время и в ближайшие сутки после хирургического вмешательства. Показано, что внутривенное введение 1,2 г аугментина во время и двукратное введение 0,6 г препарата с интервалом в 12 часов после операции снижает риск послеоперационных осложнений до 7 %, уменьшает продолжительность пребывания родильниц в стационаре.**

Одним из основных показателей работы родовспомогательных учреждений является частота операции кесарева сечения. В Санкт-Петербурге на фоне относительной стабилизации количества родов (32 - 35 тыс. в год) отчетливо просматривается тенденция к увеличению частоты абдоминальных родоразрешений. С 1994 года частота применения кесарева сечения увеличилась с 11,9 до 13,4% в 1997 году. Таким образом, в 1997 году количество операций составляет около 4,5 тыс. На самом деле эта цифра несколько выше, так как не учитывает операции кесарева сечения, выполненные во втором триместре беременности по медицинским и социальным показаниям.

Широкое применение поперечного разреза матки в нижнем сегменте, зашивание раны непрерывным швом с использованием современных шовных материалов наряду с профилактическим введением антибактериальных препаратов во время или сразу после операции, к сожалению, не гарантирует от возникновения гнойно-септических осложнений. В специальной литературе отмечено, что частота осложненного течения послеоперационного периода колеблется в пределах от 6,6 до 47,2% от общего числа операций кесарева сечения [2,3].

Совокупность профилактических мер для снижения риска гнойно-воспалительных заболеваний после операции кесарева сечения принято разделять на специфические и неспецифические [1]. К неспецифическим следует отнести особенности оперативного доступа в брюшную полость, рас-

сечение стенки матки в нижнем ее сегменте, технику зашивания раны матки, выбор оптимального шовного материала.

Важным направлением профилактики гнойно-септических осложнений следует считать медикаментозную и немедикаментозную стимуляцию защитных сил организма. Хорошо известно, что беременность развивается на фоне иммунодефицита, степень которого может нарастать после родоразрешения и особенно после хирургического вмешательства и наркоза. В этом случае складываются благоприятные условия для активации условно-патогенной флоры и развивается клинически выраженный воспалительный процесс.

По данным Е.А.Чернухи и соавторов (1998) состояние вагинального микроценоза характеризуется преобладанием условно-патогенных микроорганизмов – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.* и т. д. С другой стороны, у 20% пациенток наблюдаются такие выраженные дисбиотические процессы, как вагинальный кандидоз и бактериальный вагиноз.

Таким образом, совокупность факторов способствует значительной частоте гнойно-воспалительных заболеваний после операции кесарева сечения по сравнению с естественными родами. Эндометрит, перитонит, сепсис после кесарева сечения встречаются в 8 - 10 раз чаще.

Основным методом профилактики перечисленных осложнений после операции является превентивное введение антибиотиков. Вопросы выбора препарата и способы его введения достаточно

Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней



подробно обсуждаются в специальной литературе. Как правило, это препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, метронидазол. Эффективность отдельных препаратов или их комбинаций колеблется в пределах от 54,4% при использовании ампициллина - до 96,3% в случае применения внутривенного вливания метронидазола за 30 минут до начала операции (см. таблицу).

В качестве антибактериального профилактического средства в акушерской практике относительно редко использовался аугментин. Вместе с тем, это антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Входящая в состав препарата клавулановая кислота обеспечивает устойчивость амоксициллина к воздействию бета-лактамаз, расширяя тем самым спектр его действия.

Совокупность позитивных свойств препарата способствовала широкому его применению в

хирургии в качестве профилактического средства послеоперационных инфекций после вмешательства на органах ЖКТ, почках и т. д.

С целью изучения профилактической эффективности этого препарата в акушерстве нами проведен анализ течения послеоперационного периода после внутривенного введения 1,2 г аугментина во время операции после пересечения пуповины и последующего двукратного введения препарата по 0,6 г с 12-часовым интервалом. По указанной методике препарат вводился 57 женщинам (1-я группа). В качестве групп сравнения выбраны роженицы, родоразрешенные путем операции кесарева сечения, получавшие в качестве профилактического средства цефазолин - 1 г (50 наблюдений, 2-я группа) и не получавшие антибиотикопрофилактики (12 наблюдений, 3-я группа). Группы сопоставимы по показаниям к операции, их плановости или срочности. Методика вмешательства во всех группах была идентичной - чревосечение по методу Пфанненшти-

ля, кесарево сечение поперечным разрезом в нижнем сегменте.

Среди пациенток 1-й группы (аугментин) осложнения в течение послеоперационного периода встретились лишь у 9 пациенток, в том числе анемия, обострение хронического пиелонефрита, гематома передней брюшной стенки, гематома широкой маточной связки. Если пренебречь осложнениями, связанными с техническими погрешностями (гематома передней брюшной стенки, гематома широкой маточной связки) и анемизацией больных, имевших и до операции низкое содержание гемоглобина, частота осложненного течения послеоперационного периода составит менее 7%. Продолжительность послеоперационного пребывания пациенток в клинике составила в среднем 9,9 койко-дня.

Во 2-й группе наблюдений (цефазолин) осложненное течение послеоперационного периода наблюдалось в 20 случаях (40%). В частности, субинволюция матки - 9 (18%), тромбофлебит вен голени - 2 (4%), анемия - 6 (12%), гематома широкой маточ-

Клиническая эффективность антибиотикопрофилактики гнойно-септических осложнений после кесарева сечения [1]

Авторы	Препарат, схема введения	Клиническая эффективность, %
Цвелев Ю.В. и др., 1998	Метронидазол за 30 мин. до операции	96,3
Bibi M. et al., 1994	Цефепим, гентамицин, метронидазол	89,0
Cormier Ph. et al., 1989	Цефотетан однократно после пережатия пуповины	74,5
Fernandez H. et al., 1993	Аугментин однократно после родов	99,3
Gerber B. et al., 1989	Ампициллин, гентамицин после пережатия пуповины и через 8 ч.	54,4
Jacobi P. et al., 1994	Цефазолин однократно до пережатия пуповины	91,0
Neuman M. et al., 1990	Пенициллин, тетрациклин после пережатия пуповины и через 12 ч. Пенициллин, тетрациклин после пережатия пуповины и через 3 сут.	85,4 86,4
Racinet C. et al., 1990	Цефотетан однократно после пережатия пуповины	87,5
Rijhsinghoni A. et al., 1995	Ампициллин после пережатия пуповины Ампициллин/сульбактам после пережатия пуповины	64,7 91,2
Ruiz-Mareno J.A. et al., 1991	Метронидазол однократно после пережатия пуповины	84,0
Sokolowski H. et al., 1989	Метронидазол на 1 - 8-е сутки	79,0
Vin Mandach U. et al., 1993	Цефокситин в течение 1-х суток Цефтриаксон однократно	75,7 83,9



ной связки, мастит, метроэндометрит – по 1. При исключении из числа осложнений анемии и гематомы широкой маточной связки частота осложнений тем не менее составляет 26%, что значительно выше, чем при использовании аугментина (7%). Средняя продолжительность койко-дней составила 11,5.

Еще более высокой была частота осложнений в 3-й группе наблюдений (без профилактического введения антибиотиков). Осложненное течение послеоперационного периода наблюдалось в 9 случаях (75%). В основном это субинволюция матки – 42% и воспалительные изменения послеоперационной раны передней брюшной стенки.

Сравнительный анализ осложненного из-за субинволюции матки послеоперационного периода в первой группе пациенток не дал возможности объяснить осложнения ни продолжительностью родов, ни длительностью безводного промежутка, ни длительностью операции. Не представляется возможным объяснить осложнения очередностью операции в течение суток. Все осложнившиеся вмешательства были выполнены в операционном зале первыми в течение суток.

Полученные данные однозначно свидетельствуют о высокой сравнительной эффективности аугментина. Однако клиническая эффективность препарата оказалась ниже, чем в некоторых исследованиях. В частности, по некоторым данным [6], аугментин оказался эффективным в 99,3% наблюдений.

Не исключено, что различия в профилактической эффективности аугментина определяются контингентом пациенток, получавших препарат. Все наблюдавшиеся нами роженицы имели ту или иную соматическую патологию: хронические неспецифические заболевания легких, пиелонефрит, заболевания ЛОР-органов, анемию, т. е. относились к группе повышенного риска гнойно-вос-

палительных заболеваний в послеоперационном периоде.

Косвенным подтверждением этой мысли может быть сопоставление данных литературы с полученными нами результатами там, где в качестве профилактического средства использовались цефалоспорины.

Таким образом, как анализ специальной литературы, так и собственные наблюдения однозначно свидетельствуют о целесообразности проведения профилактики гнойно-воспалительных заболеваний после операции кесарева сечения аугментином.

Более того, использование аугментина при его относительно невысокой стоимости снижает продолжительность послеоперационного пребывания пациенток в стационаре, что, безусловно, экономически выгодно при работе в условиях обязательного медицинского страхования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баев О.Р., Стрижаков А.Н. // Вест. Росс. ассоц. акуш. гин., 1997, № 4, с 40 – 47.
2. Гуртовой Б.Л. // Вест. Росс. ассоц. акуш. гин., 1994 № 1, с. 16 – 21.
3. Кулаков В.И. // Акуш. и гин., 1994, №1, с. 25 – 28.
4. Серов В.Н. Профилактика и лечение перитонита после кесарева сечения. Методы гравитационной хирургии крови и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии // М., 1996, с. 23 – 36.
5. Чернуха Е.А., Ванько Л.В., Чилинтаров Р.Х. и др. // Акуш. и гин., 1994, № 6 с. 33 – 37.
6. Fernandez H., Gagnepain A., Bourget et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1993, v. 50, 3, p. 169 – 175.
7. Watts D.H., Krohn M.A., Hiller Sh., Eshenbach D.A. // Obstet a. Gynec., 1990, v. 75, № 1, p. 52 – 58.

Е. Г. ГУМЕНЮК,  
Л. А. САМОРОДИНОВА

Кафедра акушерства и гинекологии  
Петрозаводского государственного  
университета, г. Петрозаводск

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДАНОВАЛА И ОМНАДРЕНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

**Изучены исходный уровень гонадотропных, стероидных гормонов в крови, рецепторов эстрадиола и прогестерона в эндометрии у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями в пременопаузе, а также их динамика на фоне и после гормональной терапии. Дановал и оксипрогестерон-капронат в сочетании с омнадреном оказывали различное воздействие на параметры гормонального гомеостаза и рецепторного аппарата эндометрия. Антигонадотропный эффект дановала проявлялся в снижении уровня ФСГ, эстрадиола, прогестерона в крови и стероидных рецепторов в эндометрии, чего не было отмечено при назначении другого вида терапии. Эффективность лечения при назначении дановала была 88,24%, при терапии оксипрогестерон-капронатом с омнадреном – 62,50%. Сделан вывод, что назначение дановала при лечении больных с ДМК в пременопаузе более целесообразно с учетом широкого спектра антигонадотропного действия.**

*В основе терапии дисфункциональных маточных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе несомненно лежат гестагенные препараты. Тем не менее препараты, обладающие андрогенным действием, играют определенную роль при лечении больных с указанной патологией [2, 4, 6, 8, 10, 13, 18]. Среди доступных нам препаратов следует отметить даназол и омнадрен.*

*Фармакологический эффект даназола и его аналогов сопровождается прежде всего наступлением искусственной псевдоменопаузы, эффект которой используется при лечении гормонозависимых патологических состояний репродуктивной системы женщины [2]. Многочисленные исследования показали, что даназол предотвращает выброс ФСГ и ЛГ в середине цикла, не подавляя существенно базальные уровни ФСГ и ЛГ; может связываться практически со всеми видами стероидных рецепторов, причем может действовать как агонист, антагонист или вызывать смешанное воздействие; не взаимодействует с эстроген-рецепторами; подавляет множественные энзимы стероидогенеза; увеличивает метаболический уровень прогестерона. Получены данные о краткосрочности и обратимости антигормонального действия даназола [1, 2, 7, 12, 17].*

*Андрогенный эффект даназола является одним из главных фармакологических действий, вследствие которого это лекарство вызывает атрофию эндо-*

*метриальной ткани. При связывании с прогестерон-рецепторами препарат оказывает комплексное воздействие, при этом возникают секреторные изменения в эндометрии, что свидетельствует о том, что даназол является агонистом прогестерона [10, 14, 15, 16].*

*Получены положительные результаты при лечении даназолом больных пременопаузального возраста с ациклическими кровотечениями [4, 11, 13]. После отмены препарата содержание гонадотропных и половых стероидных гормонов практически не отличалось от их исходных значений до начала лечения. Тормозящее влияние указанных препаратов на стероидогенез в яичниках сохранялось в течение более продолжительного времени [4]. Некоторые авторы рекомендуют применять препарат с целью модулирования гормональной чувствительности рецепторов слизистой тела матки для подготовки к длительному лечению гестагенами [3, 9, 15].*

*Свойства андрогенов угнетать деятельность яичников и вызывать атрофические изменения в эндометрии давно использовались для подавления менструальной функции у женщин старше 48-50 лет с ДМК [5, 6, 8]. Отличительной особенностью андрогенов является анаболическое действие. В настоящее время андрогены в чистом виде при лечении женщин используются гораздо реже, однако в ряде случаев по-прежнему являются незаменимыми, особенно в сочетании с пролонгирован-*

ными гестагенами для подавления менструальной функции в пременопаузе [5,6,8,9].

Учитывая противоречивые данные литературы, мы решили провести сравнительный анализ эффективности указанных препаратов, а также оценить их влияние на гормональный гомеостаз и стероидные рецепторы в эндометрии у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями в пременопаузе.

## Материал и методы

Под наблюдением находилось 46 больных с дисфункциональными маточными кровотечениями (ДМК) в пременопаузе и 24 практически здоровые женщины аналогичного возраста. У всех больных при морфологическом исследовании эндометрия, полученного в ходе лечебно-диагностического выскабливания на фоне ДМК, была выявлена гиперплазия эндометрия различной степени.

Для терапии больных с ДМК в пременопаузе использовался дановал (Danoval), который назначался по 400 мг в сутки в непрерывном режиме в течение 6 месяцев.

Для подавления менструальной функции у женщин более старшего возраста использовалось сочетание оксипрогестерона-капроната (ОПК) и омнадрена. ОПК назначался по 250-500 мг 2-3 раза в неделю в непрерывном режиме в течение 6 месяцев. На протяжении 4,5,6-го месяца подключался омнадрен-250 (Omnapren 250) по 1 мл однократно ежемесячно.

Повторный забор образцов эндометрия производился через 6 месяцев гормонотерапии в режиме отмены препаратов на 21-25-й день нормального или условного менструального цикла. Сроки получения материала для исследования уровня рецепторов совпадали с временем проведения морфологического исследования эндометрия.

Уровень цитоплазматических рецепторов эстрадиола (РЭ) и

прогестерона (РП) определяли уголь-декстрановым методом с использованием меченных по тритию соответствующих гормонов. Количество белка в гомогенатах эндометрия исследовали методом Лоури. Рецепторположительными считали образцы эндометрия, в цитозоле которых содержалось не менее 8 фмоль на 1 мг белка для рецепторов эстрадиола и не менее 10 фмоль/мг на 1 мг белка для рецепторов прогестерона.

Кровь для изучения гормонального статуса забиралась из локтевой вены утром с 8 до 9 часов. Первое исследование проводилось на фоне ДМК, в дальнейшем при динамическом исследовании - через 3 и 6 месяцев на фоне гормонального лечения, а также через 3 и 6 месяцев после завершения курса терапии, преимущественно на 7-9-й день условного цикла.

Уровень фоллитропина, (ФСГ), лютропина (ЛГ), пролактина (ПрЛ) исследовался с помощью наборов ИФА «Cobas Core» ЗАО «Рош-Москва» одностадийным твердофазным иммуноферментным методом. Исследование эстрадиола (Э2), прогестерона (П), тестостерона (Т) проводилось радиоиммунологическим методом с помощью наборов РИА-ПР СП «Белорис».

В контрольной группе исследование морфологической картины эндометрия, стероидных рецепторов в нем и гормонов в крови проводилось однократно в соответствующие сроки.

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере Pentium-133 с использованием программы «Statistica» (версия 6.0) для «Windows-95». Вычисляли средние величины ( $M$ ) и среднюю ошибку ( $m$ ). Достоверность различий оценивали по  $t$  критерию Стьюдента. Статистический показатель считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты и исследования

Средний возраст больных, по-

лучавших дановал (23 человека), составил  $44,53 \pm 0,39$  лет; оксипрогестерон-капронат в сочетании с андрогенами (23 пациентки) -  $51,81 \pm 0,61$  лет; в контрольной группе -  $45,75 \pm 0,68$  лет.

Из общего числа женщин, получавших дановал, у 3 (13,04%) была выявлена железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ); у 18 (78,26%) - железисто-кистозная гиперплазия (ЖКГЭ); у 2 (8,70%) - ЖКГЭ с очаговым аденоматозом. В группе больных, получавших ОПК, у 6 (26,08%) имелась морфологическая картина ЖГЭ; у 10 (43,48%) - ЖКГЭ; у 1 (4,35%) - ЖГЭ в сочетании с очаговым аденоматозом; у 5 (21,74%) - ЖКГЭ в сочетании с очаговым аденоматозом; у 1 (4,35%) - пролиферация эндометрия.

В табл. 1 показана динамика гонадотропных гормонов и пролактина у пациенток, получавших вышеописанные препараты.

Исходный уровень ФСГ у пациенток, получавших дановал, не отличался существенно от контроля. Назначение препарата приводило к снижению уровня гормона через 3 месяца, однако через 6 месяцев показатель возвращался к исходной цифре. После отмены лечения следует отметить постепенное повышение уровня гонадотропина, который через год наблюдения достиг среднего показателя  $46,04$  ( $6,98$  мМЕ/мл).

Несмотря на некоторые колебания уровня ЛГ и пролактина во время лечения, существенных различий с контролем и исходными данными у пациенток, получавших дановал, мы не получили.

В табл. 2 показана динамика уровня стероидных гормонов на фоне лечения вышеописанными препаратами. Если на фоне ДМК средний уровень эстрадиола не отличался от показателя в контроле, то через 3 месяца происходило снижение содержания гормона более чем в два раза. Достоверное снижение уровня эс-

**Динамика уровня гонадотропных гормонов у больных с ДМК в пременопаузе на фоне и после проведения терапии**

Таблица 1

Препарат	Контроль	1	2	3	4	5
	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$
<b>ФСГ, мМЕ/мл</b>						
Дановал	29,01±4,45 n=20	17,29±3,98 n=20	8,39±1,78 n=17	17,08±3,59 n=16	38,36±5,28 n=17	46,04±6,98 n=16
ОПК+А		35,11±8,42 n=17	38,09±9,46 n=16	51,47±12,56 n=16	48,19±8,18 n=16	61,85±9,26 n=15
<b>ЛГ, мМЕ/мл</b>						
Дановал	10,34±2,52 n=20	5,66±1,19 n=20	6,48±2,08 n=17	7,51±2,09 n=16	8,56±1,95 n=17	10,11±2,00 n=16
ОПК+А		9,34±1,67 n=17	14,04±3,22 n=16	14,39±4,07 n=16	13,05±2,38 n=16	17,57±2,56 n=15
<b>ПрЛ, мМЕ/мл</b>						
Дановал	338,49±39,24 n=20	319,00±50,99 n=20	295,18±44,70 n=17	312,84±40,03 n=16	395,22±62,10 n=17	451,59±55,07 n=16
ОПК+А		287,34±50,96 n=17	317,67±58,97 n=16	331,23±41,16 n=16	306,73±47,49 n=16	273,46±44,16 n=15

n - число больных; M - средняя величина; t - средняя ошибка; ОПК+А - оксипрогестерон-капронат в сочетании с андрогенами; исследование выполнено: 1 - на фоне дисфункционального маточного кровотечения; 2 - через 3 месяца лечения; 3 - через 6 месяцев лечения; 4 - через 3 месяца после отмены препаратов; 5 - через 6 месяцев после отмены препаратов.

**Динамика уровня стероидных гормонов у больных с ДМК в пременопаузе на фоне и после проведения терапии**

Таблица 2

Препарат	Контроль	1	2	3	4	5
	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$
<b>Эстрадиол, нмоль/л</b>						
Дановал	0,36±0,07 n=20	0,26±0,05 n=20	0,12±0,04 n=17	0,19±0,09 n=16	0,31±0,07 n=17	46,04±6,98 n=16
ОПК+А		0,11±0,03 n=17	0,10±0,05 n=16	0,17±0,04 n=16	0,11±0,05 n=16	0,10±0,05 n=15
<b>Прогестерон, нмоль/л</b>						
Дановал	2,52±0,67 n=20	5,88±0,86 n=20	4,88±0,66 n=17	2,59±0,43 n=16	5,12±1,46 n=17	7,33±1,50 n=16
ОПК+А		0,94±0,16 n=17	1,69±0,45 n=16	3,31±1,05 n=16	2,72±1,32 n=16	0,63±0,21 n=15
<b>Гестостерон, нмоль/л</b>						
Дановал	4,98±0,63 n=20	5,01±0,74 n=20	13,44±1,921 n=17	11,59±1,68 n=16	7,64±1,32 n=17	7,58±1,80 n=16
ОПК+А		5,54±0,66 n=17	7,01±0,92 n=16	9,81±1,06 n=16	6,40±1,03 n=16	4,15±0,37 n=15

n - число больных; M - средняя величина; t - средняя ошибка; ОПК+А - оксипрогестерон-капронат в сочетании с андрогенами; исследование выполнено: 1 - на фоне дисфункционального маточного кровотечения; 2 - через 3 месяца лечения; 3 - через 6 месяцев лечения; 4 - через 3 месяца после отмены препаратов; 5 - через 6 месяцев после отмены препаратов.

**Динамика уровня РЭ и РП в эндометрии у больных с ДМК в пременопаузе в зависимости от вида препарата**

Таблица 3

№	Препарат	РЭ, фмоль/мг		РП, фмоль/мг		РП/РЭ	
		I	II	I	II	I	II
		$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$
1.	Дановал n=14	54,31±21,50	22,71±6,44	76,40±20,08	27,93±8,88#	3,13±0,57	1,74±0,30
		P>0,1		P<0,05		P<0,05	
2.	ОПК+А nI=12 nII=9	43,08±9,71	32,33±12,73	32,33±10,79*	56,44±20,67	1,25±0,40	3,55±1,57
		P>0,2		P>0,2		P>0,1	
3.	Контроль n=11	33,73±5,95		71,24±7,36		3,06±0,78	

I - исследование на фоне ДМК; II - исследование после лечения; n - число больных; РЭ - рецепторы эстрадиола; РП - рецепторы прогестерона; различия достоверны: \* - p<0,05; # - p<0,005 по сравнению с контролем; P - различия между I и II исследованиями.

традиола сохранялось и через 6 месяцев. После отмены антигонадотропного препарата концентрация гормона возвращалась к исходному показателю.

Содержание прогестерона при первом исследовании было выше, чем в контроле. В дальнейшем заметное снижение его по сравнению с исходным уровнем отмечено через 6 месяцев. После отмены лечения уровень гормона несколько повышался.

Уровень тестостерона на фоне ДМК не отличался от показателя в контрольной группе. На фоне приема препарата концентрация гормона повышалась с высокой степенью достоверности. Через год наблюдения уровень тестостерона по-прежнему превышал нормальные показатели.

Назначение сочетания ОПК с андрогенами приводило к постепенному повышению концентрации ФСГ в крови, которая через год достигла  $61,85 \pm 9,26$  мМЕ/мл, достоверно превысив контрольный уровень. Подобная закономерность отмечена и при изучении уровня ЛГ в динамике. Концентрация пролактина в крови не претерпевала существенной динамики за весь период наблюдения.

При обследовании данной группы пациенток было установлено, что показатели уровня эстрадиола на фоне ДМК в ходе гормональной терапии и при дальнейшем наблюдении оставались на низких цифрах и были достоверно ниже по сравнению с контролем.

Исходный уровень прогестерона был существенно ниже, чем в контрольной группе. Через 6 месяцев терапии концентрация прогестерона в крови по сравнению с исходным показателем повышалась, но через год становилась ниже исходного показателя.

Средний уровень тестостерона при первом исследовании достоверно не отличался от контроля, но слегка превышал нормальные показатели для женщин. На фоне терапии ОПК и омнадреном заметное увеличение содер-

жания тестостерона в крови отмечено через 6 месяцев. Через год этот показатель соответствовал нормальным цифрам.

Исследование уровня стероидных рецепторов (табл. 3) показало, что при назначении дановала содержание РП существенно снижалось по сравнению как с исходным, так и с контрольным показателем. Отмечена тенденция к снижению уровня РЭ после терапии. Применение ОПК с андрогенами не приводило к существенной динамике стероидных рецепторов. Следует отметить, что на фоне терапии содержание РП имело тенденцию даже к некоторому увеличению

У всех больных, получавших дановал, через 1-2 месяца терапии наступала псевдоменопауза, продолжавшаяся различное время. Морфологическое излечение, т.е. отсутствие гиперплазии эндометрия через 6 месяцев гормонотерапии, наступило у 88,24% больных, принимавших дановал, и у 62,50% женщин, получавших ОПК в сочетании с омнадреном. Отдаленные результаты за трехлетний период проанализированы у 21 и 20 женщин соответственно. После отмены дановала стойкая менопауза наступила у 4 (19,05%), после завершения курса ОПК в сочетании с андрогенами - у 12 (60%) больных. Частота рецидива ДМК была одинаковой - 9,52 и 10%. Оперативное лечение по поводу сочетанной доброкачественной патологии эндо- и миометрия было выполнено у 3 женщин, ранее принимавших дановал (14,29%), и у 5 пациенток, получавших ОПК с омнадреном (25%). Следует отметить, что гистологическое исследование макропрепаратов после операции у женщин более старшего возраста, получавших ОПК с омнадреном, выявило высокую частоту патологии яичников. Опухоли яичников были представлены серозной кистой (1), цилиоэпителиальной кистой (1), андробластомой (1). У двух пациенток обнаружен эндометри-

оз яичника, еще у двух - текама-тоз стромы.

## Заключение

Как показало проведенное исследование, дановал и ОПК в сочетании с омнадреном по-разному влияли на изучаемые параметры гормонального гомеостаза и рецепторного аппарата эндометрия. Уровень ФСГ и ЛГ в крови на фоне ДМК у больных, получавших ОПК с омнадреном, почти в два раза превышал аналогичный показатель у женщин, лечившихся дановалом. Подобный факт можно объяснить возрастными различиями между группами. Назначение дановала приводило к снижению содержания ФСГ в крови на 51,47%, тогда как применение ОПК с омнадреном практически не влияло на его уровень в процессе терапии. К концу лечения содержание ФСГ в крови у женщин, получавших дановал, вновь повышалось и соответствовало базальному уровню, а в другой группе постоянно увеличивалось на протяжении наблюдения. Таким образом, уровень ФСГ у больных, получавших дановал, несмотря на более молодой возраст, к концу наблюдения свидетельствовал о возможном наступлении менопаузы в ближайшее время. Согласно исследованиям других авторов [3,4], назначение даназола приводило к снижению ФСГ и ЛГ в плазме периферической крови на 70 и 68% соответственно. В нашем исследовании мы не получили данных, свидетельствующих о значительном воздействии препарата на уровень ЛГ. Кроме того, не было выявлено существенного влияния возраста и использованных препаратов на динамику пролактина в процессе лечения и наблюдения.

Уровень эстрадиола и прогестерона в крови у больных, получавших ОПК с андрогенами, был существенно ниже, что также можно объяснить более высоким биологическим возрастом и, соответственно, подавлением стеро-

идогенеза в яичниках. Назначение дановала приводило к значительному снижению содержания эстрадиола в крови через 3 месяца терапии, тогда как в другой группе сохранялся монотонно низкий уровень стероидного гормона на протяжении года наблюдения. Снижение уровня прогестерона у женщин на фоне дановала наблюдалось через 6 месяцев лечения, в то время как лечение ОПК с андрогенами приводило к повышению содержания гормона в крови. Однако следует отметить, что через 6 месяцев после отмены гормонотерапии уровень прогестерона в крови у женщин старшего возраста был ниже базального, что свидетельствовало о дальнейшем снижении функции гонад. Таким образом, тормозящее влияние антигонадопротропного препарата на стероидогенез в яичниках сохранялось в течение более длительного периода, что подтверждено и в других исследованиях [1,3,4,10]. По нашим данным, дановал оказывал существенное воздействие на повышение уровня тестостерона в крови [14] по сравнению с омнадреном.

На фоне приема дановала уровень стероидных рецепторов в эндометрии снижался, что можно считать одним из прогностических признаков успеха гормонотерапии [12,15,18]. Подобной закономерности не было прослежено у больных, получавших ОПК с андрогенами. Возможно, особенности влияния этих препаратов на рецепторный аппарат эндометрия у женщин с низким уровнем эстрогенов и прогестерона являются одной из причин недостаточной эффективности лечения в этой группе пациенток. Кроме того, высокая частота патологии яичников, в том числе наличие гормонопродуцирующих опухолей, могли способствовать рецидиву ДМК и гиперпластического процесса в эндометрии.

Таким образом, назначение дановала больным с ДМК в пременопаузе позволило проследить

антигонадопротропный эффект препарата, проявляющийся в снижении уровня ФСГ, эстрадиола, прогестерона в периферической крови и стероидных рецепторов в эндометрии. Применение ОПК с омнадреном не оказывало антигонадопротропного действия у пациенток с ДМК в пременопаузе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Фанченко Н.Д., Анашкина Г.А., Стрижаков А.Н. Лечение даназолом распространенных форм эндометриоза //Акуш. и гин. -1988. - № 3. ??С. 63 - 64.
2. Вихляева Е.М. Фармакология репродуктивной системы женщины: клиническое применение агонистов и антагонистов половых гормонов в гинекологической практике // Materia medica -1994. -№ 4. -С.5-19.
3. Вихляева Е.М., Уварова Е.В., Ищенко И.Г. Опыт применения даназола у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия // Акуш. и гин. -1995. ??№ 1. -С. 41-44.
4. Вихляева Е.М., Ищенко И.Г., Ходжаева З.С., Фанченко Н.Д. Клинический эффект неместрана и данатрола при перименопаузальных кровотечениях у больных лейомиомой матки //Акуш. и гин. - 1996. -№ 6. -С. 30-34.
5. Вихляева Е.М., Железнов Б.Ю., Запорожан В.Н. Гиперпластические процессы эндометрия // Руководство по эндокринной гинекологии /Под ред. Е. М. Вихляевой. -М.: Медицинское информационное агентство. -1997. -С. 684-710.
6. Прилепская В.Н. Дисфункциональные маточные кровотечения климактерического периода //Акуш. и гин. -1993. -№ 6. -С. 9-14.
7. Сидорова И.С., Гуриев Т.Д. Даназол в лечении эндометриоза // Тер. архив. -1994. -Т. 66, № 10. -С. 55-57.
8. Тумилович Л.Г. Маточные кровотечения в пременопаузальном возрасте //Акуш. и гин. -1987. -№ 5 -С. 72-76.
9. Baldom A., Sarti D.C., Affronti G. et

al. Metrorragia post-menopausale. L'uso del danazolo nella iperplasia endometriale //Minerva ginecol. - 1989. -Vol. 41, № 12. - P. 603-607.

10. Barbieri R.L. Comparison of the pharmacology of nafarelin and danazol //Am. J. Obstet. Gynecol. -1990. -Vol. 162, № 2. -P. 581-585.
11. Garry R., Khair A., Mooney P., Stuart M. A comparison of goserelin and danazol as endometrial thinning agents prior to endometrial laser ablation //Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1996. -Vol. 103, № 4. -P. 339-344.
12. Ikegami H., Terakawa N., Shimizu I. et al. Danazol binds to progesterone receptors and inhibits the growth of human endometrial cancer cells in vitro //Am.J. Obstet. Gynecol. -1986. - Vol. 155, № 4. -P. 857-861.
13. Mosse B., Lo Preaito A., Isidori C. et al. Esperienze preliminari sull'uso del Danazolo, a dosaggi minimi, nel trattamento delle menometrorragie disfunzionali //Minerva ginecol. 1987. -Vol. 39, № 11. -P. 801-803.
14. Murakami K., Nakagawa T., Yamashiro G. et al. Levels of androgens and danazol metabolites in serum during danazol therapy //Fertil. Steril. -1993. -Vol. 60, № 1.-P. 179-182.
15. Negami A.I., Sasaki H., Tominaga T. Therapeutic effects of danazol on endometrial cells may be activated by the presence of extracellular matrix // Am. J. Obstet. Gynecol. -1993. -Vol. 169, № 3. -P. 739-744.
16. Rose G.L., Dowsett M., Mudge J.R. et al. The inhibitory effects of danazol, danazol metabolites, gestrinon, and testosterone on the growth of human endometrial cells in vitro //Fertil. Steril. -1988.-Vol. 49. -P. 224-228.
17. Surrey E.S., Halme J. Direct effects of medroxyprogesterone acetate, danazol and endometrial stromal cells proliferation in vitro //Fertil. Steril. - 1992. -Vol. 58, № 2.-P. 273-279.
18. Yamashita S., Ohno Y., Watanaba Y. et al. Antiestrogenic effects of danazol on rabbit uterus //Gynecol. Obstet. Invest. -1994. -Vol. 38, № 4. - P. 245-248.

Ю.С. ЛЕБЕДЗЕВИЧ, А.И. КОЛЧЕВ,  
Д.А. БАЙБУЗ

Кафедра акушерства и гинекологии  
Российская Военно-медицинской академии,  
Санкт-Петербург.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭМУЛЬСИИ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ДЛЯ ВОСПОЛНЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**Экспериментальным путем доказана возможность применения эмульсии перфторуглеродов для восполнения объема циркулирующей крови при острой массивной кровопотере во время беременности. Изучены особенности течения и исхода родов у экспериментальных животных после переливания перфторана. Исследовано положительное влияние эмульсии перфторуглеродов на кислородное обеспечение миометрии.**

*Острая кровопотеря является важнейшей проблемой современной медицины. Несмотря на успехи трансфузиологии, геморрагический шок остается одной из наиболее частых причин летальных исходов при травмах и сложных оперативных вмешательствах. Патологические состояния, возникающие вследствие кровопотери, могут приводить к необратимым изменениям в микроциркуляторном русле и, прогрессируя, стать опасными для жизни.*

*Применение донорской крови и ее препаратов сопровождается развитием целого ряда осложнений и может привести к формированию синдрома гомологичной крови [1] с нарушением иммунной реакции, которую на фоне ослабленного кровопотерей организма подавить трудно. Кроме того, возможность передачи с донорской кровью возбудителей СПИДа, вирусного гепатита, цитомегаловирусных инфекций и малярии требует повышенного контроля за качеством донорской крови, а следовательно - и за состоянием доноров. Это подразумевает и периодическое обследование их, что наталкивается на психологические проблемы, а также значительно увеличивает стоимость донорской крови. В клиниках возникают сложности с получением редких групп крови. Делать большие запасы донорской крови, учитывая ограниченный срок ее годности, обременительно для бюджета учреждений здравоохранения.*

*При выведении беременных, рожениц и родильниц из критических состояний, связанных с гиповолемией и нарушением тканевой перфузии в результате острой массивной кровопотери, используется большое разнообразие инфузионных средств, оказывающих направленное действие на нарушенные механизмы кровообращения и тканевого обмена. Нормализация нарушенных реологических свойств крови является необходимым условием восстановления кровотока в системе микроциркуляции [8].*

*Плазмозаменители предыдущих поколений (растворы Рингера, полиглюкин, желатиноль, лактосол и другие) обеспечивают функцию поддержания объема кровотока, осмотического давления, ионного баланса в крови и тканях и, в ряде случаев, улучшения реологического свойства кровотока. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на новом, очень важном дополнительном свойстве кровезаменителей, имитирующем газотранспортную функцию крови [6].*

*Этим и объясняется интерес исследователей, клиницистов к новому поколению кровезаменителей с газотранспортной функцией - перфторорганическим соединениям, одним из наиболее изученных представителей которых является перфторан. Он представляет собой эмульсию на основе перфторуглеродов белого цвета с голубым оттенком. Данный препарат является кровезаменителем с газотранспортной функцией, обладающий реологическими, мембраностабилизирующими и диуретическими свойствами [3, 4].*

*Экспериментальные исследования показали, что при внутривенном введении препарата удается компенсировать потерю крови в объеме до 70% объема циркулирующей крови (ОЦК) с последующим выживанием животных. Компенсация дефицита кислорода и гемоглобина при массивных кровопотерях обусловлена способностью перфторорганических соединений растворять газы (40 об. O<sub>2</sub> и 150 об. CO<sub>2</sub>) и выраженным кровезамещающим эффектом их эмульгированных препаратов, что устраняет гипоксию тканей и волевические расстройства. Перфторан имеет в 3 раза большую кислородную емкость, чем любой традиционный плазмозаменитель. Под влиянием эмульсии перфторуглеродов наблюдается стабилизация трансмембранных ингредиентов: калия, кальция, водорода и воды, повышается устойчивость*

клеточных мембран к действию осмотических, механических и химических повреждающих агентов. При этом также уменьшается глубина ацидоза, улучшается реология крови [5]. Благодаря субмикронному размеру частиц перфторуглеродной эмульсии, диаметр которых в 50-70 раз меньше размера эритроцитов, обеспечивается доставка кислорода и удаление углекислоты в зоны с нарушенной микроциркуляцией (микротромбозы, стазы, сладж-синдром и другие), что позволяет рекомендовать перфторан в качестве лечебного (при условии подачи пациенту в первые 2-3 суток кислорода) средства при расстройствах микроциркуляции и регионарного кровообращения любой этиологии. Сейчас препараты данного класса широко применяются в хирургии, травматологии, офтальмологии и других отраслях медицины.

Работы, посвященные изучению возможности применения эмульсии перфторуглеродов для восполнения объема циркулирующей крови при острой кровопотере, немногочисленны. Сведения о переливании перфторуглеродов во время беременности отсутствуют. В связи с этим большое значение приобретает изучение особенностей течения беременности и исхода родов после переливания перфторана по поводу острой кровопотери.

Цель исследования состояла в изучении в эксперименте возможности применения эмульсии перфторуглеродов для улучшения микроциркуляции тканей, а также для восполнения потери ОЦК вследствие острой массивной кровопотери во время беременности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено 2 серии экспериментов. Первая серия выполнялась на самках крыс с массой тела 180 - 220 г, наркотизированных раствором тиопентала натрия из расчета 50 мг/кг внутривенно. Всего в эксперименте было 36 животных, которые были разделены на 3 равные группы: в 1-й группе кровопотеря восполнялась только эмульсией перфтордекалина, во 2-й группе восполнение ОЦК проводили по аналогичной методике с параллельным вдыханием животными увлажненного кислорода, в 3-й группе после кровопотери переливали только физиологический раствор в количестве,

равном потере ОЦК. Острая циркуляторная гипоксия моделировалась забором крови из общей сонной артерии со скоростью 1 мл/мин в количестве 30% от объема циркулирующей крови. В ходе экспериментов регистрировали напряжение кислорода в миометрии и печени платиновым электродом диаметром 50 мкм с помощью полярографа ЛП-7 [2]. Объемную скорость локального кровотока измеряли полярографическим методом по клиренсу эндогенно генерируемого в ткани водорода [7] до начала гипоксии, затем через 5, 10, 15, 30, 60, 120, 300 минут от момента эксфузии крови. Спустя 60 минут после кровопотери животным внутривенно вводили эмульсию перфтордекалина в объеме, равном количеству эксфузированной крови. Контрольные исследования выполнены на животных с восполнением ОЦК раствором хлорида натрия.

Вторая серия выполнена на 6 половозрелых беременных крольчихах-шиншиллах. Всем им на 18-й день беременности путем катетеризации бедренной вены моделировали острую массивную кровопотерю, равную примерно 30 % объема циркулирующей крови. Перед эксфузией крови животные были предварительно наркотизированы внутримышечным введением кетамина в суммарной дозе 2.5-3.0 мл. Длительность операции составляла в среднем 15 минут. Сразу же после эксфузии крови ее объем восполняли аналогичным количеством эмульсии перфторана, вводимой в бедренную вену с такой же скоростью. После выхода из наркоза животные помещались в отдельные клетки, где они в течение 2 часов дышали увлажненным кислородом и за ними велось непрерывное динамическое наблюдение. В дальнейшем изучали особенности течения беременности, ее исход, состояние родившихся плодов. Основные биохимические показатели периферической крови исследовали за 48 часов (16-й день беременности), перед кровопотерей (18-й день) и через 48 часов после восполнения ОЦК (20-й день беременности).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенных исследований было выявлено, что эмульсии перфторуглеродов способны улучшить кислородное обеспечение тканей при острой гипоксии только

в условиях дыхания животного чистым кислородом. Эксфузия 30% ОЦК и восполнение его дефицита эмульсией перфтордекалина на фоне гипероксии сопровождалась улучшением кислородного обеспечения печени и миометрии. Через 15 - 30 минут после введения плазмозаменителей напряжение кислорода в этих тканях увеличивалось соответственно на  $12.1 \pm 0.7\%$  и  $10.9 \pm 1.0\%$ . Использование в аналогичных условиях для восполнения ОЦК изотонического раствора хлорида натрия приводило к увеличению напряжения кислорода в скелетных мышцах и печени соответственно на  $6.4 \pm 0.9\%$  и  $7.0 \pm 1.1\%$ .

Эмульсии перфторуглеродов способны улучшить кислородное обеспечение тканей не только по причине наличия у них кислородтранспортных свойств, но и в связи с положительным влиянием на процессы микроциркуляции. Через 60 минут после эксфузии 30% ОЦК кровотоков в стенке матки и печени составлял соответственно  $0.20 \pm 0.03$  мл/мин на грамм ткани и  $0.26$  мл/мин на грамм ткани (исходные показатели были соответственно  $0.28 \pm 0.04$  мл/мин г ткани и  $0.38 \pm 0.05$  мл/мин на грамм ткани). Восполнение ОЦК эмульсией перфторуглеродов через 60 минут после кровопотери сопровождалось увеличением объемной скорости локального кровотока соответственно до  $0.23 \pm 0.04$  мл/мин на грамм ткани и  $0.29 \pm 0.05$  мл/мин на грамм ткани. Введение в тех же условиях изотонического раствора хлорида натрия не сопровождалось достоверным улучшением объемной скорости локального кровотока в миометрии и печени.

В результате исследования периферической крови беременных крольчих выявлено, что наблюдается тенденция к повышению (калий, фосфор, общий билирубин) или снижению (общий белок) исследуемых показателей до и после переливания перфторана, однако эти изменения недостоверны. Обнаружено достоверное увеличение концентрации ALT (с 29.6 до 94.0 г/л) и альфа-1-глобулинов (с 6.7% до 12.2%). Другие исследуемые показатели находились в пределах нормы.

Полученные данные представлены в таблице.

Результаты биохимических исследований коррелируют с выявленными нами особенностями беремен-



Показатели (средние)	Дни беременности		
	16-й	18-й	20-й
К <sup>+</sup>	3.7 ммоль/л	4.5 ммоль/л	5.0 ммоль/л
Na <sup>+</sup>	137 ммоль/л	139 ммоль/л	135 ммоль/л
Глюкоза	8.8 ммоль/л	8.0 ммоль/л	7.0 ммоль/л
Креатинин	95.8 ммоль/л	118 ммоль/л	83.7 ммоль/л
Общий билирубин	14.5 ммоль/л	13.4 ммоль/л	18.1 ммоль/л
Общий белок	68.0 г/л	67.9 г/л	61.0 г/л
АЛТ	29.6 г/л	71.0 г/л	94.0 г/л
АСТ	32.9 г/л	30.0 г/л	36.1 г/л
Щелочная фосфатаза	38.2 г/л	30.9 г/л	32.2 г/л
Ca <sup>2+</sup>	3.36 ммоль/л	3.0 ммоль/л	3.2 ммоль/л
Фосфор	0.82 ммоль/л	0.9 ммоль/л	0.96 ммоль/л
альбумин	51.4 %	46.9%	45.7%
альфа-1-глобулины	6.7%	9.5%	12.2%
альфа-2-глобулины	2.4%	2.8%	3.4%
бета-глобулины	14.2%	14.2%	14.8%
гамма-глобулины	31.3%	31.4%	32.2%

но, что операция возмещения кровопотери эмульсией перфторуглеродов не оказала отрицательного влияния на прогрессирование гестации. Беременность у всех животных продолжала развиваться и завершилась родами в срок: у 2 крольчих они произошли на 29-й день беременности соответственно 7 живыми и 1 мертвым и 8 живыми и 1 мертвым крольчонком. 2 крольчихи родили на 30-й день соответственно 8 и 10 живых крольчат. Еще у двух животных произошли преждевременные роды (на 26-й день беременности) - по 9 крольчат, 2 из которых в каждом помете были мертвыми. Таким образом, количество рожденных мертвыми крольчат в исследуемой серии достоверно не отличается от исхода родов в естественных условиях. Видимых дефектов и пороков развития крольчат во всех исследуемых пометах выявлено не было.

Таким образом, биохимические показатели периферической крови свидетельствуют о том, что переливание эмульсии перфторуглеродов с целью восполнения объема циркулирующей крови вследствие острой массивной кровопотери не вызывает достоверных их изменений и не оказывает отрицательного действия на течение и исход беременности у экс-

периментальных животных.

Основываясь на результатах проведенных исследований, считаем целесообразным рекомендовать использовать в комплексе лечебных мероприятий корректирующую терапию перфторуглеродами, направленную на нормализацию реологических свойств крови, улучшение микроциркуляции и насыщения миоцитом циркулирующей крови вследствие геморрагического шока во время беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. - СПб, 1993, 115 с.
2. Березовский В.А. Методы и аппаратура для исследования кислородного обеспечения тканей. - Алма-Ата, 1984. - 27 с.
3. Иванов К.Л. Физиологические основы клинического использования кислородпереносящих кровезаменителей. // Гематол. и трансфузиол. 1989. - Т.34, №1. - С. 42-47.
4. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И. Инженерия искусственных

плазмозаменителей крови с газотранспортной функцией на основе перфторуглеродных эмульсий // Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии (новые аспекты исследований). Пуццино, 1993. - С.5-32.

5. Кузнецова И.Н., Гербут К.А., Лягушкина Л.В. Изменение массопереноса газов крови в условиях гипоксии при инфузии эмульсии перфторуглеродов. - Физиол. журн. СССР. - 1986. - Т.2, №2. - С.231-237.

6. Кузнецова И.Н. Дозозависимое влияние эмульсий перфторуглеродов на различные системы организма. - Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии (новые аспекты исследований). - Пуццино, 1993. - С.94-100.

7. Колчев А.И. Патогенез нарушений регуляции двигательных функций организма при острой гипоксии. Дисс. докт. мед. наук. - СПб., 1994. - 277с.

8. Савельева А.М., Дживелегова Г.Д., Шалина Р.И. и др. Гемореология в акушерстве - М.: Медицина, 1986. - 235 с.

СТАРЦЕВА Н.В., ШВЕЦОВ М.В.,  
БУРДИНА Л.В.

Кафедра акушерства и гинекологии  
педиатрического факультета ПГМА МУЗ,  
Женская консультация № 1,  
г. Пермь

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

**У 156 беременных с угрозой невынашивания проводили исследование показателей красной крови на фоне приема железосодержащих препаратов.**

**Количество эритроцитов, гемоглобина и цветной показатель у них достоверно возрастали, однако выявлено и статистически значимое увеличение числа инфекционных осложнений и патологической прибавки массы тела. Высказывается суждение о биологическом преимуществе дефицита железа при беременности как фактора естественной профилактики инфекционных осложнений матери и плода.**

*Это сообщение возникло благодаря необходимости проверки известной гипотезы о том, что анемия у беременных может быть, в большинстве случаев не требует врачебного вмешательства [2]. Действительно, в современных условиях беременность сопровождается анемией в 23-73 % случаев. Предпосылками ее возникновения, как считают, служат исходное снижение гемоглобина и эритроцитов ввиду избыточной менструальной кровопотери, снижение запасов железа алиментарного происхождения, угнетение эритропоэза вследствие вредного влияния экологических факторов.*

*Анемия во время беременности обусловлена прежде всего гиперволеимией, возрастанием объема циркулирующей крови [14] за счет увеличения на 40% объема плазмы и на 20% массы эритроцитов, в связи с чем ее можно определить и как физиологическую. При этом гемодилуция способствует нормальному течению беременности и улучшению маточно-плацентарного кровообращения [11]. Тем не менее большинство авторов, исследовавших этот вопрос [10], считает, что при беременности, как правило, имеется ларвированная (скрытая) анемия, обусловленная повышенным расходом железа из депо растущим плодом. В связи с чем делается вывод о наличии у каждой беременной железodefицитного состояния, требующего назначения профилактических доз железа на протяжении всей беременности [5].*

*А.С. Карабанов считал перво-*

*причиной гипохромной анемии не беременность, а другие факторы, понижающие функциональную активность кроветворных органов. Автор приводит ряд заболеваний, при которых в связи с нарушением обмена веществ и в особенности из-за недостатка железа у беременных может возникнуть гипохромная анемия: желудочно-кишечные болезни (гастрит, язвенная болезнь, дизентерия и др.), глистная инвазия, частые ангины, хронический тонзиллит, гайморит, отит, пиелит и пр. [7].*

*В литературе немало сведений и о токсической роли железа в организме. Известно, что рост бактерий в отсутствие железа невозможен [20]. Человеческая сыворотка обладает способностью задерживать рост микобактерий туберкулеза, как и сыворотка крупного рогатого скота. Скармливание животным железа приводит к потере бактериостатического действия трансферрина [18]. Лактоферрин, структурно сходный с трансферрином, содержится в разных секретах, особенно много его в женском молоке, нейтрофилах крови. В очаге воспаления железо перемещается с трансферрина на лактоферрин и становится трудно достигаемым для роста бактерий [3, 19]. В клинике было показано, что после инъекции железо-сорбиталя возрастает лейкоцитурия при хроническом пиелонефрите, а у инфицированных *E. coli* крыс развиваются абсцессы почек только после одновременного парентерального введения солей железа [16]. В обзоре А.М. Ganzoni [17] приводятся сведе-*

Группы наблюдения (n=114)	Количество эритроцитов (в 1 куб.мм)	Содержание гемоглобина (г/л)	Цветной показатель	СЖ (ммоль/л)
До начала приема	3,65 ± 0,02	108 ± 0,72	29,3 ± 0,1	20,04 ± 1,80
После приема	3,77±0,02	115 ± 0,94	30,2 ± 0,2	16,58 ± 2,03
Различия между группами, исключая показатели СЖ, по критериям Стьюдента для парных данных и знакового теста Вилкоксона высоко достоверны (p < 0,001)			Различия между группами (n=30) по критерию Стьюдента (p < 0,05)	

Группы наблюдения	Отсутствуют инфекционные осложнения (% от общего числа)	Присутствуют инфекционные осложнения (% от общего числа)	Количество обследованных
Не получавшие препараты железа	29,4	70,6	22
Получавшие препараты железа	10,4	89,6	125
	P < 0,05		

Группы наблюдения	Отсутствует избыточная прибавка массы (% от общего числа)	Присутствует избыточная прибавка массы (% от общего числа)	Количество обследованных
Не получавшие препараты железа	37%	63%	27
Получавшие препараты железа	9,9%	90,1%	129
	P < 0,001		

ния, что дети с серповидно-клеточной болезнью в 300 раз чаще заболевают бактериальным менингитом, чем здоровые дети. Э. Либельт (Йельский университет, США) считает, что отравление беременных препаратами железа является основной причиной смертности детей до 6 лет [9].

Цель данного исследования - определить особенности течения беременности у женщин с анемией на фоне приема ферропрепаратов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в условиях женской консультации у 156 беременных с угрозой невы-

нашивания, получавших традиционное лечение.

В него включены, в основном, те же пациенты, которым было посвящено наше предыдущее сообщение [13]. В работе учитывали всех женщин, прошедших психотерапевтическую подготовку, имевших основные гематологические данные: количество эритроцитов, содержание гемоглобина и цветной показатель. Наблюдение производили с момента назначения участковым гинекологом железосодержащих препаратов и на фоне их приема до родоразрешения. Лечение, как правило, начиналось в сроки беременности 12-18 недель.

Известно, что основное содержание железа в организме прихо-

дится на гемоглобин, ферритин и гемосидерин. Поэтому отсутствующие во многих картах беременных сведения о содержании сывороточного железа (СЖ) существенно не повлияли на выбор сроков начала лечения. Подавляющая часть пациентов проходила с диагнозом нормо- и гипохромной анемии I степени (88%), остальные - II степени. Большинство женщин получали по различным схемам препараты железа в виде фенюльса, ферроплекса с момента, когда, в основном, показатели гемоглобина приближались к 110 г/л.

У 89% беременность протекала на фоне хронической уро- и экстрагенитальной инфекции.

Статистическую обработку

гематологических показателей производили с помощью пакета статистических программ DIASTA (версия STADIA, МГУ, Россия) для ПК IBM [12] с использованием критерия Стьюдента по оценке разности между долями [8].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты исследования показателей крови представлены в табл. 1, из которой видно, что назначение препаратов производилось не столько для лечения анемии, сколько для ее профилактики. И в этом отношении их можно считать положительными, так как в численном выражении получены статистически достоверные изменения по различным критериям, происходило увеличение содержания гемоглобина и количества эритроцитов. Следствием, как правило, и была отмена назначенного препарата. Однако одновременно с приемом препаратов железа некоторые пациенты отмечали даже в летнее время возникновение гриппа и гриппоподобных заболеваний; типичным было обострение легочных и почечных хронических воспалительных процессов.

Обращает на себя внимание факт, что концентрация сывороточного железа после приема препаратов становилась существенно ниже и требует дополнительных исследований.

Серьезными осложнениями можно считать впервые выявленные кольпит, кандидоз, микоуреаплазмоз в начале или середине беременности, когда женщина обходилась без экзогенного железа, а в крови определялись очень высокие показатели гемоглобина (140 г/л).

Из 156 беременных только 27 не получали железо, но, как видно из табл. 2, число не имевших инфекций среди них было практически в 3 раза выше по сравнению с основной клинической группой ( $p < 0,05$ ). У беремен-

ных с высокими показателями гемоглобина крови часто безуспешными были и методы современной антибактериальной терапии.

Совершенно неожиданным оказался факт, который всегда ускользал от внимания врачей: пациенты, не получавшие железо, значительно реже имели патологическую прибавку массы тела (табл. 3,  $p < 0,001$ ). Отмечены случаи, когда прием нескольких таблеток железа в последние 1-2 месяца беременности уже через 3-7 дней приводил к появлению отеков, и как следствие - госпитализации. Иногда участковые врачи назначали железо при очень высоких показателях гемоглобина (125 г/л и выше). Тогда отеки могли возникать уже в первой половине беременности.

Таким образом, прием железа выполнил свою антианемическую роль, но привел к клиническим последствиям, которые чаще в практике относят к необъяснимым.

Женщины, употреблявшие железосодержащие препараты, как правило, считали, что избыточная прибавка массы произошла на фоне обычного питания или указывали на возрастание в пище доли богатых железом продуктов: говяжьей печени и мяса. Иные бесконтрольно употребляли поливитаминные комплексы с богатым содержанием железа. Врачи на патологическую прибавку реагировали стандартно: назначали диету с повышенной концентрацией белков, разгрузочные дни или ограничивали потребление пищи вообще. Если избыточная прибавка появлялась неоднократно, то вскоре отмечали и отеки. Как известно, голодание отрицательно сказывается на развитии мозга плода, особенно после 32-й недели беременности [4], но у врача часто не было лучшего выхода, чем назначение разгрузочной диеты. Санация очагов инфекции в сочетании с приемом препаратов железа практически редко вела к купированию кольпита при

беременности.

Отмеченные закономерности могут быть лучше поняты в соответствии с представлениями В.Н.Каплина о роли эритроцитов в иммунном ответе: эритроцит первым взаимодействует с микробным антигеном, и только потом этот комплекс пожирается макрофагом, запуская известную иммунологическую последовательность событий [6].

Иммунологическое распознавание чужеродных агентов ведет к уменьшению числа красных клеток крови и высвобождению железа. Экзогенное введение беременной препаратов, видимо, препятствует утилизации эндогенного железа, усиливающего рост микробов.

С другой стороны, избыток железа может приводить и к усилению окислительного фосфорилирования в тканях, что сопровождается увеличением запасов энергии в виде АТФ (и, как следствие, прибавкой веса) в отличие от бескислородного распада белков, жиров и углеводов. Остается неизученным вопрос о связи ионов железа и антидиуретического гормона. Однако хорошо известно, что гипоксия вызывает стимуляцию выработки эритропоэтина и выход эритроцитов в кровяное русло [1, 15]. В организме существуют надежные механизмы обратной связи, сама анемия (условный гипоксический фактор) вызывает усиление кроветворения. А избыток железа, скорее, его тормозит. Возможно, и по этой причине у части пациентов с выраженной анемией не удается достичь улучшения, несмотря на прием железосодержащих препаратов.

Учитывая сказанное, возникает вопрос не может ли дефицит железа у беременных быть биологическим преимуществом в условиях существования инфекции? Наши наблюдения допускают и предположение о том, не являются ли высокие показатели гемоглобина в крови и массовая железопрофилактика у беременных

“воротами” в гестоз. Снижение концентрации гемоглобина может носить защитный характер и служить естественной профилактикой инфекционных осложнений матери и плода. Вероятно, снова пришло время начинать и заканчивать медицинское образование изучением самого древнего и забытого закона медицины: тело умеет лечить само себя.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адольф Э. Развитие физиологических регуляций. - М.: Мир, 1971. - 192 с.
2. Димитров Д.Я. Анемия беременных. - София, 1977.
3. Дюгеев А. Н., Шипулин А. Н. Структура и функции человеческого лактоферрина; перспективы изучения в акушерстве // Акуш. и гинек. - 1991. - № 1. - с. 6-9.
4. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития плода человека. - Л.: Медицина, 1985. - 157 с.
5. Зефирова Т.П., Мальцева Л.И. Железодефицитные состояния беременных. - Казань, 1998. - 17с.
6. Каплин В.Н. Нетрадиционная иммунология инфекций. - Пермь. - 1996. - 164 с.
7. Карабанов А.С. - цит. по : Беккер С.М. Патология беременности. - Л.: Медицина, 1975. - 503 с.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М.: Высш.шк., 1990. - 352 с.
9. Либельт Э.- цит. по // Материнство- 1997. - № 1. -с. 111.
10. Луговская С.А., Миронова И.И., Морозова В.Т. Гематологические анализаторы в диагностике железодефицитных анемий // Клиническая лабораторная диагностика. -1996.-№6.-С.7-10.
11. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. - М.: Мед.инф.агентство. - 1997. - 435 с.
12. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Анализ данных на компьютере. М.: Финансы и статистика, ИНФРА-М. - 1995. - 384 с.
13. Швецов М.В., Старцева Н.В. Психотерапия у женщин с угрозой невынашивания беременности// Журн. Акушерства и женских болезней. -1998, вып. 1.- с. 77-79.
14. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных. -М., 1997.
15. Gordon A.S., Katz R., Zanjani E.D., Mirand E.A. Renal mechanisms underlying actions of androgen and hypoxia on erythropoiesis // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1966, v. 123, p.475-478.
16. Fletcher J., Goldstein E. The effect of parenteral iron preparations on experimental pyelonephritis// Brit. J. Exp. Path. - 1970. - V.51. - P.280 - 285
17. Ganzoni A. M., Forrer P. Infekt und Eisen // Schweiz. med. Wschr. - 1972. - V. 102. - N 45. -P. 1642 - 1646.
18. Kochan I. Mechanism of tuberculostasis in mammalian serum. 1. Role of transferrin in human serum tuberculostasis// J. Infect. Dis. - 1969. - V. 119. - P. 11 - 18.
19. Masson P.L., Heremans J.F., Schonke E. Lactoferrin, an ironbinding protein in neutrophilic leukocytes // J. exp. Med. - 1969. - V. 130. - P. 643-658.
20. Weinberg E.D. Roles of iron in hostparasite interactions // J. infect. Dis.- 1971.- V. 124.-P. 401-410.

А.С.ВИШНЕВСКИЙ,  
Н.Р.САФРОНИКОВА,  
Н.Ю.МЕЛЬНИКОВА,  
Т.Н.ВЛАДЫКИНА,  
Е.А.АРТАМОНОВА

Центр превентивной медицины  
Российской Военно-медицинской академии,  
Ассоциация онкологов-гинекологов,  
Санкт-Петербург

## ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОПЫТ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРЕПАРАТАМИ ПРОГИНОВА, ЦИКЛО-ПРОГИНОВА И КЛИМЕНОМ

У 75 пациенток (средний возраст 57,2 года, средняя продолжительность постменопаузы 3,5 года) проведена заместительная гормонотерапия по поводу климактерического синдрома препаратами прогинова (29 человек), цикло-прогинова (25 человек) и клименом (21 человек). Препараты назначались в циклическом режиме (средняя продолжительность лечения составила 5,6 цикла). Отмечен высокий терапевтический эффект в виде снижения частоты климактерических вегетососудистых расстройств при применении прогинова (83% наблюдений), цикло-прогинова (84% наблюдений) и климена (96% наблюдений). Назначение изученных препаратов приводило к нормализации липидного спектра крови уже к 3-му месяцу лечения, что выражалось в достоверном снижении исходно повышенного общего холестерина и холестерина низкой плотности, сопровождавшемся увеличением содержания фракции холестерина высокой плотности. Отмеченная нормализация липидного спектра в результате проведения заместительной гормонотерапии может рассматриваться как патогенетическое воздействие, направленное на нормализацию возраст-ассоциированных метаболических нарушений в женском организме.

Применение натуральных эстрогенов и эстроген-прогестинных комбинаций для лечения разнообразных проявлений климактерического синдрома рассматривается сейчас как один из видов патогенетического воздействия, позволяющего эффективно устранять вегетососудистые и метаболические (тканевые) нарушения, обусловленные возрастным дефицитом эстрогенового влияния на ткани-мишени [1, 3, 4, 5]. С учетом этих данных представляется важным оценить клиническую эффективность эстроген-прогестинных препаратов в условиях амбулаторной практики, а также частоту побочных эффектов, снижающих уровень приемлемости данного лечения.

В настоящем проспективном исследовании мы изучали в сравнительном аспекте клиническую эффективность трех препаратов: прогинова, цикло-прогинова и климена (фирма "Шеринг", Германия) при лечении больных климактерическим синдромом на базе Центра превентивной медицины в Санкт-Петербурге.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Лечение проведено у 75 пациенток. Средний возраст 57,2 года. Средняя продолжительность постменопаузы 3,5 года. Основные жалобы были представлены тремя группами преобладающих симптомов:

1. Вегетососудистые нарушения - приливы жара к лицу, потливость - у 68 (90,6%) человек.
2. Чувство слабости, понижен-

ное настроение, снижение работоспособности - у 44 (58,6%).

3. Неустойчивое повышение кровяного давления, сочетающееся с кардиалгиями (без очаговых изменений в миокарде по данным ЭКГ) - у 11 (14,6%).

4. Расстройства липидного обмена в виде гиперлипидемии 2-а и 2-б типов - у 35 (46,6%).

До начала гормонотерапии все пациентки прошли обследование (УЗИ молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, а также цитологическое исследование мазков из эктоэндоцервикса и аспирата эндометрия), позволившее исключить предопухолевые и опухолевые заболевания. Все пациентки не имели противопоказаний к гормональному лечению.

Взятие крови из вены для определения липидных показателей проводилось утром натощак, до начала гормонотерапии и в конце 3-го цикла (3-й месяц) гормонотерапии. Группа пациенток из 75 человек путем рандомизации была подразделена на три подгруппы, соответственно трем назначавшимся препаратам - прогинова (29), цикло-прогинова (25) и климен (21). Эти препараты назначались в циклическом режиме, по 1 таблетке в день, в течение 21 дня, с перерывами между циклами в 7 дней. Оценка эффекта лечения проводилась по данным анкетирования больных и результатам осмотров врачей Центра, а также исследования динамики липидных показателей на биохимическом анализаторе «Кодак» и определении индекса массы тела

Виды нарушений	Прогинова (n=29)	Цикло- Прогинова (n=25)	Климен (n=21)	Всего (n=75)
<b>Вегетативные нарушения</b>				
прекратились	24 (83%)	21 (84%)	20 (96%)	65 (87%)
сохранялись	5 (17%)	4 (16%)	1 (4%)	10 (13%)
<b>Психическая депрессия, слабость, кардиалгии:</b>				
прекратились	24 (82%)	22 (88%)	20 (94%)	66 (88%)
сохранялись	5 (18%)	3 (12%)	1 (6%)	9 (12%)

Распределение больных по времени наступления максимального клинического эффекта гормонотерапии в устранении вегето-сосудистых нарушений в первом цикле лечения (в днях)

Таблица 2

Дни лечения Препараты	3	7	10	17	21	Всего
Прогинова		2	6	6	1	15
Цикло-прогинова		2	10	2	1	15
Климен		3	10	1	-	14
Всего:		7	26	9	2	44

(индекс Кетле). Статистическая обработка материала проводилась с использованием метода непараметрической статистики - критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная эффективность применявшихся препаратов в отношении прекращения вазомоторных расстройств представлена в табл. 1.

Вместе с тем, у 19 (25%) пациенток из 75 эффект гормонотерапии в отношении как вегето-сосудистых расстройств, так и других симптомов, был слабо выражен или отсутствовал совсем. Относительно малая выборка наших наблюдений и короткий срок лечения не позволяют определенно высказаться по поводу причины неэффективности гормонотерапии у этих больных.

Как видно из представленных данных, все три препарата, со-

держащие одинаковую дозу эстрадиола валерата (2 мг), эффективно купировали "приливы".

В целом по группе это отмечено у 65 (87%) из 75 пациенток. Аналогичная закономерность прослеживается и в отношении прекращения симптомов слабости и психической депрессии. Все три препарата проявили высокую эффективность, что отмечено у 66 (88%) из 75 пациенток.

Не выявлено существенных различий между препаратами и у пациенток, у которых эффект гормонотерапии был слабым или не определялся совсем: - у 10 (13%) пациенток с "приливами", и у 9 (12%) пациенток со слабостью и психической депрессией (табл. 2).

Специального внимания заслуживают данные о характере побочных эффектов при проведении гормонотерапии указанными препаратами, которые существенно различались между группами пациенток. Циклические кровоотде-

ления, тошнота и нагрубание молочных желез в разной степени выраженности отмечались у 21 (72%) больной, получавшей прогинову, что оказалось достоверно чаще, чем частота этих симптомов у пациенток, получавших цикло-прогинову - 8 (32%) или климен - 9 (43%).  $P=0,05$  (табл. 3).

Достоверно более низкая частота побочных эффектов при лечении цикло-прогиновой и клименом по сравнению с этими показателями у пациенток, принимавших прогинову, обусловлена, на наш взгляд, содержанием в первых двух препаратах прогестенов, которые существенно нейтрализовали специфическое влияние эстрадиола валерата (нагрубание молочных желез, избыточная пролиферация эндометриального эпителия и др.).

В итоге, если при применении прогиновы частота всех побочных эффектов в первые циклы лечения отмечена у 26 (89%) из 29

пациенток, то при приеме циклопрогиновы и климена - соответственно у 10 (40%) из 25, и у 11 (52%) из 21 больной. Таким образом, применение сочетанных схем заместительной гормонотерапии, в которых 21-дневный прием эстрадиола валерата дополняется в последние 10 дней еще и прогестагеном, обеспечивает лучшую переносимость всей схемы лечения при сохранении ее высокой клинической эффективности. Две пациентки, принимавшие циклопрогинову, у которых сохранялись ациклические кровомазанья после завершения гормонотера-

пии, были подвергнуты хирургическому лечению в объеме экстирпации матки с придатками. У одной из них определялись небольшие субмукозные узлы миомы, у другой - текома яичника. Наличие таких органических изменений в органах-мишенях репродуктивной системы является препятствием для проведения успешной заместительной гормонотерапии в постменопаузе.

Для того чтобы было возможным определить влияние заместительной гормонотерапии на липидные показатели, для исследования отбирались пациентки с

исходно высокими значениями липидных фракций (преимущественно гиперлипидемии 2-А и 2-Б типов).

Динамика изменений указанных параметров к 3-му месяцу проведения заместительной гормонотерапии представлена в табл.4.

Можно видеть существенное снижение содержания общего холестерина сыворотки крови к 3-му месяцу заместительной гормонотерапии во всех трех группах пациенток. На этом фоне отмечалась благоприятная динамика изменений в спектре липопроте-

Побочные эффекты, отмеченные при проведении заместительной гормонотерапии препаратами прогинона, цикло-прогинона и климена за весь период лечения

Таблица 3

Вид осложнений	Прогинова (n=29)	Цикло-Прогинова (n=25)	Климен (n=21)	Всего (n=75)
Кровомазанья	9 (31%)	3 (12%)	3 (14%)	15 (20%)
Тошнота	2 (7%)	2 (8%)	2 (10%)	6 (8%)
Нагрубание молочных желез	10 (34%)	3 (12%)	4 (19%)	17 (23%)
Увеличение массы тела	5 (17%)	(8%)	2 (10%)	9 (12%)
Всего:	26 (89,6%)	10 (40,0%)	11 (52,4%)	47 (63,8%)

Динамика изменений спектра липопротеинов сыворотки крови в результате 3-месячного курса заместительной гормонотерапии прогиновой, цикло-прогиновой и клименом ("Шеринг") до и после лечения

Таблица 4

Показатели липидов сыворотки крови	Прогинова (10 пациенток)	Цикло-Прогинова (14 пациенток)	Климен (11 пациенток)
Общий холестерин (ммоль л.)	7,13 (0,64)	7,6 (0,75)	7,9 (0,71)
	5,7 (0,51)	6,4 (1,1)	6,0 (1,2)
Холестерин высокой плотности (ммоль л.)	1,2 (0,27)	1,1 (0,15)	0,9 (0,08)
	1,9 (0,21)	1,4 (0,11)	1,9 (0,81)
Холестерин низкой плотности (ммоль л.)	4,12 (0,64)	6,0 (0,65)	6,2 (1,2)
	3,3 (1,01)	4,1 (0,92)	3,8 (0,85)
Триглицериды (ммоль л.)	1,9 (0,98)	2,4 (0,98)	2,3 (1,1)
	2,0 (0,78)	1,8 (0,62)	1,6 (0,35)
Атерогенный индекс	4,6 (0,81)	5,6 (1,1)	7,1 (1,5)
	2,2 (0,51)	3,2 (0,95)	2,9 (0,45)
Индекс массы тела (Кетле)	28,1 (2,2)	29,3 (1,8)	30,5 (1,7)
	27,9 (1,8)	28,7 (1,4)	27,8 (1,9)

Примечания: 1. В скобках приводятся величины средней ошибки.

2. Существенность различий выявлялась непараметрическим критерием Вилкоксона - Манна - Уитни.



инов в виде повышения антиатерогенной фракции (холестерин высокой плотности) и снижения уровня атерогенной фракции (холестерин низкой плотности). Такой положительный эффект лечения достоверно отмечен при лечении прогиновой и клименом. При приеме цикло-прогиновы динамика изменений в спектре липидов была аналогичной, с той лишь разницей, что увеличение содержания холестерина высокой плотности (альфа-холестерин) в конце третьего цикла лечения не достигало статистически значимого различия с исходным уровнем.

Уровень триглицеридов при лечении прогиновой и цикло-прогиновой не претерпевал существенных изменений, но достоверно снизился у пациенток, принимавших климен.

Благоприятная динамика изменений фракций липопротеинов у пациенток в постменопаузе, получавших лечение прогиновой, цикло-прогиновой и клименом, закономерно привела и к достоверному снижению атерогенного индекса во всех трех группах.

Масса тела существенно не изменилась к завершению 3-го цикла лечения.

Механизм нормализующего эффекта указанных препаратов липидного обмена остается не совсем ясным и требует дополнительных исследований. Одним из возможных механизмов, лежащих в основе подобного влияния, может быть повышение чувствительности больных к инсулину, обусловленному эстрадиола валератом.

Как известно, возрастное снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к реактивной гиперинсулинемии и обусловленной ею возрастной гиперлипидемии, преимущественно 2-А и 2-Б типов, с которой коррелирует высокий риск развития атеросклероза. Последнее, согласно онтогенетической модели старения, разработанной В.М. Дильманом [2], является ключевым механиз-

мом в развитии возрастной патологии. Назначение классического (натурального) эстрогена, каким является эстрадиола валерат, в определенной мере устраняет комплекс возраст-ассоциированных нарушений в метаболизме глюкозы и липидов, что позволяет рассматривать заместительную гормональную терапию изученными нами препаратами как патогенетическую профилактику возрастных нарушений внутренней среды организма.

## ВЫВОДЫ

1. Прогинова (эстрадиола валерат) является эффективным препаратом для заместительной гормональной терапии климактерического синдрома в отношении купирования вегетососудистых расстройств и психической депрессии (83% наблюдений с положительным эффектом).

2. Цикло-прогинова и климен обладают высоким терапевтическим эффектом в отношении устранения вегетососудистых расстройств в постменопаузе (соответственно, 84% и 96% положительных наблюдений) на фоне сниженного числа побочных эффектов, по сравнению с прогиновой.

3. Цикло-прогинова, климен достоверно реже обуславливали циклические кровозапады между циклами приема препарата (8% и 10% соответственно), чем прогинова (31%).  $P=0,01$ . Это позволяет применять прогинову преимущественно у женщин, перенесших гистерэктомию.

4. Назначение прогиновы, цикло-прогиновы и климена приводило к нормализации липидного спектра крови уже к 3-му циклу лечения, что выражалось в достоверном снижении исходно повышенных уровней общего холестерина и холестерина низкой плотности. Снижение величин этих показателей сопровождалось увеличением содержания фракции холестерина высокой плотности (альфа-холестерин). Отмеченная нормализация липидного спектра в ре-

зультате проведения заместительной гормональной терапии указанными препаратами может рассматриваться как патогенетическая терапия возраст-ассоциированных метаболических нарушений в женском организме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Климактерический синдром. - Гл. в кн.: Гинекологическая эндокринология. - М.: Медицина, 1980. - с.396-436.
2. Дильман В.М. Четыре модели медицины. - Медицина. - 1987. - с.73-135.
3. Сметник В.П. Принципы заместительной гормональной терапии при климактерических расстройствах. - Акуш. Гинекол. - 1995. - 1. - с.15-18.
4. Gambacciani M., Spinetti A., Orlandi R et al. - Effects of new estrogen-progestagen combination in the treatment of postmenopausal syndrome. *Maturitas*. - 1995. - 22. - p.115-120.
5. Sessio D.R., Kelly A.C., Jewelewicz R. Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause. - *Fertil. Steril.* - 1993. - 2. - 277-284.

## ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ И ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ

В патогенезе миомы матки, как и любого процесса опухолевого роста, немаловажную роль играет состояние системы иммунобиологического надзора. Под наблюдением находилось 56 пациенток, которым проводилось клиничко-лабораторное обследование, определение общего сывороточного интерферона, способности лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон а/в и g, цитотоксическую активность натуральных киллеров. Способность лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон а/в была снижена у 89,5% женщин, интерферон g - у 81,6% женщин. Причем у женщин с очень низкими показателями интерферона g (max 28, min 14) размеры миоматозных узлов были больше 5 см в диаметре, отмечался быстрый рост опухоли. Процент цитотоксической активности натуральных киллеров был снижен у 27% женщин, причем все они имели либо быстрорастущую миому матки (с размерами узлов более 5 см в диаметре), либо рецидив миомы матки после миомэктомии. Установлены высокие положительные корреляционные зависимости между возрастом пациенток и способностью лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон g (коэффициент корреляции 0,44); между размерами миоматозного узла и показателями функциональной активности натуральных киллеров (коэффициент корреляции 0,35); между показателями способности лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон а/в и функциональной активностью натуральных киллеров (коэффициент корреляции 0,32). Таким образом, рост миомы матки можно косвенно прогнозировать по показателям цитотоксической активности натуральных киллеров и по способности лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон g.

Миома матки на сегодняшний день является самой распространенной опухолью. Данная патология возникает у 30% женщин, из них 50-70% нуждаются в хирургическом лечении [1, 2, 3].

Лейомиома матки является гормонозависимым заболеванием, на возникновение и развитие которого влияют как внешние, так и внутренние факторы [3, 5]. Доказано, что ткань миомы содержит неполноценные морфофункциональные единицы миоциты. В миоцитах, полученных из опухоли, имеется значительно большее количество рецепторов к эстрогенам, чем в неизменном миометрии [6, 9, 10]. Обнаружены хромосомные отклонения в миоцитах из узла миомы [11, 12]. В последнее время появилось много морфологических работ, доказывающих метастазирование доброкачественной миомы [4, 7, 8, 12, 13, 14]. Можно предположить, что в патогенезе миомы матки, как и любого процесса опухолевого роста, немаловажную роль играет состояние системы иммунобиологического надзора.

Целью нашей работы явилось изучение показателей неспецифического иммунитета у больных с миомой матки.

Под наблюдением находилось 56 пациенток, обследованных НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН в 1997-1998 гг. Обследованные разделены на три группы:

1-я группа - прооперированные по поводу миомы матки в 1997-1998 гг. (24 человека);

2-я группа - имеющие миому матки не оперированные (18 человек);

3-я группа - прооперированные

по поводу миомы матки ранее 1997 г. (14 человек).

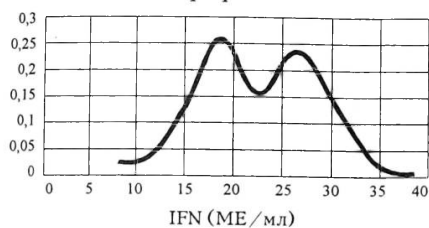
Средний возраст обследованных составил  $38,1 \pm 5,8$  лет. Отклонения менструальной функции наблюдались у 7,3% от числа обследованных. Первичным бесплодием страдали 29,1%, вторичное бесплодие было у 18,2%. Рожавшие женщины составили 46,3%, медицинские аборт в анамнезе имели 54,5%, самопроизвольные выкидыши - 18,2%, внематочные беременности - 1,8%. Из сопутствующих гинекологических заболеваний чаще всего встречался хронический аднексит. Следует подчеркнуть, что гормональные контрацептивы до возникновения миомы получали 48% пациенток 1-й группы, 27% пациенток 2-й группы и 57% - 3-й группы, либо с целью контрацепции, либо с целью регуляции менструального цикла, либо для стимуляции овуляции. Чаще всего женщины получали норколут, марвелон, нон-овлон. Экстрагенитальные заболевания встречались в 75,9% случаев, чаще всего заболевания желудочно-кишечного тракта - в 35,2% случаев. Средний возраст выявления миомы матки составил  $35,9 \pm 6,0$  лет. На графике 1 представлена интерполированная функция распределения вероятностей выявления миомы матки в зависимости от возраста.

Из графика видно, что миома матки была выявлена у 71% обследованных в возрасте 28 - 38 лет. Функция плотности распределения вероятностей выявления миомы матки имеет явно выраженный максимум в интервале от 28 до 33 лет. В этом интервале

График 1.



График 2.



заболевание было выявлено у 45,5% от общего числа обследованных.

Всем пациенткам 1-й группы была выполнена органосохраняющая операция (миомэктомия).

Всем до операции проводилось ультразвуковое обследование органов малого таза, результаты которого были очень информативны. Надо отметить, что размеры миоматозных узлов по результатам ультразвукового исследования были на 1 - 2 см. меньше, чем истинные размеры опухоли, оцененные во время операции, а количество миоматозных узлов совпало в 80,6% случаев. Неточности возникали лишь при очень маленьких размерах узлов (0,5 см в диаметре), либо при наложении одного узла на другой.

Среди пациенток 1-й группы по размерам миоматозных узлов, обнаруженных на операции, были выделены три группы:

1а - миоматозные узлы до 5 см в диаметре (8 человек), 1б - миоматозные узлы от 5 до 10 см в диаметре (12 человек), 1в - миоматозные узлы более 10 см в диаметре (4 человека).

Миома матки была обнаружена в среднем 2 года назад в 1а группе, 3 года назад в 1б группе и 4 года назад в 1в группе.

Всем женщинам, находящимся под наблюдением по поводу миомы матки, проводили определение показателей неспецифичес-

кого иммунитета, у прооперированных забор крови для исследования осуществлялся с учетом исключения операционного стресса. Оценивался общий сывороточный интерферон, способность лейкоцитов периферической крови к продукции интерферона  $\alpha/\beta$  и  $\gamma$ , цитотоксическая активность натуральных киллеров. Функциональная активность натуральных киллерных клеток оценивалась в цитотоксическом тесте (S. Manaseki, 1989), где в качестве мишеней использовали клетки человеческой эритромиелодной линии K-562, меченные  $H_3$ -уридином. Оценку интерферонового статуса проводили биологическим методом (Г.А. Кондратьева и соавт., 1988), при этом в качестве тест-культуры использовали клетки карциномы легкого человека 1-41, индикаторным вирусом являлся вирус везикулярного стоматита. В качестве индуктора продукции интерферона  $\alpha/\beta$  использовали вирус болезни Ньюкасла, для интерферона  $\gamma$  - стафилококковый энтеротоксин.

Данные показателей интерферонового статуса представлены в табл. 1.

Для всех обследованных построена интерполированная функция плотности распределения вероятностей величины показателей общего сывороточного интерферона (график 2), способности лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон  $\alpha/\beta$  (график 3), интерферон  $\gamma$  (график 4).

Из табл. 1 и графиков видно, что показатели способности лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон  $\alpha/\beta$  у обследованных снижены в 89,5% случаев.

График плотности распределения вероятностей для интерферона  $\alpha/\beta$  находится в пределах от 80 ME/мл до 170 ME/мл у 60,5% больных. Причем при построении такого же графика для пациенток группы 2 (неоперированных) плотность распределения вероятностей сильно сме-

щена в сторону больших значений показателя интерферона  $\alpha/\beta$ .

Показатели способности лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон  $\gamma$  у 81,6% обследованных оказались ниже нормы. У 6 пациенток были выявлены очень низкие показатели способности лейкоцитов периферической крови вырабатывать интерферон  $\gamma$ , средняя величина данного показателя составила  $21,86 \pm 4,16$  ME/мл, максимальное значение - 28, минимальное - 14.

Все они входят в группу прооперированных в 1997 - 98 гг. Продолжительность существования миомы матки у них около 1 года, у всех имеется первичное или вторичное бесплодие, почти все до возникновения миомы матки принимали гормональные контрацептивы.

У 3 из 6 на операции были обнаружены кисты яичников, у 1 - поликистоз яичников и у 2 - хронический аднексит (в 100% случаев имелись изменения в области придатков в сочетании с миомой матки). У всех размер миоматозных узлов был более 5 см в диаметре. Гистологически в 5 случаях обнаружена лейомиома матки, в 1 случае миома сложно-

График 3.

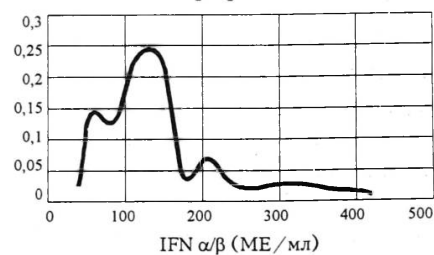


График 4.

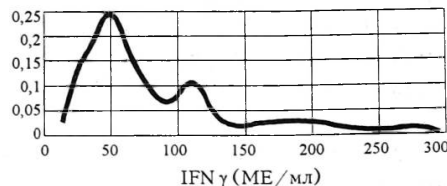


График 5.

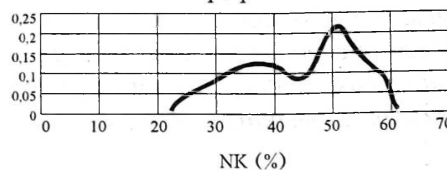


Таблица 1

	Всего	1 группа	1а группа	1б группа	1в группа	2 группа	3 группа
Количество обследованных	56	24	8	12	4	18	14
Общий сыв. интерферон (МЕ/мл) N (0-8)	22,67	21,13	20,0	22,71	19,5	23,44	23,75
Стандартное отклонение	5,69	6,33	7,0	5,85	5,0	4,56	5,02
Максимум	36	30	28	30	26	32	32
Минимум	8	8	8	14	14	16	17
интерферон а/б (МЕ/мл) N(250-520)	142,43	149,47	133,5	140,71	180,75	136,61	164,17
Стандартное отклонение	80,6	92,41	36,5	85,86	144,54	68,52	87,72
Максимум	396	396	200	324	396	286	372
Минимум	38	62	92	62	90	44	42
интерферон г (МЕ/мл) N(110-250)	69,93	63,93	47,5	64,28	79,75	84,88	67,33
Стандартное отклонение	49,75	44,03	28,25	41,49	57,81	63,53	33,08
Максимум	282	160	104	148	160	282	145
Минимум	14	14	14	34	37	24	16

Таблица 2

	Всего	1 группа	1а группа	1б группа	1в группа	2 группа	3 группа
Количество обследованных	56	24	8	12	4	18	14
% активности натуральных киллеров N(46-50)	46,02	41,71	47,0	39,0	40,5	51,14	48,91
Стандартное отклонение	10,73	10,03	8,0	7,58	12,58	6,21	10,32
Максимум	64	59	55	51	59	60	64
Минимум	23	28	31	23	31	42	27

го строения с полиморфизмом и тенденцией к инфильтрации, в 2 случаях серозные и в 1 случае - муцинозная киста. Сывороточный интерферон в среднем у этих больных был  $14 \pm 4,32$  МЕ/мл, интерферон а/б -  $64 \pm 39,18$  МЕ/мл, активность натуральных киллеров  $41 \pm 11\%$ .

Показатели функциональной активности натуральных киллерных клеток представлены в табл.2.

Из таблицы видно, что средние показатели функциональной активности натуральных киллерных клеток были ниже нормы из всех обследованных только у пациенток, подвергшихся хирургическому лечению с размерами ми-

оматозных узлов более 5 см. в диаметре. Коэффициент корреляции между размерами миоматозного узла и показателями функциональной активности натуральных киллерных клеток составил 0,35, что указывает на сильную положительную взаимосвязь этих параметров.

Плотность распределения вероятностей показателя функциональной активности натуральных киллерных клеток представлена на графике 5.

У 15 пациенток процент цитотоксической активности натуральных киллеров был ниже 46% (1-я группа - 9, 2-я группа - 3, 3-я группа - 3 человека). Сроки существования миомы 2,3 года, 7

больных имели миому матки с размерами миоматозных узлов от 5 до 10 см в диаметре и 5 - более 10 см в диаметре. У трех пациенток с пониженным содержанием натуральных киллеров из 3 группы отмечался рецидив миомы матки, после операции, выполненной до 1997 г. Бесплодие было у 7 человек из 15, у 11 имелись сопутствующие гинекологические заболевания (хронический аднексит - 4, кисты яичников - 4, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия - 1, наружный генитальный эндометриоз - 1, кольпит - 1). У 6 имелись заболевания желудочно-кишечного тракта, у 1 - фиброаденоматоз молочных желез. 11 больным из 15 выполнена

миомэктомия, 1 - надвлагалищная ампутация матки, операции на придатках в сочетании с основной операцией произведены у 8 человек. Сывороточный интерферон у этих больных (15 человек) составил  $21,9 \pm 3,91$  МЕ/мл, способность лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон а/в -  $126 \pm 54,1$  МЕ/мл, интерферон г -  $56,1 \pm 29,9$  МЕ/мл, процент цитотоксической активности натуральных киллеров -  $35,7 \pm 5,84\%$ .

При корреляционном анализе выявлена сильная положительная взаимосвязь между возрастом пациенток и способностью лейкоцитов периферической крови к продукции интерферон г (коэффициент корреляции 0,44).

А также между показателями способности лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон а/в и функциональной активностью натуральных киллерных клеток (коэффициент корреляции 0,32).

Таким образом, проведенное обследование 56 пациенток, имеющих или имевших миому матки показало, что у 71% женщин миома была выявлена между 28 и 38 годами (причем у 45,5% между 28 и 33 годами).

Почти половина обследованных до возникновения миомы матки принимали гормональные контрацептивы (марвелон, норколут, нон-овлон).

Наиболее частым сопутствующим гинекологическим заболеванием в группе обследованных явился хронический аднексит. Наиболее частым экстрагенитальным заболеванием была патология желудочно-кишечного тракта.

Результаты ультразвукового исследования обследованных больных были высоко информативны и полностью совпадали с данными, обнаруженными на операции в 80,6% случаев.

Способность лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон а/в была снижена у 89,5% женщин, интерферон г - у

81,6%. Причем у женщин с очень низкими показателями интерферона г (тах 28, тiп 14) размеры миоматозных узлов были больше 5 см в диаметре, отмечался быстрый рост опухоли.

Процент цитотоксической активности натуральных киллеров был снижен у 27% женщин, причем все они имели либо быстрорастущую миому матки (с размерами узлов более 5 см в диаметре), либо рецидив миомы матки после миомэктомии.

Установлены высокие положительные корреляционные зависимости между размерами миоматозного узла и показателями функциональной активности натуральных киллеров (коэффициент корреляции 0,35); между показателями способности лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон а/в и функциональной активностью натуральных киллеров (коэффициент корреляции 0,32); между возрастом пациенток и способностью лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон г (коэффициент корреляции 0,44).

Таким образом, о функциональной активности миоматозного узла в плане прогноза роста опухоли можно косвенно судить по:

1) способности лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон г;

2) проценту цитотоксической активности натуральных киллеров.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Савицкий Г. А. Миома матки: Санкт-Петербург, 1994, 216 с.

2. Сметанин В.П. Клиническое применение аналогов ЛГ-рилизинг гормона в гинекологии: Акушерство и гинекология, 1995.

3. Andersen J. Growth factors and cytokines in uterin liomyomas: Seminars in reproductive Endocrinology 14(3): 269-282, 1996, Aug.

4. Casillas J.A., Lobato J., Llamas P. Intracardiac extension of intravenous leiomyomatosis. A case report: Journal

of Cardiovascular Surgery 38(1): 83-6, 1997, Feb.

5. Chen D. Pathological analysis and etiological study on uterine leiomyoma: Chinese Journal of Obstetrics and Byology, 26(2): 89-91, 124, 1991, Mar.

6. Chrapusta S., Sisinski W., Konopca B. a. oth. Estrogen and progesterin receptor levels in uterine leiomyomata: relation to the tumour histology and phase of menstrual cycle: European Journal of Gynecological Oncology 11(5): 38-47, 1990.

7. Darai E., Majidi-Ahi A. Walker-Combrouze F. Unidue uterine metastasis restricted to a leiomioma: European Journal of Gynecological Oncology 18(2): 111-2, 1997.

8. Grove A., Jorgensen A. Intravascular leiomyomatosis of the uterus: Pathology, Research and Practice 192(9): 949-56, 1996, Sep.

9. Howe S. R., Gottardis M. M., Everitt J. J. and others. Rodent model of reproductive tract leiomyomata. Establishment and characterisation of tumor-derived cell lines. American Journal of Pathology 146(6): 1568-79, 1995, Jun.

10. Jantzke G., Muller-Ruhholtz E. Immunogistological detections of estrogen and progesterone receptors in multiplay and well differentiated leiomyomatous lung tumors in women with uterine leiomyomas (so-called begining metastasing leiomyomas). A report on 5 cases: Pathology, Research and Practice 192(3): 215-23, 1996, Mar.

11. Meloni A. M., Surti U., Contento A. M.. Uterine leiomiomas:: cytogenetic and histologic profile: Obstetrics And Gynecology, 80(2) 209-17, 1992, Aug.

12. Quge B.J. Pathology, cytogenetics and molecular biology of uterine leiomyomas and other smooth muscle lesions: Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 7(1): 35-42, 1995, Feb.

13. Ruiz-Nodar J. M., Aguilar Torres R., Nieto S. and others. Intravenous leiomyomatosis with cardiac extension: Spanish. Revista Espanola de Cardiologia 50(6): 451-4, 1997, Jun.

14. Salud A., Porcel J. M., Vidal-Pla R. Pulmonary metastasing benign leiomyoma evolving to chronic respiratory failure (letter): Spanish. Medicina Clinica 109(9): 358, Sep, 20.

## БОЛЕЗНИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Наблюдалось 113 беременных с заболеваниями периферической нервной системы (ПНС). Из них у 84 были радикулопатии: у 48 пояснично-крестцового отдела (ПК) и у 36 шейно-грудного (ШГ), у 29 были моно- и множественные невропатии.

Почти в половине случаев (49,6%) симптомы болезней ПНС впервые появились или обострились во II триместре беременности. В I триместре это имело место в 28,3% и в III - 22,1%. МН чаще проявлялись в 21-28 недель беременности.

Беременность осложнялась угрозой прерывания при ПК чаще в ранние сроки, при ШГ - во II триместре. Моно- и множественные невропатии сочетались с гестозом.

Установлена связь с действием профессиональных факторов.

Проводилось комплексное, этапное этиопатогенетическое лечение с использованием лекарственных препаратов, физиотерапевтических процедур лечебной физкультуры и психотерапии. Полное восстановление функций нервов и конечностей наступило у 80,5% женщин, частичное - у 17,5%.

Среди болезней нервной системы поражения периферической нервной системы (ПНС) составляют почти половину [3,4,7]. В неврологических стационарах число лиц с заболеваниями периферической нервной системы, по данным различных авторов, достигает 65-80% [7,10].

Особенности течения этой патологии при беременности, также как и сама беременность на этом фоне изучена недостаточно [4,9].

Значительную долю заболеваний ПНС составляют спондилогенные радикулопатии, которые обусловлены поражением межпозвонковых дисков и связочного аппарата.

Существует довольно большая группа заболеваний нервных стволов конечностей, не связанных ни с инфекционными, ни с токсическими или травматическими спондилогенными факторами: туннельные невропатии. В клинической практике туннельные невропатии могут быть обусловлены сужением естественных мышечно-фасциальных или костно-мышечных каналов, в которых проходят нервы или нервно-сосудистые пучки.

Задачей работы являлось изучение особенностей течения заболеваний периферической нервной системы при беременности.

### Материалы и методы

Обследовано 113 женщин в сроки от 8 до 38 недель беременности, которые находились в родовом отделении, где обследовались и лечились у акушера-гинеколога и невропатолога. Из них в возрасте до 20 лет было 8 женщин, 21-25 лет - 19, 26-30 лет -

35, старше 30 лет - 51. Первобеременных было 49; повторнобеременных - 64. В 1 триместре беременности 32 беременных - 28,3%, во 2 - 56 - 40,6% и в 3 - 25 - 28,1%.

Наряду с клиническим обследованием проведены следующие специальные исследования: электромиография (ЭМГ), электронейромиография (ЭНМГ), тепловизионные исследования лица, рук и ног. Глобальную ЭМГ проводили с помощью двухканального электромиографа «Медиков» (Венгрия). При глобальной электромиографии электроды накладывали на двигательные точки симметричных мышц. Результаты ЭМГ сравнивали с таковыми здоровой стороны. ЭНМГ выполняли по комплексной методике. Оценивали длительность латентного периода (ЛП) мышечный ответ (М-ответ), форму ответа, ЛП раннего рефлекторного ответа. Термографию осуществляли с помощью тепловизора «Рубин-2».

### Результаты исследования и их обсуждение

Из 113 беременных с заболеваниями периферической нервной системы радикулопатии были у 84 и у 29 моно- или множественные невропатии. Из 84 лиц с радикулопатиями у 36 было поражение ШГ и у 48 - ПК. Из них у 2/3 беременных ПК радикулопатии возникали на фоне остеохондроза, у остальных - на фоне травм позвоночника и в единичных случаях они были генуинного происхождения. Из экстрагениальной патологии в этой группе беременных преобладала гипертоническая болезнь (ГБ) 1-2-й

степени или вегетососудистая дистония по гипертоническому типу. Они имели место у трети обследованных и наблюдались в основном у женщин, поступивших под наблюдение в первом триместре беременности. У 15% беременных были заболевания почек (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь). Ожирение отмечалось в 8% случаев. Другие заболевания (хронический холецистит, болезни сердца, миокардиодистрофия и др.) встречались в единичных случаях.

Связь с действием профессионального фактора чаще всего обнаруживалась у больных с ШГ (55,5%). Это ткачихи, штукатуры, маляры. Второе место занимали больные с ПК (31,3%). Это были бухгалтеры, кассиры, диспетчеры, работа которых связана с длительным однообразным напряжением пояснично-крестцового отдела.

Пояснично-крестцовый радикулит встречается в 1,5 раза чаще, чем шейно-грудной. Некоторые клинические проявления спондилогенных поражений у женщин отмечались до беременности. Клинические исследования с поражением ПНС этой группы в различные сроки беременности показали, что нарастание неврологических признаков при ПК радикулопатиях и нервно-мышечных рефлекторных синдромах остеохондроза позвоночника было прямо пропорционально срокам беременности. Усиление болевого синдрома отмечалось при гиперлордозе позвоночника беременной, который нарастал с увеличением нервно-мышечного аппарата.

Физиологическое запрокидывание головы учащалось (статическая поза беременной) с увеличением срока беременности и приводило к тоническому напряжению шейных мышц, что подтверждалось клиническими и электрофизиологическими данными. Это, в свою очередь, вело к сдавлению передней лестничной мышцей нервно-сосудистого пучка.

Такой скаленус-синдром был выявлен у 6 из 36 беременных с ШГ во II триместре. Наряду с этим, из 48 больных с ПК радикулитом у 8 беременных диагностирован синдром грушевидной мышцы, из них у 2 были признаки двустороннего поражения. У этих женщин при бимануальном влагалищном исследовании определялось напряжение внутритазовой части грушевидной мышцы, без признаков воспаления. Появление синдрома грушевидной мышцы объяснялось тем, что с увеличением срока беременности идет перераспределение нагрузки на мышечные группы ног и особенно на ротаторы бедер, нагрузка на которые, в свою очередь, приводит к напряжению грушевидных мышц, сдавливающих седалищные нервы.

На фоне ПК радикулита беременность, как правило, протекала с угрозой прерывания в ранние сроки. У половины женщин имелась миома матки. При ШГ радикулопатиях угроза прерывания беременности появлялась позже - во II триместре, в 30% возникали отеки.

У 29 беременных были выявлены моно- и множественные невропатии туннельного характера: у 3 - невропатия лицевого нерва, у 12 - синдром запястного канала, у 4 - ульнарный синдром запястья, у 4 - парестетическая мералгия Рота, у 6 - синдром тарзального канала.

У 3 больных с невропатией лицевого нерва были обострения до беременности. В двух случаях обострение невропатии лицевого нерва наступило в I триместре, в одном случае во II триместре. У всех больных была патология беременности: ранний и поздний гестоз беременных.

Синдром запястного канала диагностирован у 12 беременных в месте расположения срединного нерва в его дистальной части. У 8 из 12 больных синдром запястного канала был двусторонним, чаще проявлялся в 24-28 недель беременности. Клиническая картина этого синдрома обусловле-

на анатомией канала, прежде всего его узостью. У женщин во время беременности эндокринные изменения и гестоз приводят к отеку и набуханию мягких тканей, в том числе и внутри запястного канала. Как правило, этот синдром обнаруживается с двух сторон чаще, чем с одной стороны.

Ульнарный синдром запястья или «синдром ложа Гийона» имеет те же особенности, что и синдром запястного канала. Он был у 4 лиц и проявился в 24-28 недель беременности на фоне позднего гестоза.

Парастетическая мералгия Рота, или туннельная невропатия наружного кожного нерва бедра, была у 4. Во всех случаях выявлялась у беременных в 21-24-ю неделю беременности на фоне позднего гестоза. Это заболевание чаще всего возникает в результате придавливания наружного кожного нерва в области туннеля в пупартовой связке на уровне верхней оси подвздошной кости. Рецидивам болезни Рота способствует ношение тугого бандажа или избыточное отложение жира.

У 6 беременных был выявлен синдром тарзального канала, из них у 3 имелось двустороннее поражение большеберцового нерва в тарзальном канале. Область компрессии нерва находилась ниже и позади внутренней лодыжки.

У половины беременных с мононевропатиями расстройства связаны с предшествующими профессиональными факторами в виде монотонной физической нагрузки дистальных отделов рук и ног, преморбидных особенностей нервно-мышечного аппарата (кассиры, бухгалтеры, диспетчеры).

Существенное значение в этиологии туннельных невропатий у беременных имеют эндокринные сдвиги, связанные с изменением взаимосвязи половых и гипофизарных гормонов, в частности соматотропного, который стимулирует набухание и гиперплазию соединительной ткани, в том числе и внутри туннеля, где расположены нервы и сосуды. Влияние эндо-

кринных синдромов не подлежит сомнению [3,7,10].

Данные глобальной ЭМГ при поражении срединного нерва руки при синдроме запястного канала показали следующее: амплитуда мышечных потенциалов поверхностного сгибания кисти на пораженной стороне  $415 \pm 10$  мкВ, на здоровой стороне -  $810 \pm 10$  мкВ. При усилении 1 мм-50 мкВ, скорости движения пленки 4 см/с. При поражении локтевого нерва данные глобальной ЭМГ: амплитуда мышечных потенциалов локтевого сгибателя в пораженной части равна  $240 \pm 5$  мкВ, на здоровой стороне -  $520 \pm 5$  мкВ. При поражении малоберцового нерва глобальная ЭМГ: амплитуда мышечных потенциалов передней большеберцовой мышцы пораженной стороны -  $312 \pm 10$  мкВ, на здоровой стороне -  $650 \pm 10$  мкВ.

При электронейромиографии - скорость проведения импульса (СПИ) по срединному нерву проксимального отдела равна  $46,2 \pm 2,4$  м/с, дистального -  $36 \pm 2,2$  м/с, в сравнении со здоровой стороной -  $56,4 \pm 2,2$  м/с и  $54,6 \pm 3,4$  м/с. При поражении локтевого нерва: СПИ по локтевому нерву проксимального отдела поврежденной руки равна  $41 \pm 1,5$  м/с, дистального  $34 \pm 2,1$  м/с, здоровой стороны, соответственно  $52,2 \pm 1,2$  м/с и  $50,4 \pm 2,4$  м/с. При поражении малоберцового нерва: СПИ по малоберцовому нерву проксимального отдела здоровой ноги равна  $50,4 \pm 1,2$  м/с, дистального -  $48,8 \pm 2,1$  м/с; поврежденной стороны - соответственно  $27,4 \pm 1,5$  и  $31,6 \pm 10$  м/с.

Полученные результаты свидетельствовали о снижении проводимости нерва и денервации мышц при туннельных синдромах. Поражения этих нервов подтверждены тепловизионными исследованиями. При повреждении срединного нерва выявлено повышение свечения в области пораженной кисти, у некоторых визуализировали «тепловизионную ампутацию» кисти. При вовлечении в болезнь локтевого нерва в ложе

Гийона было снижение инфракрасного свечения по внутренней поверхности предплечья, области V пальца кисти. При поражении большеберцового нерва в проекции тарзального канала снижение инфракрасного излучения было в области заднезадней поверхности нижней трети голени стопы.

Сопоставление результатов первичной клинической диагностики с параметрами электрофизиологических методов исследования убеждает в необходимости диагностического этапа как для уточнения, так и для подтверждения диагноза туннельной невропатии и других невралгических поражений у женщин в период беременности. Лечение болезней периферической нервной системы у женщин в период беременности комплексное и этапное с одновременной профилактикой и лечением осложнений беременности. Оно сочетает медикаментозную терапию и психотерапию с учетом срока беременности и состояния плода.

Основываясь на данных диагностики, в планировании консервативного лечения ставились следующие задачи: предотвратить или устранить болевой синдром и отек нерва и периневральных тканей; стимулировать проводимость нерва и регенерацию нервных волокон; улучшить местное и общее крово- и лимфообращение; предотвратить или устранить трофические расстройства, тугоподвижность в суставах, контрактуры и другие изменения, препятствующие восстановлению движений.

Болевой фактор сам по себе является тормозом в регенерации нерва, поэтому купирование боли необходимо расценивать не только как симптоматическое лечение [7,10]. В зависимости от поражения и срока беременности важно выбрать направления, которые и определяют эффективность противоболевого лечения.

Первое - воздействие на местный аллопатический источник (различные виды блокад с применением

новикаина). Для восстановления нервно-мышечной проводимости использовались холинергические средства - метацин, прозерин. Для коррекции вазомоторно-биохимического компонента боли, в том числе при избыточном накоплении в тканях гистамина и гистаминоподобных веществ, назначались антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, пипольфен). Для улучшения кровообращения вводили эуфиллин, никотиновую кислоту.

Второе - воздействие на гипоталамо-лимбико-ретикулярный комплекс за счет приема препаратов транквилизаторного типа и нейролептиков фенотиазинового ряда (триоксазин, седуксен, соннапакс). Учитывая корковый уровень восприятия и анализа болевых ощущений применялись седативные, снотворные, антидепрессантные препараты и психотерапевтические методы воздействия [3,7,10].

В лечении туннельных невропатий применяли электрофорез с раствором никотиновой кислоты. В подострый период для уменьшения болевых ощущений и улучшения кровообращения в тканях использовали электрофорез-синусоидальные модулированные токи. Новокаиновые блокады делали в сочетании с вазоактивными средствами. Всем больным с заболеваниями ПНС назначали витамины группы В ( $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ) ежедневно в течение 10 дней.

С учетом особенностей течения заболевания периферической нервной системы у беременных во все периоды беременности при ЛФК отдавали предпочтение динамическим упражнениям, а не статическим напряжениям. Большое внимание уделяли развитию полного глубокого дыхания, умение расслаблять отдельные мышечные группы и достигать полного расслабления. Важен эмоциональный и психотерапевтический фон занятий.

В период I триместра, в связи с перестройкой организма после зачатия, требуется осторож-



ность не только в отношении лекарственной терапии, но также в дозировании нагрузки применяемых упражнений.

В конце II триместра, начиная с 24-25-й недели, с учетом максимальной нагрузки на сердечно-сосудистую систему и опорно-двигательный аппарат пояснично-крестцового отдела. В период максимальной нагрузки на сердце необходимо уменьшить общую физическую нагрузку за счет сокращения упражнений и введения большого количества дыхательных упражнений.

В 32-40 недель беременности особое значение придается развитию и закреплению у женщин навыков, имеющих значение в родовом акте. Роды велись с максимальным обезболиванием. У женщин, страдающих радикулопатиями на фоне остеохондроза, применяли нейролептаналгезию, а именно введение нейролептического препарата (дроперидола и анальгетика фентанила). Характерные особенности нейролептаналгезии: выраженное обезболивание, стабилизация гемодинамики, своеобразное состояние психического покоя, а также благоприятное течение родов через естественные родовые пути [1,2,5,6].

### **Заключение**

Таким образом, среди заболеваний периферической нервной системы у беременных преобладали радикулопатии, из них пояснично-крестцовые радикулиты у 2/3 возникали на фоне остеохондроза позвоночника, остальные - на фоне травм позвоночника, в единичных случаях они были генуинного генеза.

При обострении заболеваний пояснично-крестцовых радикулопатий в I триместре беременности наступал угрожающий аборт.

При шейно-грудных радикулитах угроза прерывания беременности была в поздние сроки и сопровождалась гестозом. В родах и после родов возможно обострение радикулопатий на фоне остео-

охондроза, что подтверждает необходимость проведения максимального обезболивания в родах [2,6].

Туннельные невропатии обострялись в разные сроки беременности и рецидивировали на фоне осложнений беременности и особенно гестозов.

Своевременная профилактика и плановое лечение остеохондроза необходимы для предотвращения обострения радикулитов у беременных. При туннельных невропатиях необходимо проводить своевременно профилактику позднего гестоза.

При заболеваниях периферической нервной системы полное восстановление функций нервов и конечностей отмечено у 80,5% больных, частичное с удовлетворительным восстановлением - у 17,5% и отсутствие признаков восстановления было у 2%.

Следовательно, успешность лечения радикулопатий и туннельных невропатий у женщин в период беременности во многом зависит от своевременной клинической и патогенетической диагностики, особенностей патогенеза синдрома в каждом наблюдении наряду с профилактикой и лечением осложнений беременности.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Абрамченко В.В. Перинатальная фармакология. СПб, 1994. -464 с.
2. Абрамченко В.В., Ланцев Е.А. Кесарево сечение в перинатальной медицине. М.: Медицина, 1985, 208 с.
3. Герман Д.Г., Скоромец А.А., Ирецкая М.В. Туннельные невропатии. Кишинев, 1989. -238 с.
4. Гилязутдинова З.Ш. Беременность и роды при заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Из-во Казанского университета, 1988. - 138 с.
5. Кирющенков А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод. М.: Медицина,

1990. - 272 с.

6. Ланцев Е.А., Смирнов А.А. Анестезия и аналгезия при кесаревом сечении. М.: Медицина, 1991. -128 с.

7. Лобзин В.С., Раимджанов А.Р., Жулев Н.М. Туннельные компрессионно-ишемические невропатии. Т.: Медицина. 1988. - 232 с.

8. Машковский М.А. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. - I - 736 с., II -668 с.

9. Усоскин И.И. Беременность и роды при органических заболеваниях центральной нервной системы. -М.: Медицина, 1974. - 224 с.

10. Эсбери А.К., Джиллиат Р.У. Заболевания периферической нервной системы. М.: Медицина, 1987. - 352 с.

## НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

**У 165 женщин оценивали степень риска позднего выкидыша, обусловленного недостаточностью шейки матки, по 5-балльной шкале в конце I триместра беременности с последующей хирургической коррекцией циркулярным подслизистым швом. В результате своевременно выполненной терапии родились 96% жизнеспособных новорожденных (в анамнезе всего 38%), в остальных случаях потерю плода предотвратить не удалось.**

Несостоятельность шейки матки (НШМ) в значительном числе случаев является основной причиной поздней потери плода [1]. Своевременный диагноз НШМ у беременной не всегда возможен, тогда как эффективность лечения в значительной степени зависит от срока беременности и степени укорочения шейки матки, при которых выполняется хирургическая коррекция несостоятельности шейки. Поэтому идеальной является диагностика НШМ вне беременности, однако в условиях Республики Таджикистан лишь 3% пациенток обследуются до зачатия, остальные же обращаются за помощью, будучи беременными.

Целью исследования явилась оптимизация диагностики, лечения и послеоперационной тактики у беременных женщин, страдающих поздней потерей плода. В исследование включены 165 женщин с одноплодной беременностью, госпитализированных по поводу угрожающего выкидыша. В анамнезе у пациенток было 510 беременностей, из них своевременными родами завершились всего 81 (16%), преждевременными - 98 (19%), поздним спонтанным абортom - 331 (68%) беременностей; живых детей - 69 (38%). Уровень здоровья беременных оказался невысоким, около 70% из них страдали экстрагенитальной патологией, чаще всего это были анемия и хронический пиелонефрит.

У каждой пациентки после 12-14 недель гестации каждые 3 дня визуальнo и пальпацией контролировали состояние шейки мат-

ки, обращая при этом внимание на следующие симптомы:

а) чувство тяжести в низу живота, «напирания на низ», чувство «комка» во влагалище, иногда слизисто-сукровичные выделения, при этом боль в низу живота, пояснице практически отсутствовали;

б) шейка матки постепенно укорачивается, консистенция шеечной ткани дряблая, зев зияет, из него истекает слизь, иногда из зева выпячиваются плодные оболочки. Подобную картину структурных изменений шейки без сократительной активности матки мы считали характерной для НШМ.

Так как эффективность коррекции НШМ, выполненной при значительном укорочении шейки, составляет всего 30-50% [3], вопрос о необходимости хирургического лечения решали до появления описанной выше клинической картины НШМ, оценивая риск позднего выкидыша суммированием оценок факторов риска по следующей шкале:

1) в анамнезе преждевременные роды и/или выкидыши во II триместре живым плодом - 1 балл;

2) малоблезненные быстрые преждевременные роды и/или поздний выкидыш в прошлом - 1 балл;

3) успешная хирургическая коррекция НШМ в анамнезе - 1 балл;

4) визуальнo и пальпацией подтвержденная хирургическая или акушерская травма шейки матки - 1 балл;

5) прогрессирующее укороче-

ние и открытие шейки при настоящей беременности - 1 балл.

Если сумма оценок составляет 1-2 балла, риск выкидыша низок; оценка 3 и более баллов свидетельствует о высоком риске аборта, и коррекция несостоятельности шейки обязательна.

При наличии условий коррекцию осуществляли в 12-14 недель беременности. Оперировали в малой операционной при I-II ст. чистоты цервикального и влагалищного мазков. Вмешательство выполняли под проводниковой или общей анестезией. Коррекцию НШМ производили циркулярным подслизистым швом [2].

Техника операции: переднюю и заднюю губы шейки матки захватывали вместе пулевыми щипцами и шейку подтягивали на себя и кзади. На уровне цервиковагинального стыка передней губы, отступив на 1 см вправо от средней линии, иглой, заряженной прочной синтетической лигатурой, делали вкол под слизистую оболочку, не прокалывая при этом эндоцервикс. Затем иглу выкалывали и следующий вкол делали точно в месте предыдущего выкола. Подобным образом обкалывали шейку циркулярно, при этом вся лигатура располагалась под слизистой оболочкой; последний выкол иглы делали примерно в 1 см от средней линии слева. Лигатуру туго затягивали, завязывали хирургическим узлом и обрезают, оставляя концы длиной около 2 см, узел при этом располагался на слизистой оболочке передней губы шейки матки.

После окончания действия наркоза пациентке разрешали ходить. В случае появления в послеоперационном периоде маточных сокращений, беременной назначали токолитики (бриканил, партусистен), антагонисты кальция (финоптин, верапамил), либо антагонисты простагландин-синтазы (индометацин, аспирин). При отсутствии угрозы прерывания беременности пациентку выписывали домой, категорически запрещая половую

жизнь и переноску тяжестей; разъясняли необходимость самоконтроля за характером выделений, рекомендовали вводить во влагалище в течение 7-10 дней дважды в день суппозитории с борной кислотой, либо смоченные водой таблетки галаскорбина, при этом запрещали врачу женской консультации производить влагалищное исследование, кроме осторожного осмотра шейки в стерильных зеркалах.

Шов с шейки снимали после 38-ой недели беременности, иногда в амбулаторных условиях. Немедленно снимали шов при преждевременной отслойке плаценты, разрыве плодных оболочек, хориоамнионите, в случае смерти плода, при прогрессирующей родовой деятельности и отсутствии эффекта от токолитической терапии.

Из 165 оперированных пациенток нам известен исход лишь 120 беременностей, остальные женщины разъехались по районам республики и об исходах нас не уведомили.

Своевременными родами завершились 95 (79,2%) беременностей, преждевременными - 10 (8,3%), в том числе 6 - после 36 недель гестации (все дети живы, выписаны домой); 4 (3,3%) - в 28-32-ю недели. Последние 4 случая ранних преждевременных родов были обусловлены преждевременной отслойкой плаценты (3 плода погибли) и 1 случай - преждевременным разрывом плодных оболочек, что возможно было предотвратить. Таким образом, 3 случая антенатальной гибели плода не были связаны с хирургической коррекцией НШМ.

В 24-27 недель произошло 15 выкидышей, в т.ч. 8 плодов погибли до 24-й недели гестации и 7 случаев - из-за преждевременного разрыва плодных оболочек, последние выкидыши возможно было предотвратить. Следовательно, отбор пациенток для коррекции, эффективность операции и послеоперационной тактики, не считая связанные с оперативным вмешательством 10 случаев по-

тери плода, составили 94% (112).

Таким образом, результатом 510 предыдущих беременностей было 38% живорождений, тогда как после хирургической коррекции НШМ 120 беременностей завершились рождением 104 (96%) жизнеспособных младенцев, т.е. на 58% больше, чем в прошлом. Результаты исследования показали, что нарушение репродуктивного здоровья в виде несостоятельности шейки матки, обуславливающее потери плода и бездетность, возможно эффективно устранить с помощью комплекса разработанных нами превентивных и терапевтических мероприятий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова Р.Н. // Истмико-цервикальная недостаточность// Вопр.охран.матер.,-1998. № 12. С.43-47.
2. Степанова Р.Н. // Диагностика и хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности у беременных женщин (информационное письмо). - Душанбе. 1992.
- 3 Cousins L. // Clin. Obstet. Gynecol. 1980. - Vol.23. - P.467-479.

Кафедра акушерства и гинекологии  
Российской Военно-медицинской академии,  
Санкт-Петербург

**Авторами проведено обследование 33 беременных женщин с ОПГ-гестозом, в комплексную терапию которых был включен хофитол. Показана клиничко-лабораторная эффективность препарата в лечении гестоза.**

Состоявшийся в октябре 1996 г. в Чебоксарах Пленум Межведомственного научного совета по акушерству и гинекологии РАМН и Всероссийская научно-практическая конференция ассоциации акушеров-гинекологов на тему "Проблемы ОПГ-гестозов" еще раз продемонстрировали актуальность и значимость этой патологии беременности и родов для медицинской науки и практики. Частота гестозов в настоящее время колеблется от 8 до 16% [1,2,3]. Несмотря на некоторое снижение показателя материнской смертности в 1995 г., уровень ее остается высоким и превышает среднеевропейский почти в 2,5 раза. Среди причин материнской смертности беременных, рожениц и родильниц гестозы занимают второе место.

Гестоз - это заболевание всего организма, следовательно, по природе своей он всегда многолик. Однако внешнее отражение гестоза на каком-то этапе может проявляться только одним клиническим симптомом из числа установленных и достоверно признанных [1,5]. По данным многих исследователей, в основе клинических проявлений гестоза лежат нарушения нервной регуляции кровообращения в единой функциональной системе «мать-плацента-плод», которые приводят к различным функциональным и морфологическим изменениям [5,6]. Поэтому ранняя диагностика гемодинамических расстройств и объективная оценка степени их выраженности имеет важное значение для выбора рациональной тактики ведения

беременности.

За последние годы появился ряд сообщений, указывающих на увеличение частоты (до 50-60%) клинически атипично (стерто) протекающего позднего гестоза. Его нетипичность проявляется различно: в «нормальных» цифрах артериального давления (АД), в выявлении повышенного АД лишь при двуручном его измерении, при многократных измерениях в течение суток, в патологическом повышении регионарного (висцерального) давления, а также в различных нарушениях функции печени - от незначительного повышения трансаминаз или транзитной гипербилирубинемии до тяжелых форм гепатоза с серьезными метаболическими расстройствами. Недооценка возможности существования атипично протекающего гестоза ведет к его поздней диагностике, несвоевременному началу лечения и, в конечном счете, к неблагоприятному исходу беременности и родов для матери и плода.

Следовательно, поиск новых и оптимизация существующих методов терапии ОПГ-гестозов являются актуальными задачами для практического акушерства.

Исходя из сказанного целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и переносимости хофитола в качестве дополнительного компонента комплексной терапии гестозов.

### **Материалы и методы исследования**

Проведено простое, нерандомизированное и без плацебо-кон-

троля изучение возможности и эффективности применения хофитола у беременных при гестозе. Обследованы 52 беременные в возрасте 19 – 40 лет (в среднем 27,3 года) в сроки 34 - 40 недель, у которых диагностированы различные варианты гестоза (сопровождающиеся или нет гипотрофией плода, плацентарной недостаточностью), тяжесть которого оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Первую (исследуемую, или "Хл") группу составили 33 беременные, которые наряду с традиционной терапией гестоза (сульфат магния, эуфиллин, дибазол, пирацетам, витаминотерапия) получали хофитол по 400 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки. Курс лечения продолжался от 10 до 15 дней. Во вторую группу (сравнения, или "С") были включены 22 беременные, соответственно не получавшие этот препарат. По основным эпидемиологически значимым параметрам (возраст, паритет, акушерский и гинекологический анамнез, тя-

жесть гестоза на момент обследования и др.), а также социальной характеристике беременные исследуемой и сравниваемой групп достоверно не различались. У всех женщин изучали анамнез, течение настоящей беременности. Отмечено, что 40 пациенток обеих групп (76,9%) имелиотягощенный акушерский и/или гинекологический анамнез. Первородящих было 29 (55,8%). Патологическая (в том числе неравномерная) прибавка веса (эти данные недостоверны вследствие различного срока гестации) отмечена у всех беременных и составила в среднем к моменту обследования 13,4 кг (от 11,6 до 19,2 кг).

В исследуемой группе применяли хофитол, который является препаратом растительного происхождения и изготовлен на основе очищенного экстракта сока свежих листьев артишока полевого (*Synara scolymus*). Кроме того, в состав препарата входят кофеоловая и хинная кислоты, флаваноиды, секвитерфенпактон, витамины и микроэлементы.

Установлено, что хофитол вызывает холеретический и мочегонный эффект, снижает содержание мочевины в крови за счет плиферольных соединений, тем самым повышая фильтрационную функцию почек. Обладает выраженным гепатопротективным, желчегонным и гипохолестеринемическим действием за счет холеретического усиления элиминации и снижения внутрипеченочного синтеза. Показано, что хофитол способствует нормализации состояния тиолдисульфидной системы и увеличивает содержание сульфгидрильных групп, образованию НАДФ<sub>2</sub>, что свидетельствует о повышении белка. Препарат обладает антиоксидантным воздействием, защищает гепатоциты, стабилизирует мембраны гепатоцитов, стимулирует антитоксическую функцию печени, уменьшая токсикометаболические влияния на головной мозг, улучшает углеводный, жировой обмен. Все вышесказанное позволяет рекомендовать его к применению для симптомати-

Течение родов в исследуемых группах

Показатель	Группа Хл		Группа С	
	Абс.	%	Абс.	%
Роды срочные	28	93,3	19	86,4
Роды преждевременные	-		2	9,1
Кесарево сечение	2	6,7	1	4,5
Преждевременное излитие вод	-		2	9,1
Слабость родовой деятельности	-		3	13,6
Кровопотеря в родах, мл (кроме кесарева сечения)	237,2±98,2		235,0±90,5	
Масса плода, г	3329±579		3256±483	
Оценка по шкале Апгар (баллы) - на 1-й минуте	8,2±0,5 *		7,5±0,5 *	
- на 5-й минуте	9,3±0,5 *		8,6±0,5 *	
Гипотрофия плода	-		1	4,6
Средняя продолжительность родов, ч	7,51±3,43		7,74±4,21	
Продолжительность безводного промежутка, ч	1,95±0,74		4,72±2,41	
Травмы промежности, шейки матки	-		4	18,2
Перинеотомия	5	62,5	9	41
Реактивность сердечно-сосудистой системы плода, баллы	4,57±0,53		4,35±0,67	

\* -  $p < 0,01$

ческого лечения расстройств пищеварения, снижения уровня азотсодержащих веществ в крови при почечной и печеночной недостаточности, уменьшения отеков при почечной недостаточности, улучшения антитоксической функции печени при отравлении барбитуратами, алкоголем, хроническом гепатите и циррозе печени, для регуляции обмена веществ при ожирении. Противопоказаниями к приему хофитола являются непроходимость желчевыводящих путей и тяжелая форма печеночной недостаточности.

Препарат выпускается как для перорального применения (таблетки, содержащие 200 мг активного вещества; раствор для приема внутрь 150 мл), так и для парентерального (ампулы 5 мл, содержащие 100 мг активного вещества).

Оценка клинической эффективности проводилась на основании улучшения самочувствия пациенток, стабилизации артериального давления, уменьшения или исчезновения отеков, нормализации показателей общих и биохимических лабораторных исследо-

ваний, течения и исхода родов, состояния плода и новорожденно-го, а также ряда других.

Математический анализ и оп-ределение статистически значи-мых результатов проводилась по критерию Стьюдента.

### Результаты исследования

В группе Хл у 28 пациенток произошли срочные роды *per vias naturalis*, у 2 – при доношенной беременности 39 – 40 недель состоялись роды путем планового кесарева сечения по совокупности показаний. Во второй группе у одной беременной произведено кесарево сечение в 34 недели в связи с тяжелым гестозом, у 2 состоялись преждевременные роды в сроки 34 – 37 недель. Остальные женщины родоразрешились в срок через естественные родовые пути. Основные характеристики течения родов в обеих группах представлены в таблице.

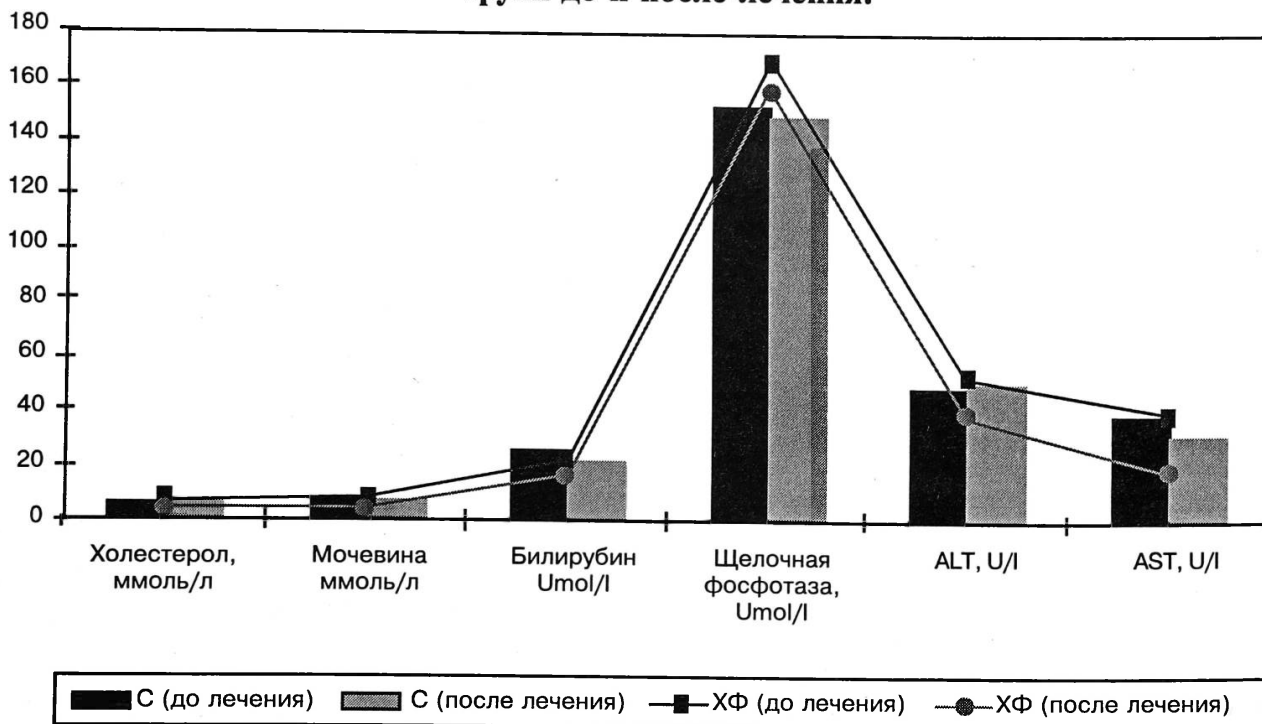
Как видно из таблицы, средняя продолжительность родов составила в группе Хл  $7,51 \pm 3,43$  ч, кровопотеря -  $237,2 \pm 98,2$  мл. В группе С продолжительность

родов составила  $7,74 \pm 4,21$  ч, средняя кровопотеря  $235,0 \pm 90,5$  мл. У 3 (13,6%) пациенток развилась вторичная слабость родовой деятельности, у 2 (9,1%) роды осложнились преждевременным излитием околоплодных вод. Для укорочения второго периода родов произведена перинеотомия: в первой группе - 16 (53,3%), в сравниваемой - 9 (41%) женщинам. Кроме того, в группе С у 4 женщин (18,2%) роды осложнились разрывом стенки влагалища и промежности (2-й степени). У 1 пациентки при задержке последа развилось гипотоническое кровотечение, потребовавшее ручного обследования полости матки и гемотрансфузии в связи с острой анемией.

Анализируя другие показатели, было установлено, что у беременных, получавших хофитол, систолическое АД в день родов составило  $109,2 \pm 1,2$  мм рт. ст., диастолическое -  $68,3 \pm 1,0$  мм рт. ст., что достоверно ниже ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой сравнения -  $117,2 \pm 2,3$  и  $78,4 \pm 2,1$  мм рт. ст. соответственно.

Также у беременных с гестозом отмечено повышение диуреза

Биохимические параметры крови обследованных групп до и после лечения.



на  $42,3 \pm 4,2$  мл по сравнению с исходным (до лечения), тогда как во второй группе диурез не увеличивался. Обнаружено также статистически значимое снижение протеинурии с  $1,45 \pm 0,14$  до  $0,32 \pm 0,11$  г/л в исследуемой группе. Основные биохимические параметры крови до и после лечения в обеих группах представлены на рисунке.

Масса новорожденных в анализируемых в первой и второй группах составила  $3329 \pm 579$  и  $3256 \pm 483$  г. Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения была достоверно выше в исследуемой группе и равна  $8,2 \pm 0,5$  и  $9,3 \pm 0,5$  балла;  $7,5 \pm 0,5$  и  $8,6 \pm 0,5$  баллов - в контрольной ( $p < 0,01$ ). У 1 новорожденного группы С отмечена гипотрофия 1-й степени (1500 г, 6/8 баллов по шкале Апгар).

### Заключение

Ранее было показано, что хофитол с успехом может применяться в гастроэнтерологии при заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки, печени, хронической почечной недостаточности. Исследований, посвященных применению данного препарата в акушерстве, крайне мало.

Так, Мурашко Л.Е. и соавт. (1997) проведено изучение влияния хофитола на течение беременности, функцию почек, кислород-транспортную функцию крови у беременных и на внутриутробное состояние плода у женщин с ОПГ-гестозом. Авторами показано [4], что применение хофитола способствовало повышению кислородного потока и индекса кислородного потока в фетоплацентарном кровотоке у обследованных женщин. Показатели функции почек: мочевины, креатинина, хлор в моче и кальций в сыворотке крови достигали нормальных значений. Также отмечена нормализация интегрального показателя состояния плода у беременных с плацентарной недостаточностью. По данным Цаллаговой Л.В. и Поповой Л.С.

(1997), при использовании хофитола в комплексном лечении малых клинических форм ОПГ-гестозов отмечаются стойкие положительные изменения в состоянии беременных, связанные с антиоксидантным эффектом препарата [7].

Данные проведенного собственного исследования подтверждают, что назначение хофитола беременным с преэклампсией способствовало улучшению клинического течения заболевания. Это позволило пролонгировать беременность до срока родов с хорошими исходами для матери и новорожденного. В большинстве случаев традиционная терапия несколько сдерживала нарастание тяжести гестоза, но не препятствовала прогрессированию фетоплацентарной недостаточности, приводящей к задержке внутриутробного развития плода. Применение хофитола в комплексном лечении преэклампсии оказывает достоверное положительное влияние на состояние плода после родов, позволяет приостановить прогрессирование фетоплацентарной недостаточности, нормализовать выделительную функцию почек (снизить потери белка, увеличить диурез). Увеличения числа осложнений и величины кровопотери при применении хофитола не отмечено. Препарат хорошо переносится, ни в одном наблюдении не отмечено побочных эффектов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Поздние токсикозы беременных. - Владикавказ, 1992.
2. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. - М., 1989. - 655 с.
3. Кира Е.Ф., Гайворонских Д.И., Рябинин Г.Б. и др. Суточный мониторинг артериального давления при нормальном и осложненном гестозом течении беременности // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1998. - №1. - С.54-57.

4. Мурашко Л.Е., Бурлев В.А., Сокур Т.Н., Швецов В.И. Применение хофитола у женщин с осложненным течением беременности в III триместре // Материалы I Междунар. симпозиума "Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестозов". - М., 1997. - С.117-118.

5. Серов В.Н. Практическое акушерство: Руководство для врачей. - М., 1989.

6. Филатов В.И., Волобуев А.И., Красильникова А.Я., Ляшко Е.С. // Акуш. и гин. - 1996. - №1. - С. 18-22.

7. Цаллагова Л.В., Попова Л.С. Естественные метаболиты в терапии малых форм ОПГ-гестозов // Материалы I Междунар. симпозиума "Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестозов". - М., 1997. - С.116-117.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «ДИВИГЕЛЬ»

**Исследование, проведенное авторами, демонстрирует высокую клиническую эффективность трансдермального эстрогена «дивигель» в лечении климактерических расстройств.**

Эффективность заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при климактерическом синдроме, а также для профилактики развития атеросклероза и остеопороза в настоящее время общепризнанна. Ежегодно расширяется список заболеваний, при которых не противопоказано назначение ЗГТ. Однако для реализации как профилактического, так и лечебного влияния, показано длительное назначение ЗГТ. В связи с этим виды гормональных препаратов постоянно совершенствуются. Как показывают эпидемиологические исследования, в европейских странах достаточно высок процент женщин, начинающих прием ЗГТ. Однако по мере улучшения общего состояния, число женщин, продолжающих использование ЗГТ после года лечения, значительно уменьшается. В последнее время часто используется термин «комплаентность», продолжительность использования или приемлемость терапии.

Целью нашего исследования явилось уточнение эффективности и приемлемости гормонального эстрогенного препарата в виде геля («Дивигель») для лечения типичного климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.

### Материалы и методы исследования

В исследование включено 25 пациенток (13 женщин с хирургической и 12 - с естественной менопаузой больше года), в возрасте от 42 до 58 лет (в среднем:  $51,5 \pm 0,74$  года).

У всех женщин имелись типичные симптомы климактерического синдрома и отсутствовали про-

тивопоказания для ЗГТ. У 7 из 25 пациенток (28%) ранее отмечалась непереносимость пероральной формы ЗГТ в виде изжоги, тошноты, рвоты и болей в правом подреберье.

Обследование включало: общий и гинекологический осмотр, измерение АД, трансвагинальное УЗИ малого таза с оценкой толщины эндометрия, маммографию до начала исследования, определение уровней гормонов (ЛГ, ФСГ и эстрадиола, а также оценку индекса Куппермана.

Для лечения использовался дивигель - эстрогенный препарат, производимый фирмой «Орион» (Финляндия). Он выпускается в пакетиках, содержащих 1,0 г или 0,5 г геля, в состав которого входит эстрадиола валерат в дозе 1,0 мг или 0,5 мг соответственно. Дивигель наносился ежедневно на кожу живота, бедер или ягодиц, равную по площади 1 - 2 ладоням пациентки. Мы использовали дивигель, содержащий 1,0 мг эстрадиола валерата в непрерывном режиме в течение 12 недель для женщин без матки. Женщинам с интактной маткой к гелю добавлялся медроксипрогестерона ацетат (МПА) по 10 мг/сут в течение последних 12 дней каждого месяца.

### Результаты исследования

До лечения индекс Куппермана составил от 15 до 30 баллов ( $21,2 \pm 1,18$  балла). Толщина эндометрия, по данным трансвагинального УЗИ, у женщин с интактной маткой составила от 2 до 5 мм ( $3,3 \pm 0,25$  мм).

Уровни гормонов подтвердили наличие менопаузы и в среднем



составили: ФСГ -  $59,3 \pm 6,08$  МЕ/л (от 30,6 до 120 МЕ/л), / ЛГ -  $41,0 \pm 4,34$  МЕ/л (от 20,4 до 84,6 МЕ/л) и эстрадиола -  $60,9 \pm 5,79$  пмоль/л (от 18 до 120,6 пмоль/л), соответственно.

Через 3 месяца терапии отмечалось уменьшение выраженности симптомов климактерического синдрома - индекс Куппермана составил  $2,5 \pm 0,64$  балла (от 0 до 10 баллов).

Менструальноподобная реакция на фоне непрерывного лечения дивигелем с циклическим приемом МПА отмечалась у всех пациенток с интактной маткой ( $n=12$ ) после приема таблеток, содержащих МПА, в течение 12 дней. Продолжительность кровянистых выделений в среднем составила  $4,9 \pm 1,4$  дня (от 2 до 7 дней), а объем их определялся женщинами как умеренный ( $n=10$ ) или обильный ( $n=2$ ). Причем обильной была лишь первая менструальноподобная реакция, а последующие две характеризовались женщинами как умеренные ( $n=1$ ) и скудные ( $n=1$ ). Толщина эндометрия составила  $2,5 \pm 0,15$  мм (от 1 до 4 мм). Уровни гормонов составили в среднем: ФСГ -  $18,5 \pm 0,75$  МЕ/л (от 7,2 до 20,4 МЕ/л), ЛГ -  $13,4 \pm 1,72$  МЕ/л (от 5,4 до 17,0 МЕ/л) и эстрадиола -  $192,4 \pm 24,0$  пмоль/мл (от 150,0 до 420,0 пмоль/л) (см. таблицу).

Таким образом, к 12-й неделе лечения препаратом дивигель отмечалось снижение уровней ФСГ, ЛГ и повышение уровня эстрадиола.

#### Побочные эффекты:

Из общего числа пациенток,

использовавших дивигель, различные побочные эффекты отмечены у 4 пациенток (16%). У одной пациентки в течение первой недели применения препарата появилась умеренно выраженная отечность лица и рук, которая исчезла через 7 дней на фоне приема антигистаминного препарата. У двоих пациенток в течение первых двух недель лечения дивигелем отмечался умеренный зуд кожи. Одна из них с успехом использовала антигистаминный препарат для купирования зуда, у другой - зуд исчез без лечения. Трое пациенток (12%) в течение первой недели лечения жаловались на нагрубание и боли в молочных железах, которые исчезли в последующем. Все перечисленные побочные эффекты расценивались женщинами как умеренные, и ни одна из них не прекратила лечения дивигелем.

### Заключение

Результаты проведенного клинического исследования кожного гормонального препарата "Дивигель" показали, что дивигель является высокоэффективным средством для лечения климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. Дивигель хорошо переносится пациентками и не имеет серьезных побочных эффектов.

На основании нашего многолетнего опыта использования различных типов ЗГТ мы пришли к заключению, что в повышении приемлемости и продолжительности использования новых препаратов ведущую роль играет отношение самого врача к ЗГТ.

Первые 12 недель лечения являются решающими. Крайне важным является получение информированного согласия больной, которое содержит информацию врача о происхождении симптомов климактерического синдрома, способах и необходимости их коррекции, лечебном и профилактическом влиянии краткосрочной и долгосрочной терапии. Крайне важна информация о возможном появлении симптомов так называемого "синдрома начала терапии" - нагрубания молочных желез, тошноты, отечности и пр. Эти симптомы наблюдаются в основном в первые 12 недель лечения, а затем постепенно исчезают. Они не являются побочными эффектами ЗГТ, а отражают приспособление конкретной женщины, возможно впервые за несколько лет, к некоторому повышению уровня эстрогенов [2].

При использовании пероральных форм ЗГТ нередко возникают нежелательные побочные эффекты, обусловленные в основном повышенным уровнем белков печени и нефизиологическими концентрациями эстрогена в крови [3]. Эти нежелательные эффекты можно нивелировать при использовании трансдермального пути введения ЗГТ за счет снижения флюктуирующих концентраций гормонов, возникающих при приеме пероральной ЗГТ, а также за счет предотвращения эффекта первичного прохождения через печень.

Главное преимущество трансдермальной формы гормонов - это предотвращение их метаболизма при первичном прохождении через

Показатели индекса Куппермана и концентрации ФСГ, ЛГ и эстрадиола на фоне терапии дивигелем

	До лечения	После лечения
Индекс Куппермана (баллы)	$21,2 \pm 1,18$	$2,5 \pm 3,2^*$
ФСГ МЕ/л	$59,3 \pm 6,08$	$18,5 \pm 0,75^{**}$
ЛГ МЕ/л	$41,0 \pm 4,34$	$13,4 \pm 1,72^{***}$
Эстрадиол пмоль/л	$60,9 \pm 5,79$	$192,4 \pm 24,0^{****}$

\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,05$ ; \*\*\* $P < 0,05$ ; \*\*\*\* $P < 0,05$ .

печень. Системная доступность трансдермальных форм эстрадиола около 90%. За счет отсутствия первичного метаболизма в печени трансдермальный эстрадиол не стимулирует рениновую систему и уменьшает, таким образом, риск гипертензии [4]. Кроме того, способность трансдермальной формы эстрадиола уменьшать плазменные уровни фибриногена и активность фактора VII, предотвращение повышения концентрации триглицеридов, указывает на то, что именно трансдермальный способ введения эстрогенов оказывает положительное влияние на факторы риска ишемической болезни сердца [5]. На терапевтическую эффективность трансдермальной формы эстрогенов влияет площадь поверхности, на которую наносится препарат. Степень всасываемости геля зависит от области его нанесения. Установлено, что область бедер более проницаема для геля с эстрадиолом, чем другие области, например, плечо [6].

Таким образом, трансдермальная форма применения препарата позволяет избежать возникновения побочных эффектов, связанных с раздражением желудочно-кишечного тракта и метаболизмом эстрогена в печени, что делает возможным его применение у больных с заболеваниями ЖКТ и печени.

Высокая эффективность препарата, низкое число побочных реакций и кратковременность их, максимальная информированность пациенток позволили повысить приемлемость препарата. По истечении 3 месяцев скрупулезного наблюдения 19 пациенток (76%) решили продолжить лечение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br. J. Gen. Pract.*, 1990, 40, 114-16
2. Purdie D.W. Evaluation and management of the HRT candidate. *J. Gynecol. Endocrinol.*, 1998, 12 (Suppl. I): 12-16
3. Crook D.. The metabolic consequences of treating postmenopausal women with non-oral hormone replacement therapy, *Br. J. Obstet. and Gynec.*, 1997, Vol. 104, (Suppl. 16), 4-14
4. Karjalainen A., Heikkinen J., Savolainen M.J., Backstrom A.-C., Salinto M., Kesaniemi Y.A.. Metabolic changes induced by peroral oestrogen and transdermal oestradiol gel therapy., *Br. J. Obstet Gynecol.*, 1997, Vol. 104, (Suppl. 16), 38-43
5. Stampfer M.J., Grodstein F. Role of hormone replacement in cardiovascular disease. In: *Treatment of the postmenopausal women: basic and clinical aspects.* Lobo R.A., ed. Raven Press Ltd, New York, USA; 1994, 223-233
6. Jarvinen A., Granander M., Nykanen S., Laine T., Geurts P., Viitanen A. Steady-state pharmacokinetics of oestradiol gel in postmenopausal women: effects of application area and washing, *Br. J. Obstet Gynecol.*, 1997, Vol. 104, (Suppl. 16), 14-19

К. НАППИ, Ф. ЛЕОНЕ, А. НИКОТРА,  
М. ДЖ. ФАРЕЙС, К. ДИ. КАРЛО,  
Ю. МОНТЕНМЭГНО

## ДЕЙСТВИЕ ДВУХ МОНОФАЗНЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ, СОДЕРЖАЩИХ 150 МКГ ДЕЗОГЕСТРЕЛА В КОМБИНАЦИИ С 20 ИЛИ 30 МКГ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА НА ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ И ЯИЧНИКОВОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ \*

Для девочек-подростков в ранние годы после наступления первой менструации характерны частые случаи нерегулярности менструальных циклов и отсутствия овуляции, нередко связанные с клиническими признаками гиперандрогении, включая гирсутизм и акне [4]. Зачастую у таких девушек-подростков как строение яичников, так и эндокринные особенности не позволяют отличить заболевание от синдрома поликистозных яичников (СПЯ), наблюдаемого у взрослых. Действительно, увеличение объема яичников и множественность фолликулов [3, 4] сопровождаются увеличением концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), андростедиона (А), тестостерона (Т) и уменьшением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в плазме [1,6].

Это состояние яичниковой гиперандрогении является вторичным по отношению к состоянию недоразвитости всей системы гипоталамус - гипофиз - яичники [7] и обычно становится обратимым с началом регулярной овуляции [8]. С другой стороны, подростки с устойчивой яичниковой гиперандрогенией обладают предрасположенностью к возникновению ГСПГ в более старшем возрасте [4,9].

Лечение симптомов яичниковой гиперандрогении у девушек-подростков комбинацией оральных контрацептивов, понижающей высокий ЛГ и андрогенные уровни, может осуществляться лечебными и/или профилактическими дозами для остано-

вки развития морфофункционального процесса в яичниках, включая ГСПГ [6,10,11]. Кроме того, комбинация оральных контрацептивов способствует улучшению косметических проявлений яичниковой гиперандрогении (гирсутизм, акне и себорея) и обеспечивает контрацептивную защиту. Показано, что малые дозы контрацептивных препаратов оказывают положительное кратковременное воздействие на гиперандрогенную картину у девушек с олигоменореей [1,2]. Кроме того, не так давно мы продемонстрировали, что соединение 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 150 мкг дезогестрела способно снижать повышенный ЛГ и андрогенные уровни и уменьшать гиперандрогенные признаки у подростков с яичниковой гиперандрогенией [3].

В этой работе мы сравнивали клиническую и гормональную эффективность комбинаций низких доз монофазных оральных контрацептивов, содержащих различные количества ЭЭ (20 мкг или 30 мкг), и одинаковое количество дезогестрела (150 мкг) при воздействии на девушек-подростков с яичниковой гиперандрогенией.

### Материалы и методы

Обследовались 14 девочек-подростков в возрасте от 14 до 19 лет с клиническими и гормональными признаками яичниковой гиперандрогении; девушки были проинформированы и дали свое согласие. В течение 12 месяцев, предшествовавших обсле-

\*Статья предоставлена компанией «Органон» (Нидерланды).

Усредненные возраст, отношение роста к весу, возраст наступления первой менструации, гинекологический возраст и длительность цикла ( $\pm$  стандартное отклонение) подростков с яичниковой гиперандрогинией, проходивших лечение оральными контрацептивами, содержащими 20 мкг ЭЭ - 150 мкг дезогестрела (группа А) или 30 мкг ЭЭ - 150 дезогестрела (группа В), и девушек-подростков контрольной группы (группа С).

Таблица 1

	Группа А	Группа В	Группа С
Возраст (лет)	17,4 $\pm$ 1,2	17,1 $\pm$ 1,3	17,1 $\pm$ 1,3
Отношение роста к весу	3,1 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,3
Возраст наступления первой менструации	13,2 $\pm$ 1,4	12,9 $\pm$ 1,3	12,9 $\pm$ 1,3
Гинекологический возраст (лет)	4,5 $\pm$ 1,3	4,6 $\pm$ 1,4	4,6 $\pm$ 1,4
Длительность цикла	55 $\pm$ 15	57 $\pm$ 20	57 $\pm$ 20

Усредненные основные гормональные концентрации и данные ультразвукового исследования ( $\pm$  стандартное отклонение) подростков с яичниковой гиперандрогинией, проходивших лечение оральными контрацептивами, содержащими 20 мкг ЭЭ - 150 мкг дезогестрела (группа А) или 30 мкг ЭЭ - 150 дезогестрела (группа В), и девушек-подростков контрольной группы (группа С).

Таблица 2

	Группа А	Группа В	Группа С
ФСГ (мМЕ мл)		6,3 $\pm$ 1,7	8,5 $\pm$ 2,3
ЛГ (мМЕ мл)	14 $\pm$ 2,5**	16 $\pm$ 2,6	7,5 $\pm$ 1,5
А (нг мл)	25 $\pm$ **	2,8 $\pm$ 1**	1,6 $\pm$ 0,6
Общие Т (нг мл)	1 $\pm$ 0,2*	1,1 $\pm$ 0,3	0,7 $\pm$ 0,1
Свободные Т (нг мл)	2,4 $\pm$ 0,5**	2,2 $\pm$ 0,6**	1,3 $\pm$ 0,8
ДГЭА-С (мкг дп)		280 $\pm$ 55	240 $\pm$ 58
ГСПГ (мкг дп)	0,6 $\pm$ 0,1**	0,8 $\pm$ 0,1**	1,3 $\pm$ 0,2
ПРЛ (нг мл)		12 $\pm$ 2,9	11 $\pm$ 3,3
Объем яичников (куб.см)	121 $\pm$ 2**	13 $\pm$ 3**	7 $\pm$ 1,5
Количество кист		4,9 $\pm$ 0,8**	1,6 $\pm$ 0,3

В сравнении с группой С: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

дованию, никто из них не лечился никакими гормональными препаратами и не было представлено никаких противопоказаний к применению оральных контрацептивов. Развитие молочных желез и лобковых волос соответствовало 4-5-й стадии полового созревания.

Обследуемые страдали от олигоменореи (межменструальные интервалы составляли от 45 до 180 дней), связанной с гормональными и клиническими признаками яичниковой гиперандрогении. Действительно, у них было повышенное содержание в плазме ЛГ, А, свободного и общего Т, низкие комбинации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ГСПГ, а также наличие умеренного гирсутизма и/или

акне и себореи. Степень выраженности гирсутизма оценивалась с применением шкалы Ферримана и Гэллуэя [13] (интервал значений индекса от 8 до 14). Ожирение, определяемое как превышение веса над ростом, большее, чем 90% полноты, отмечено у шести пациенток.

Андроген-секретирующие опухоли, врожденная надпочечниковая гиперплазия и гиперпролактинемия были исключены. У всех подростков с помощью ультразвукового исследования были выявлены увеличенные яичники с микрокистами. Диагноз поликистозных яичников был подтвержден лапароскопией или/и яичниковой биопсией у семи обследуемых.

Девушки были разделены на

две группы, из семи человек каждая. Группа А лечилась комбинацией из 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела («Органон», Нидерланды), а группа В - из 30 мкг ЭЭ и 150 дезогестрела («Органон», Нидерланды), и обе ничего не знали ни о своей, ни о другой группе. Лечение длилось 21 день, начиная с первого дня менструального кровотечения, и продолжалось в течение последующих 6 месяцев. Последующие курсы приема таблеток должны были начинаться после семидневного перерыва в лечении. В процессе курса лечения не применялось никаких других гормональных препаратов. Всех пациенток просили соблюдать диету, обеспечивающую 1000 - 1200 ккал в день.

Две группы были примерно идентичны по возрасту, соотношению роста и веса, по возрасту наступления первой менструации, гинекологическому возрасту, по длительности цикла (табл. 1) и особенностям эндокринной системы и яичников (табл. 2). Все эти основные параметры сравнивались с параметрами контрольной группы (группа С), состоящей из 10 здоровых, с нормальным менструальным циклом (в последние 12 месяцев межменструальный интервал 26 - 32 дня) девушек-подростков с циклами овуляции без клинических и гормональных признаков яичниковой гиперандрогении.

У нормальных пациенток и у пациенток с яичниковой гиперандрогенией основные анализы крови проводились между 8 и 9 часами с пятого по седьмой день менструального цикла.

У обследуемых с яичниковой гиперандрогенией дополнительные анализы крови делались в течение приема орального контрацептива (между 18-м и 21-м днями третьего и шестого циклов лечения). Анализы крови были помещены в гепаринизированные пробирки и отцентрифугированы. Плазма была отделена и до анализа хранилась при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Обследования плазмы были проведены для ФСГ, ЛГ, свободного и общего Т, А, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), ГСПГ и пролактина (ПРЛ). С помощью ультразвукового исследования проводились оценка объема и структуры яичников до и во время лечения в те же дни, когда осуществлялся гормональный анализ, с применением ЦГР-сканера с колебаниями типа В и с преобразователем 3,5 Мгц в реальном времени. Объем яичников (V) вычислялся по формуле Гохари и др. [14].

До и во время лечения у обследуемых ежемесячно контролировалась величина гирсутизма.

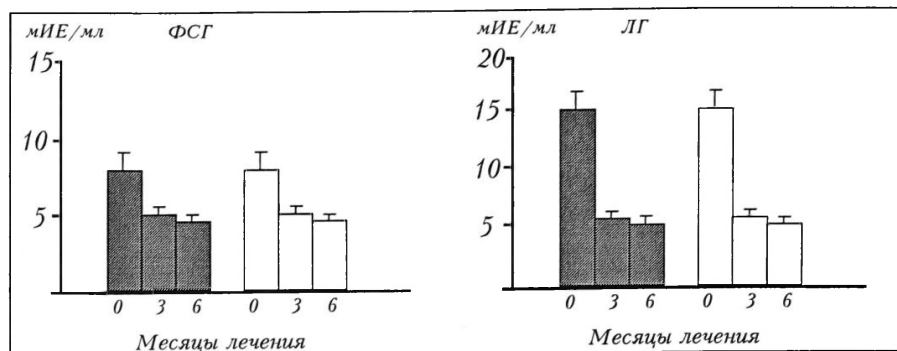


Рис. 1. Средние концентрации в плазме ФСГ и ЛГ ( $\pm$  стандартное отклонение) до лечения и во время третьего и шестого лечения двумя оральными контрацептивами, содержащими 20 мкг ЭЭ, 150 мкг дезогестрела (заштрихованные прямоугольники) или 30 мкг ЭЭ, 150 мкг дезогестрела (не заштрихованные прямоугольники), у подростков с яичниковой гиперандрогенией: в сравнении с основными значениями: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

Концентрации ФСГ, ЛР, Т и ПРЛ определялись радиоиммунным методом (РИА) «Biodata» (Италия). Для исследования свободного Т применялся набор «The Diagnostic Products Corporation» (Лос-Анджелес, Калифорния). Исследование А проводилось после экстракции эфирами методом РИА «Bio-Merieux» (Франция). Анализ ДГЭА-С был выполнен набором «Bio-Merieux». Концентрация ГСПГ была измерена по методике Nisula и др. [15]. Был проведен статистический анализ полученных результатов по методу Стьюдента для парных и непарных величин.

## Результаты

До лечения у подростков с олигоменореей (группы А и В) отмечались высокие основные показатели концентраций ЛГ, А, общего и свободного Т, ДГЭА-С по сравнению с контрольными пациентками (группа С). В группах А и В уровни ГСПГ были значительно ниже, чем в контрольной группе. Величины ФСГ и ПРЛ были примерно одинаковыми в обеих группах с яичниковой гиперандрогенией (табл. 2). Более того, у всех девушек с олигоменореей наблюдались размеры яичников, превышающие средние значения, и

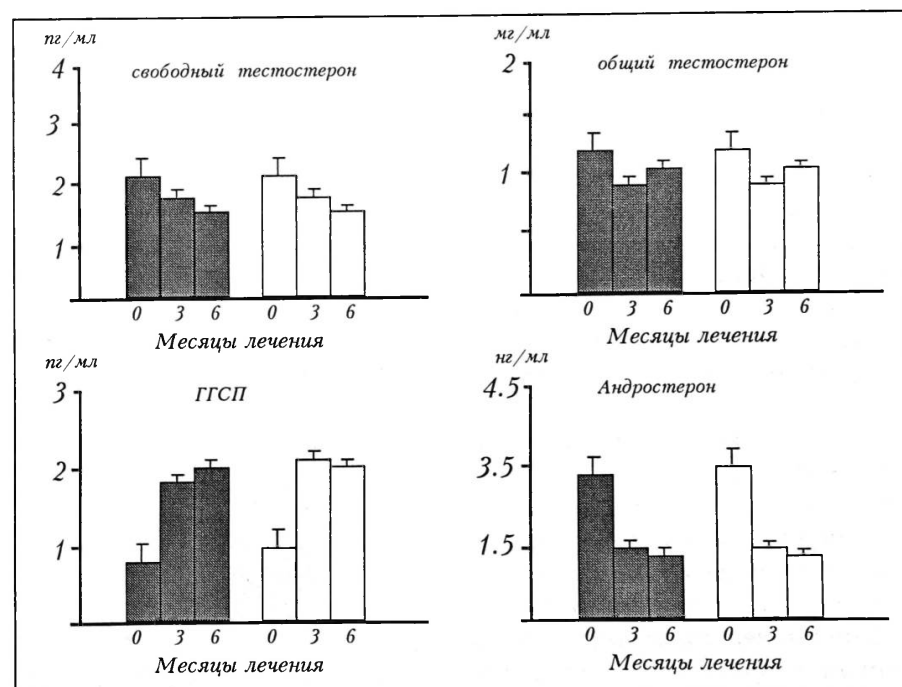


Рис. 2. Средние концентрации в плазме свободного и общего Т, ГСПГ и А.

множественность фолликулов по крайней мере с четырьмя эхонегативными кистными структурами.

Применение двух монофазных оральных контрацептивов, содержащих различные количества ЭЭ (20 мкг или 30 мкг) и одинаковое количество дезогестрела (150 мкг) привело к значительному снижению ЛГ, ФСГ (рис. 1) свободного Т и А, с одновременным существенным увеличением ГСПГ (рис. 2). Уменьшение общего Т (рис. 2) и ДГЭА-С (рис. 3) в обеих группах было не очень значительным. Изменений в величине ПРЛ не отмечалось.

В шестом цикле лечения в обеих группах подростков, проходящих лечение, наблюдалось значительное уменьшение общего объема яичников и уменьшение количества или полное исчезновение эхонегативных кистозных образований в обеих яичниках (рис. 4).

Помимо этого, после шести месяцев лечения в двух подвергшихся лечению группах отмечалось существенное снижение индекса Ферримана-Галлаве по сравнению с его первоначальным значением (рис. 5). Никакого явного принципиального различия между двумя группами не выявлено. В частности, у всех обследуемых в течение трех месяцев наблюдалось уменьшение гирсутизма и частоты выпадения волос, а в течение шести месяцев - прогрессивное улучшение всей картины яичниковой гиперандрогении. Очевидное улучшение в части себореи и прыщей отмечено у подростков, страдавших ими до начала лечения.

Нерегулярные кровотечения отмечены у двух девушек-подростков из группы А и у одной из группы В в первые месяцы приема лекарств, но после шести месяцев сообщалось только об одном нерегулярном кровотечении в группе А. У всех подростков были кровотечения отме-

ны. В обеих находящихся на лечении группах не зафиксировано увеличения массы тела обследуемых.

При использовании обоих препаратов отрицательные побочные эффекты, такие, как тошнота, головная боль, нервозность и болезненность груди, были редкими. Вообще говоря, эти субъективные жалобы отмечались исключительно в начальных циклах лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты подтверждают несколько сообщений [1-6], отмечающих, что основой нерегулярных циклов в первые годы после наступления менархе является яичниковая гиперандрогения, зависящая от ЛГ. Она характеризуется высокими ЛГ, А и Т, низкими концентрациями в плазме ГСПГ, а также увеличенными яичниками и множественностью фолликулов. Такое состояние яичниковой гиперандрогении имеет место из-за недоразвитости у подростков системы гипоталамус-гипофиз-яичники [7], включая "десинхронизацию ЛГ-часов" достижения половой зрелости, что в результате приводит к повторяющейся положительной обратной связи, стимулирующей теку яичников выработку избыточное количество андрогенов.

Существует вполне обоснованное предположение, что подростки с персистирующими нарушениями и увеличенными по-

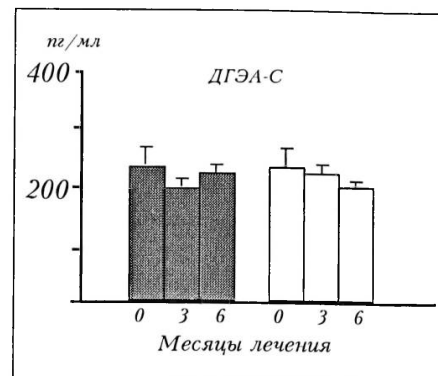


Рис. 3. Средние концентрации в плазме ДГЭА-С.

ликстозными яичниками могут сохранять это состояние яичниковой гиперандрогении и быть предрасположенными к наступлению и существованию СПЯ [4, 9]. Длительная андрогения вызывает утолщение белковой оболочки и основной мембраны, что затем приводит к нарушению фолликулогенеза [17].

Вполне вероятно, что снижение высоких эндогенных уровней ЛГ и андрогенов может быть расценено как начало медицинского вмешательства, способного задержать и/или остановить развитие морфофункционального процесса, который является характеристикой СПЯ [6]. Действительно, супрессия яичников, возможно, поможет в дальнейшем избежать патологических изменений в яичниках, хотя подтверждения этого на основе длительных контрольных исследований не имеется.

Полное подавление избы-

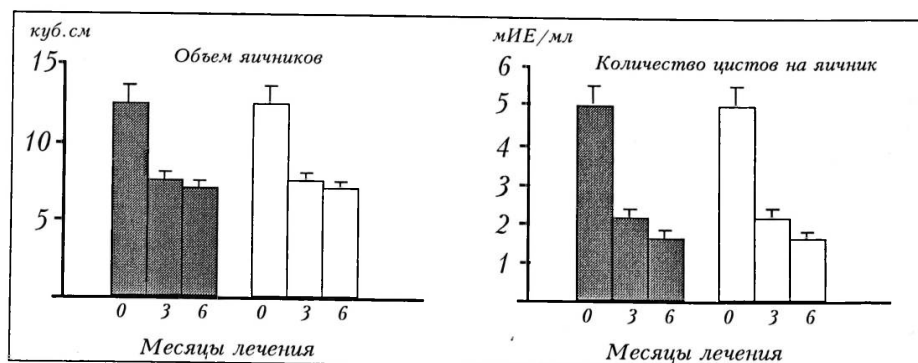


Рис. 4. Средние объем яичников и количество кист на яичниках.



Рис. 5. Средний процент уменьшения индекса гирсутизма.

точной выработки андрогенов яичником зависит от подавления уровней ЛГ до нормального диапазона, создаваемого угнетающим действием прогестина, входящего в таблетки. Эстрогенный компонент приносит дополнительную пользу при яичниковой гиперандрогении, увеличивая уровни ГСПГ, и тем самым приводя к уменьшению свободного Т. Для увеличения ГСПГ и уменьшения общего и свободного Т низкие дозы орального контрацептива также эффективны, как и высокие дозы препаратов.

В нашем обследовании прием двух монофазных оральных контрацептивов, содержащих 150 мкг дезогестрела и различные дозы ЭЭ (20 мкг или 30 мкг), вызвал уменьшение ЛГ, ФСГ, свободного и общего Т, А и ДГЭФ-С, и одновременно существенное увеличение ГСПГ. Никакой значительной разницы между двумя группами лечившихся в отношении всех этих гормональных изменений не наблюдалось. Кроме того, обе комбинации дали благоприятное короткое воздействие на клиническую картину яичниковой гиперандрогении, хорошие результаты повторного контроля и отличную переносимость у пациенток.

Очевидно, что низкое содержание эстрогена в использованных нами оральных контрацептивах может создавать меньшее антиандрогенное воздей-

ствие, чем более высокое содержание эстрогена в других оральных контрацептивах. Но дезогестрел является прогестином с высокой гестагенной активностью и более низкой собственной андрогенностью [18], чем другие производные от 19-нортестостерона, и, следовательно, не препятствует, а, наоборот, усиливает положительные антиандрогенные воздействия эстрогенной составляющей. В самом деле, в нескольких последних статьях отмечается, что прием оральных контрацептивов, содержащих дезогестрел, полезен как для пациенток, страдающих гирсутизмом [19] и СПЯ [20], так и для женщин, которые склонны к гирсутизму и появлению акне [21].

В частности, благодаря дезогестрелу и низкому содержанию эстрогенов, препарат, состоящий из комбинации 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, может служить как лечебным, так и контрацептивным средством для подростков с олигоменореей и с клиническими и гормональными признаками яичниковой гиперандрогении. Мы полагаем, что его прием может также оказаться полезным и найти широкое применение у сексуально активных не гиперандрогенных девушек, у которых еще не закончено созревание репродуктивной системы и которые имеют склонность к побочным андрогенным воздействиям принимаемых лекарств.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Apter D. (1980). Serum steroids and pituitary hormones in female: a partly longitudinal study. *Clin. Endocrinol.*, 12, 107-20.
2. Sieberg R., Nilsson C.G., Stenman U.K. and Widmola Q. (1986). Endocrinologic features of oligomenorrhic girls. *Fertil. Steril.*, 46, 852-6.
3. Nappi C., Farace M.J., Minutolo M. Tomasseli A.P. and Montemgno U. (1987). Effect of a combination of ethynilestradiol in adolescents with oligomenorrhoea and ovarian hyperandrogenism. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 25, 209-19.
4. Venturoli S., Porcu E., Fabbri R., Magrini O., Paradisi R., Palloti G., Gammi L. and Flamigni C. (1987). Postmenarchai evolution of endocrine pattern and ovarian aspects in adolescents with menstrual irregularities. *Fertil. Steril.*, 48, 78-85.
5. Venturoli S., Porcu E., Paradisi R., Orsini L. F. and Flamigni C. (1984). Ovaries and menstrual cycles in adolescents. *Gynecol. Obstet. Incest.*, 17, 219-22.
6. Emans S. J., Grase E. and Golstein D. P. (1980). Oligomenorrea in adolescent girls. *J. Pediatr.*, 97, 815-19.
7. Baird D.T. (1976). Pituitary-ovarian relationships in disorders of menstruation. In: James V. H. T., Serio V. and Guisti G. (ed.). *The Endocrine Function of the Human Ovary*. h.349. (New York, Academic Press).
8. Moll G. W. and Rosenfield R. L. (1983). Plasma free testosterone in the diagnosis of adolescents polycystic ovary syndrome. *J. Pediatr.*, 102, 461-4.
9. Venturoli S., Porcu E., Paradisi R., Flamigni C. (1981). Hyperandrogenism in postmenarchal oligomenorrhoea: a stage of polycyclic ovary. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 97, (Suppl. 234), 72.
10. Jung-Hoffmann C. and Kuhl H. (1987). Divergent effects of two low-dose oral contraceptives on sex hormone binding-globulin and free testosterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156, 199-203.
11. Raj S. G., Raj M. H. G. Talbert L. M., Sloan C. S. and Hicks B. (1982). Normalization of testosterone levels using a low estrogen-containing oral contraceptive in women with polycystic ovarian disease. *Obstet. Gynecol.*, 60, 15-19.

12. Seigberg R., Nilsson C G., Stenman U. H. and Whidholm O. (1984). Sex hormone profile in oligomenorrhoeic adolescent girls and the effect of oral contraceptive. *Fertil Steril.*, 41, 888-93.
13. Ferriman D. and Gallwey J. D. (1961). Clinical assesment of body hair in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 21, 1440-7.
14. Gohari P., Berkowits R. L. and Hobbins. J. C. (1987). Predictions of intrauterine growth retardation by determination total intrauterine. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 127 (3), 255-60.
15. Nisula B. C., Loriaux D. L. and Wilson Y. A. (1978). Solid phase method for measurements of testotesterone-estradiol binding globulin in human serum. *Steroids.*, 31 (5), 681-90.
16. Zumoff B., Freeman R., Coupey S., Saenfdsc P., Markowitz M. and Kream J. (1983). Achronobiologic abnormality in LH secretion in teenage girls with polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 309, 1206-9.
17. Amirikia H., Savoy-Moore R. T., Sundareson F. S and Moghissi K. S. (1986). The effects of lond-term androgen treatment. *Ferrill. Sterill.*, 45, 202-8.
18. Derginr E. W., Hamburger A. D., De Jager E. and Van der Vies J. (1981). Binding of contraceptive progetogen ORG 2969 and its metabolites to receptor proteins and human SHBG. *J. Steroid Biochem.*, 14, 175-83.
19. Demis P., Newman M. and Anderson D. C. (1985). The treatment of hirsutism with a combination of desogestrel and ethinylestradiol. *Clin. Endocrinol. (Ox.)*, 22, 29-36.
20. Cullberg G. (1985). Low-dose desogestrel - ethinylestradiol combination jn hirsutism, androgen and sex hormone binding globulin in women with policectic ovary syndrome. *Acta Obstet. Ginecol. Scand.*, 64, 195-202.
21. Hammond G. L., Langley M. S., Robinson P. A. and Lund L. (1984). Serum steroid binding protein concentration, distribution of progetogens and bioavailability of testisteront during treatment with contraceptives containing or levonorgestrel. *Fertil. Sterill.*, 42, 44-52.
22. Rey-Stocker I., Zufferey M-M., Lemarchand M-T. and Rais M. (1980). Sensibilitat der hypophyse der gonaden und der schiddruse beim jungen machen vol und nach kombinierten oralen kontraception. *Gyndäkol. Rundsch.*, S, 135-61.
23. Prader A. and Zachmann M. (1979). Treatment of excessively tall girls and boys with sex hormones. *Pediatrics*, 62, 1202-10.



Е.Ф.КИРА, В.Ф.БЕЖЕНАРЬ,  
Н.Н.РУХЛЯДА

Кафедра акушерства и гинекологии  
Российской Военно-медицинской академии,  
Санкт-Петербург

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**В обзоре представлены современные данные по оценке качества жизни у гинекологических больных, одна из методик составления опросников и оценки качества жизни, требования к составляемым опросникам и перспективы использования в гинекологии.**

*Здоровье - это состояние полного физического, психического и социального благополучия человека [28]. Такие показатели здоровья и результатов лечения, как заболеваемость, смертность, количество осложнений - показатели объективные, но не дающие возможности оценить субъективное состояние здоровья человека, которое часто бывает более полное и приближенное к жизни, чем объективная оценка. Именно субъективные показатели отражают восприятие пациентом степени собственного благополучия - качества жизни (КЖ).*

*Качество жизни - понятие скорее социально-экономическое и определяется по тому, насколько болезнь не позволяет жить пациенту так, как он хотел бы [1,13]. Именно субъективные ощущения пациента в качестве "объективного" и наиболее значимого показателя при определении эффективности лечения привели к появлению понятия "качество жизни", а также методов его оценки. По мнению О.Б.Бельской [2], КЖ включает 3 главные составляющие: субъективные ощущения благополучия, физического здоровья и достатка. J.E. Ware [27] считает, что КЖ - понятие широкое, не учитывающее объективного состояния здоровья, а значит, целесообразно пользоваться понятием "связанное со здоровьем качество жизни".*

*Научными исследованиями последних лет подтверждается важность оценки состояния здоровья и качества жизни больных*

*[1,3,12]. Важным итогом любого лечебного процесса является не столько его радикализм по отношению к заболеванию, сколько улучшение состояния больного, применительно ко всем сферам его деятельности по окончании лечения [1,3,4,5,25,26].*

*Введение понятия КЖ в полной мере обосновало целесообразность паллиативных вмешательств в онкологии. По результатам исследований Национального института рака США (NCI), КЖ является вторым по значимости критерием оценки результатов лечения больных после выживаемости [5,28]. Лечебный процесс, результаты которого оцениваются улучшением показателей качества жизни, это претворение в жизнь принципа "лечить больного, а не болезнь" [17,19].*

*Шкалы для оценки КЖ чаще всего представляют собой анкеты, состоящие из вопросов, направленных на выяснение клинических проявлений заболевания, общего состояния, психического и физического здоровья, уровня социальной адаптации и т.п. Самая простая шкала (Karnofsky D., 1982) состоит из одного вопроса: "Как вы оцениваете качество своей жизни?" [1,3,25].*

*По данным С.Ф. Багненко [1], клиницистами используются 2 типа шкал: общие и специфичные для данного заболевания. Общие шкалы разрабатываются для оценки всех сфер жизни, связанных со здоровьем. Такими шкалами можно пользоваться у больных с разнообразной патологией.*

Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней



Среди них такие вопросники, как QWB (Quality-of-Well Being Index), SIP (Sickness Impact Profile), NHP (Nottingham Health Profile), QLI (Quality-of-Life Index), COOP, EuroQol, индексы Spitzer'a, Cronbach'a, Rosser'a. Самой популярной общей шкалой является шкала SF-36 (Short-Form Health Survey) состоящая из 36 вопросов [1,8].

Опросник SF-36 универсален для любой патологии. Он не содержит специфических для того или иного заболевания вопросов, а оценивает КЖ по следующим группам показателей: физическая работоспособность (PF - Physical Functioning), физическое состояние (RF - Role Physical), болевой синдром (BP - Bodily Pain), общее здоровье (GH - General Health), энергичность (V - Vitality), социальная роль (SF - Social Functioning), эмоциональное состояние (RE - Role Emotional) и психическое здоровье (MH - Mental Health) [27].

По результатам поиска литературы, проведенного нами в системах MEDLINE, HISTLINE, AIDSLINE, National Library of Medicine-NLM, Excerpta Medica, количество опубликованных научных работ, посвященных оценке КЖ у гинекологических больных, немногочисленно и насчитывает около 30 статей и ряд специфических опросников по оценке КЖ у больных эндометриозом [14], с синдромом поликистозных яичников [12], гирсутизмом [12,21], остеопорозом [5].

Количество исследований с применением общих опросников для оценки КЖ у гинекологических больных также невелико. Имеются единичные опубликованные работы по применению опросника SF-36 у онкологических больных [10,13,15,23] женщин, перенесших гистерэктомию [6,7,24], мастэктомию [16,20], а также для сравнительной оценки качества жизни после оперативного лечения трубной беременности и консервативной терапии данной патологии метот-

рексатом [21].

Использование оценки КЖ в ряде случаев позволяет выявить достоверные различия между существующими "традиционными" взглядами и полученными данными. Так, в результате проведенных исследований, путем оценки КЖ больных в динамике (до и после операции), впервые было выявлено, что лучевая терапия рака шейки матки предпочтительнее, чем все виды его хирургического лечения [23], а изолированное применение изофосфамида (месны) значительно улучшает КЖ у больных неоперабельным раком шейки матки [10]. По данным Nieuwkerk P.T. et al., [21], системное применение метотрексата для лечения трубной беременности более негативно влияет на КЖ пациенток, чем лапароскопическая сальпингостомия, что опровергает ранее существовавшее мнение о несомненном преимуществе применения метотрексата перед оперативным лечением трубной беременности. Оценкой КЖ доказано преимущество лапароскопической стерилизации (с целью контрацепции) перед применением комбинированных оральных контрацептивов у женщин, перенесших операции по пересадке сердца [18]. Применение оценки КЖ позволило доказать, что нефростомия является операцией выбора при повреждениях обоих мочеточников с крупным дефектом [11].

Исследование качества жизни у онкологических больных с неоперабельными формами рака привело к появлению понятия "качество умирания" [9,13], рассматривающего пути облегчения страданий больных с позиций психологии, этики и финансовых вопросов.

Многие авторы указывают на необходимость создания специфических опросников по определенным видам гинекологической патологии, ввиду того, что чувствительность общих опросников по сравнению со специфич-

ными (для данной патологии) явно недостаточна [1,2,3,5,12,15,20,24,25,27].

При определении КЖ у гинекологических пациенток необходимо пользоваться специфическими шкалами, по причине их более узкой направленности на выявление той или иной характерной симптоматики.

Опросник для оценки КЖ у больных с синдромом поликистозных яичников [14] помимо ряда вопросов, направленных на определение изменений эмоциональной сферы больных, их физической работоспособности и социальной адаптации, включает вопросы, выявляющие характерную для данной патологии симптоматику: гирсутизм, ожирение, нарушения менструального цикла, бесплодие. Результаты обследования вычисляются в баллах. Использование относительных единиц (баллов) при статистической обработке результатов позволяет количественно и качественно определять выраженность клинических проявлений синдрома, а также выявлять динамику течения заболевания.

При составлении специфического опросника необходимо, чтобы он отвечал следующим требованиям:

- оценивать как физическое, так и эмоциональное здоровье;
- группы вопросов должны раскрывать сущность данного заболевания, синдрома, т.е. направлены на его клинические проявления;
- рекомендовано формулировать вопросы для оценки состояния больного за последние 2 недели, максимум за последний месяц;
- опросник должен быть кратким, простым для понимания;
- больной должен быть в состоянии ответить на вопросы без посторонней помощи (врача и др.);
- ответы на вопросы должны преобразовываться в цифровое выражение для дальнейшей статистической обработки.

Одна из методик составления специфичных опросников для оценки КЖ описана в работе Kirshner В. и Guyatt G.H. [17]. Основными ее этапами, по мнению авторов, являются:

1. Выбор конкретной патологии для составления опросника.

2. На основании изученной литературы выделяются группы симптомов, наиболее характерных для данной патологии.

3. Проводится анкетирование группы женщин с данной патологией для определения весовых коэффициентов для каждой группы симптомов.

4. Формулируются вопросы по выбранным группам симптомов, причем их количество для каждой группы должно соответствовать весовому коэффициенту группы.

5. Формулируются вопросы для определения эмоциональной, социальной, сексуальной, финансовой и семейной сфер жизни.

6. Составляется бланковый опросник (рекомендуется чередование вопросов из разных тем).

7. Создается система градуировки ответов на вопросы, система цифрового выражения, подсчета и оценки.

В настоящее время на нашей кафедре ведется работа по оценке качества жизни больных, перенесших операцию по поводу эктопической беременности. С этой целью создан "Опросник для оценки связанного со здоровьем качества жизни (СЗКЖ) больных, перенесших операцию по поводу эктопической беременности", состоящий из 35 вопросов и включающий специфические вопросы по определению влияния бесплодия, спаечного процесса, косметического эффекта от операции, финансовых вопросов лечения бесплодия на КЖ пациентов.

Оценка КЖ у гинекологических больных позволяет определить преимущества и недостатки одного метода лечения перед другим, результаты лечения больной, изменение физической,

социальной, психологической, эмоциональной сфер жизни в связи с данным заболеванием, качество работы данного лечебного заведения. Для оценки КЖ при определенной патологии необходимо составление специфичного для данной патологии опросника, что повышает чувствительность метода и его научную значимость. Объективизация ощущений пациента при помощи оценки КЖ предоставляет возможность пересмотреть методы лечения при некоторых гинекологических заболеваниях. Сравнение эффективности различных оперативных вмешательств должно основываться на оценке КЖ (в пре- и постоперационном периоде), как интегрального показателя всех сфер жизни и деятельности больного. Использование оценки КЖ в научной и практической работе представляет собой новый шаг в объективизации результатов лечения больных, позволяющий в ряде случаев пересмотреть лечебную тактику, объем оперативного вмешательства, целесообразность применения современных методик с целью лечения различных видов патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф. Диагностика и хирургическое лечение хронического билиарного панкреатита: Дис. д-ра мед. наук. - СПб., 1997. - 353 с.

2. Бельская О.Б. Почему средства здравоохранения расходуются неэффективно: новые цели, новые измерители// Сов. медицина. - 1993. - №7. - С.54-59.

3. Бойцов С.А. Резервные пути лечения хронической недостаточности кровообращения: Дис. д-ра мед. наук. - СПб., 1996. - 320 с.

4. Моисеев В.С. Лекарства и качество жизни. Точка зрения// Клин. фарм. и тер., 1993. - № 1.

5. ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologist

technical bulletin. Health maintenance for perimenopausal women//Int. J. Gynaecol. Obstet., 1995. - № 51. - P.171-181.

6. Barakat R.R., Benjamin I. Surgery for malignant gynecologic disease// Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 1993. - № 5. - P.311-317.

7. Bickell N.A., Earp J., Evans A.T., Bernstein S.J. A matter of opinion about hysterectomies: experts' and practicing community gynecologists' ratings of appropriateness//Am. J. Public Health, 1995. - № 85. - P.1125-1128.

8. Broome A.H., Eisen G.M., Harland R.C., Collins B.H. et al. Quality of life after treatment for pancreatitis//Ann. Surg. - 1996. - Vol. 143, №1. - P.92-99.

9. Cain J., Stacy L., Jusenius K., Figge D. The quality of dying: financial, psychological and ethical dilemmas//Obstet. Gynecol., 1990. - № 76. - P.149-152.

10. Cervellino J.C., Araujo C.E., Pirisi C., Sanchez O., Brosto M., Rossi R. Ifosfamide (mesna) at high doses for the treatment of cancer of the cervix: a GETLAC study//Cancer Chemother. Pharmacol., 1990. - №26. - P. 1-3.

11. Cormio L., Ruutu M., Traficante A., Battaglia M., Selvaggi F.P. Management of bilateral ureteric injuries after gynaecological and obstetric procedures//Int. Urol. Nephrol., 1993. - № 25. - P.551-555.

12. Cronin L., Guyatt G., Griffith L., Wong E. et al. Development of a Health-Related Quality-of-Life Questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS)//J. Clin. End. a. Met.- 1998. - Vol. 83, №6. - P.1976-1985.

13. Di Paola G.R. Calidad de vida en ginecologia oncologica. El dilema entre el deber y el elegis//An. R. Acad. Nac. Med. (Madr.), 1995. - № 112. - P.507-519.

14. Colwell H.H., Mathias S.D., Pasta D.J., Henning J.M., Steege J.F. A health-related quality-of-life instrument for symptomatic patients with endometriosis//Am. J. of Obst. a. Gyn., 1998. - Vol. 179. - № 1

15. Hitzmann H., Heidenreich W. Increasing age in surgical interventions//Zentralbl. Gynakol., 1994. - № 116. - pp.687-690.
16. Jackisch C., Leinweber M., Kuchenmeister U., Muthny F.A., Schneider H.P. Psychosoziale Akzeptanz mammachirurgischer Eingriffe in der Gynäko-Onkologie//Zentralbl. Gynakol., 1997. -№119. -pp. 218-224.
17. Kirshner B., Guyatt G.H. A methodologic framework for assessing health indices//J.Chron.Dis, 1985. - Vol.38. -pp.27-36.
18. Kossoy L.R., Herbert C.M., Wentz A.C. Management of heart transplant recipients: guidelines for the obstetrician-gynecologist//Am. J. Obstet. Gynecol., 1988. - № 159. - pp.490-499.
19. Mackinnon S.E., Mizgala C.L., McNeill I.Y., Walters B.C., Ferris L.E. Women surgeons: career and lifestyle comparisons among surgical subspecialties//Plast. Reconstr. Surg., 1995. - № 95. - pp.321-329.
20. Marwill S.L., Freund K.M., Barry P.P. Patient factors associated with breast cancer screening among older women//J. Am. Geriatr. Soc., 1996. - № 44. - P. 1210-1214.
21. Nieuwkerk P.T., Hajenius P.J., Ankum W.M., Van der Veen F., Wijker W., Bossuyt P.M. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Impact on patients' health-related quality of life//Fertil. Steril., 1998. - № 70. - pp.511-517.
22. O'Brien W.F. Weight control in women: a challenge to the obstetrician-gynecologist//Obstet. Gynecol., 1996. - № 88. - pp.888-890.
23. Schwarz R. The development of radiotherapy in cervical carcinoma at the University Clinic of Rostock//Strahlenther Onkol., 1997. -№ 173. - pp. 18-22.
24. Scott J.R., Sharp H.T., Dodson M.K., Norton P.A., Warner H.R. Subtotal hysterectomy in modern gynecology: a decision analysis//Am J. Obstet. Gynecol., 1997. - №176. - pp.1186-1191.
25. Street R.L. jr., Gold W.R., McDowell T. Using health status surveys in medical consultations//Med. Care, 1994. - № 32. - pp.732-744.
26. Thornton J.G. Decision analysis in obstetrics and gynaecology//Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol., 1990. - № 4. - pp.857-866.
27. Ware J.E. Sf-36 Health Survey manual and interpretation guide. Boston: Nimrod Press, 1993.
28. World Health Organization. Annual Bulletin. 26<sup>th</sup> ed. Geneva., 1976.

**В данной работе представлены современные данные о патогенезе гиперпластических процессов молочных желез, классификация, значение современных методов диагностики (УЗИ, маммография, пункционная биопсия) в обследовании гинекологических больных с патологией молочных желез, изложены принципы их терапии.**

Впервые кистозную болезнь молочной железы описал Cooper в 1829 году на основании 12 собственных наблюдений. Он выделял различные формы кистозной болезни - молочные кисты, диспластические кисты, эхинококковые кисты, папиллярные кисты, "полостной мастит". В 1838 году J. Velpeau в описании мастопатии воспользовался термином "хроническая индурация" и добавлял при этом, что развитие ее связано с безбрачием и нарушением менструальной функции. R. Brodi (1840) предложил называть это заболевание "серозно-кистозная опухоль молочной железы". P. Reclus в 1883 году дал подробное клиническое и патоморфологическое описание мастопатии, причем для своего времени оно было настолько полным, что заболевание впоследствии стало носить имя P. Reclus'a. В 1892 году A. Schimmelbusch предложил термин "кистозная аденома". G. Bloodgood делил кисты на три типа: аденоматозные, эктатические и аденокистозные. Последние он связывал с развитием карциномы, относя их к предраковым [39].

Единая общепринятая терминология гиперпластических процессов молочных желез до сих пор отсутствует. В скандинавской и английской литературе большинство форм мастопатии обозначают как фиброаденоз или фиброаденоматоз с наличием кист или без них. В отечественной литературе наиболее часто используются термины: мастопатия, фиброкистозная мастопатия (ФКМ), фиброаденоматоз (ФАД), дисгормональная гиперплазия молочных желез (ДГМЖ)

[7, 11, 39, 41].

Термин "мастопатия" не отличается точностью, отражая в определенной степени как патогенез, так и морфологические изменения. Некоторые исследователи в определении мастопатии предлагают включать доброкачественные заболевания молочных желез диффузного и узлового характера, выражающиеся в патологической пролиферации эпителия и возникающие вследствие дисгормональных нарушений в организме [46].

По определению ВОЗ (Женева, 1984), мастопатия - дисплазия молочной железы, фиброкистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. Эти изменения сочетаются в различных вариантах, что может вызвать появление пальпируемого узла.

Существует несколько классификаций ДГМЖ. Для клинической практики наиболее удобной считается классификация, предложенная в методических рекомендациях МЗ РСФСР о "Тактике комплексного обследования женщин с синдромом диффузных изменений в молочной железе" (1985):

- 1 . Диффузная фиброкистозная мастопатия.
  - 1.1. С преобладанием железистого компонента.
  - 1.2. С преобладанием фиброзного компонента.
  - 1.3. С преобладанием кистозного компонента.
  - 1.4. Смешанная форма.
- 2 . Узловая фиброкистозная

мастопатия.

Чаще приходится иметь дело со смешанной формой мастопатии, при которой выражены в различной степени перечисленные выше морфологические изменения.

Молочная железа является частью репродуктивной системы женщины, ткани молочной железы - мишенями для стероидных гормонов яичников, гормонов гипофиза и опосредованно - гормонов других эндокринных желез организма.

Циклические изменения в репродуктивной системе самым непосредственным образом отражаются на состоянии молочных желез. В конце фолликулярной фазы менструального цикла эстрогены совместно с фолликулостимулирующим гормоном вызывают гиперплазию железистых долек, которая затем усиливается под действием прогестерона. Это проявляется в предменструальном нагрубании молочных желез. Рост железистого эпителия и развитие протоков обусловлены влиянием эстрогенов. Прогестерон вызывает развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол и долек молочных желез. Секреция молока стимулируется пролактином, под влиянием которого увеличивается число рецепторов эстрогенов в молочной железе.

Исходя из представления о физиологической эволюции ткани молочной железы, где, наряду с эффектом множества гормонов, основная роль все же принадлежит классическим эстрогенам, в развитии мастопатии решающая роль отводится прогестерондефицитным состояниям, нарушению функции яичников, при которых имеется абсолютная или относительная гиперэстрогения [4, 10, 55, 57]. Это подтверждается способностью эстрогенов вызывать пролиферацию эпителия альвеол протоков, усиливать активность фибробластов и вызывать пролиферацию соединительной ткани молочной железы, а также многочисленными клиническими на-

блюдениями о наличии мастопатии у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями, ановуляторным бесплодием, миомами матки, эндометриозом, фолликулярными кистами, то есть при патологии, для которой характерна гиперэстрогения. Вместе с тем мастопатия наблюдается также у женщин с овуляторным циклом и ненарушенной репродуктивной функцией и даже при явных клинических проявлениях гиперандрогении (адреногенитальный синдром, болезнь Иценко-Кушинга).

Большое значение в возникновении патологических изменений молочных желез придается содержанию рецепторов к эстрадиолу и прогестерону. Очевидно, как и для других тканей-мишеней половых гормонов, решающую роль играет не абсолютная величина гормонов в плазме, даже в свободной форме, а состояние рецепторов половых гормонов в ткани железы [2, 24]. Считается, что именно активность рецепторного аппарата определяет возникновение патологического процесса. В неизменной ткани молочной железы рецепторов столь мало, что их трудно определить. Нарушение гормонального равновесия вызывает патологическую перестройку молочных желез, но у одних женщин эти изменения могут не выходить за рамки физиологических вариантов, а у других, при условии активации рецепторного аппарата желез, способны перейти в патологическую стадию [51].

Сведения о роли андрогенов в развитии мастопатии противоречивы. В ряде публикаций отмечено увеличение содержания андростендиола и тестостерона в моче. В то же время имеются сообщения о снижении содержания андрогенов при мастопатии. Андрогены обладают как прямым, так и косвенным воздействием. Вследствие изменений гормональных взаимоотношений в организме женщины андрогены в той или иной степени снижают интенсив-

ность циклических изменений в тканях молочной железы.

В последнее время появляется все больше сообщений, посвященных роли пролактина в развитии мастопатии. Некоторые исследователи отмечали значительное повышение уровня пролактина в плазме крови в течение менструального цикла у женщин с мастопатией по сравнению со здоровыми женщинами [46, 58], а по другим наблюдениям уровень пролактина остается нормальным [19, 64]. Патогенетическая роль пролактина в развитии мастопатии до конца не уточнена. Возможно, имеет значение способность пролактина увеличивать содержание рецепторов эстрадиола в ткани железы.

Многочисленные биохимические исследования секреции и экскреции стероидных гормонов яичников, а также других гормонов, ответственных за формирование и функцию молочной железы (гормоны надпочечников, гипофиза, в том числе фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, соматотропный гормон, пролактин и т. д.) не выявили единого и четкого воспроизводимого в различных лабораториях типа или типов гормональных отклонений у больных мастопатией по сравнению со здоровыми женщинами. Это дает основание прийти к заключению, что на сегодняшний день этиология мастопатии остается невыясненной. Многообразие форм диспластических процессов и доброкачественных опухолей молочной железы, имеющих различный гистологический и морфогенез, свидетельствуют о полиэтиологичности их возникновения [35, 39, 41].

Развитию дисгормональных гиперплазий молочных желез способствуют патологические процессы репродуктивной функции женщины, сексуальные факторы, заболевания щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта и т. д. [6, 12, 41].

Мастопатия у гинекологических больных выявляется в 36-95%

[5,9,19,45]. У больных с гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов (эндометриоз, гиперплазия эндометрия, миома матки) частота гиперпластических процессов молочных желез составляет 60-95%. Наиболее часто узловые формы обнаруживаются при миоме матки и эндометриозе, а также при их сочетании [42]. Отличительной особенностью при гиперпластических процессах гениталий является высокая частота пролиферативных форм. Более того, наличие аденоза или железисто-фиброзной мастопатии обнаруживается обычно при сочетании ее с одной из форм гиперплазии эндо- или миометрия [2,8,31,53].

У больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными заболеваниями яичников имеются выраженные изменения в молочных железах в 69% случаев. Наиболее часто гиперпластические процессы молочных желез возникают у больных с эндометриальными кистами яичников [1, 31].

Частота и форма дисгормональных заболеваний молочных желез оказались зависимыми от характера оперативных вмешательств на матке и яичниках. Одновременное удаление матки и резекция яичников по поводу кист резко повышает процент дисгормональных заболеваний молочных желез и усугубляет их тяжесть. Удаление матки и одного из яичников с кистами снижает частоту дисгормональных заболеваний молочных желез по сравнению с группой, где яичники не убиралась. После удаления фибромиомы матки с придатками у подавляющего большинства женщин через 10-15 лет в молочных железах дисгормональные заболевания не были обнаружены [22].

У 40,6-72% больных мастопатией наблюдался ановуляторный или неполноценный овуляторный цикл. У пациенток с дисгормональной гиперплазией молочных желез 20 - 39 лет с овуляторным циклом имеется тенденция к сни-

жению эстрогена и эстрадиола и увеличению эстриола. У женщин старше 40 лет отмечается снижение эстрогена и эстрадиола и увеличение процентного содержания эстриола [21,19].

Гиперпластические процессы молочных желез при олигоменорее обнаружены в 64.5%, у больных дисфункциональными маточными кровотечениями - в 57.6% случаев, а при вторичной аменорее - в 43.6%, при этом в эндометрии, как правило, выявляются атрофические изменения. У пациенток с гипоталамической аменореей мастопатия встречается у 50%, с гиперпролактиновой аменореей - у 32.1%, а при склерокистозе яичников - у 25%. Чем старше возраст, тем меньше интервал от начала нарушений менструального цикла до возникновения предраковых изменений в молочных железах. При олигоменорее гиперпластические процессы в молочных железах возникают в 2 раза чаще, чем в эндометрии [28, 40].

Анализ литературы свидетельствует о высокой частоте сочетания патологии молочных желез с патологией гениталий, поэтому своевременное выявление дисгормональных гиперплазий молочных желез у гинекологических больных представляет важную практическую задачу. Согласно современным концепциям больные дисгормональной гиперплазией молочных желез подлежат включению в диспансерную группу наблюдения. Сложность осуществления этой программы обусловлена тем, что в настоящее время нет единой организационной системы, охватывающей весь контингент женщин с данной патологией. Так, часть больных находится под наблюдением онколога, другая - хирурга, третья - гинеколога, четвертая - терапевта [47].

Особое место среди неблагоприятных факторов, влияющих на возникновение и течение мастопатии, принадлежит дисфункции щитовидной железы и печени. У

больных с мастопатией преимущественно выявлено гипотиреоидное состояние, у 25.4% - холецистит и гепатит, что может указывать на связь между этой патологией и возникновением мастопатии [41].

Прогресс в выявлении заболеваний молочных желез в значительной мере связан с внедрением в практику специальных инструментальных методов обследования: рентгеномаммографии, сономмаммографии, биопсии, цитологических методов исследования и т. д. Однако это не означает, что традиционные методы клинической диагностики, к которым относятся анализ анамнестических данных, осмотр молочных желез и их пальпация, потеряли свое значение. Наиболее распространенными методами исследования молочных желез по-прежнему являются осмотр и пальпация. Эти методы имеют два бесценных качества - безопасность и информативность, которая, по данным ряда авторов, колеблется от 60 до 80%. Однако, к сожалению, клинически опухоли молочной железы выявляются с опозданием, при этом диагностические ошибки достигают 40-55% [30,34,36].

Официальной датой первой маммографии считается 1913 год. Точность маммографической диагностики колеблется в пределах 75-95%, ложноположительные результаты составляют 9-17%, а ложноотрицательные - 12-24% [27; 37; 49; 50]. Высокий процент ложноотрицательных результатов связан с тем, что у молодых женщин, особенно в период лактации, на интенсивном плотном фоне железы узлы и опухоли трудно различимы. На этом основании ряд исследователей считают даже нецелесообразным выполнять маммографию у женщин моложе 30 лет. Большие сложности представляет обнаружение опухоли на фоне мастопатии. В этих условиях опухолевый узел выявляется не более чем в 50% случаев. Средний размер опухоли,

выявляемой при маммографии 0.5-1.0 см В настоящее время считается, что, следует отдавать предпочтение маммографии перед сономаммографией у пожилых женщин, когда предполагаемое образование не пальпируется, при локализации опухоли непосредственно за соском, при развитой премаммарной жировой ткани, выраженных инволютивных изменениях ткани молочной железы. В отношении возрастных критериев для выполнения маммографии единый подход отсутствует. Одни считают, что считают, что маммографическое исследование надо проводить женщинам старше 40 лет, а более молодому контингенту - сономаммографию [54]; другие полагают, что таким разграничительным возрастом является 35 лет [15].

В связи с совершенствованием ультразвуковых аппаратов и большим объемом исследований, выполненных в этой области, эхография начинает занимать ведущую позицию в диагностике заболеваний молочных желез. В настоящее время считается, что предпочтение этому методу диагностики следует отдавать при обследовании пациенток моложе 30-35 лет, локализации очага поражения в труднодоступных или недоступных для маммографии отделах молочной железы (подключичный отросток, субмаммарная складка, ретромаммарное пространство, подмышечный отросток), при дифференциальной диагностике солидных и полостных образований, при выполнении прицельной пункционной биопсии. Информативность метода составляет 87-98% [16,17,54].

Роль пункционной биопсии при гиперпластических процессах молочной железы велика. В 80-85% случаев цитологическое исследование пунктатов дает возможность правильно поставить диагноз [36]. Некоторые авторы считают, что правильный диагноз при цитологическом исследовании можно поставить в 96% случаев, а при дисгормональных гиперпла-

зиях позволяет охарактеризовать степень выраженности пролиферации и атипии эпителия, указать наличие кистозной полости [23].

Цитологическое исследование спонтанных выделений из соска или активная аспирация содержимого выводных протоков обычно позволяет отличить отторгшиеся доброкачественные структуры от злокачественных изменений.

Почему так много внимания уделяется мастопатии? Из-за ее широкого распространения, выраженного болевого синдрома, из-за страха женщин, обнаруживших в молочной железе узловатое уплотнение, которое может являться злокачественным или превратится в рак? Несомненно, вопрос о малигнизации имеет наиболее существенное значение при рассмотрении мастопатии, так как ни высокая частота, ни болевой синдром не угрожают жизни и при соответствующем лечении могут быть устранены.

В структуре злокачественных новообразований у женщин рак молочной железы (РМЖ) опередил другие локализации и составил 18,3% от всей онкологической заболеваемости [3]. По данным ЮНЕСКО, в настоящее время РМЖ является одной из ведущих причин смертности женщин молодого возраста. По прогнозу экспертов ВОЗ к 2000 году в мире будет ежегодно выявляться до 1 миллиона новых случаев РМЖ [39]. Известно, что РМЖ возникает на фоне диффузных гиперпластических процессов в 2-3 раза чаще, а при локализованных формах мастопатии в 25-30 раз чаще, чем в интактных молочных железах [14].

Без преувеличения можно сказать, что очень старая проблема отношения мастопатии к РМЖ является одной из главных, но в то же время и наиболее спорных причин в профилактике злокачественных заболеваний. Холдин С.А. (1962) подчеркивал, что в подавляющем большинстве на-

блюдений РМЖ развивается постепенно на фоне ряда предшествующих изменений в тканях молочной железы. Все формы дисгормональных гиперплазий автор относит к предопуховым заболеваниям молочных желез. До сих пор ведутся дебаты о связи между мастопатией и РМЖ. Выражая мнение многих специалистов, Шабад Л.М. писал, что "...каждая доброкачественная опухоль может малигнизироваться, и явиться, таким образом, лишь стадией развития злокачественного новообразования, хотя вероятность малигнизации может быть весьма различной..." [52].

По данным Дымарского Л.Ю. [14], при узловатых и кистозных дисгормональных процессах без пролиферации риск развития злокачественных опухолей увеличивается примерно в 5-6 раз, а при выраженных продуктивных формах фибroadеноматоза (особенно при цистаденопапиломах и интрадуктальных папилломах) возрастает почти в 30 раз. Существование других непродуктивных форм фибroadеноматоза, например, дольковых, фиброзных форм, дуктэктазий, не сказывается на повышении частоты развития РМЖ.

Дирон W. и Page D. обследовали 10 366 женщин, у которых были выполнены биопсии молочных желез, и проследили за ними в течение 17 лет (средний период). По результатам наблюдений они пришли к заключению, что с непролиферативными формами фибroadеноматоза риск заболеть РМЖ через 15 лет равняется 2% и 4% - с пролиферативным состоянием, но без атипии; при атипии клеток и отягощенной наследственности (РМЖ у кровных родственников) - 8%. Для женщин в периоде постменопаузы с непролиферативными формами фибroadеноматоза характерно снижение риска по сравнению с женщинами из общей популяции. В противоположность этому после менопаузы у женщин с пролиферативными формами фиброа-



деноматоза характеризуется увеличением риска развития РМЖ [61].

Дискутабельным остается вопрос о том, что же является пусковым механизмом в возникновении РМЖ. В этой связи представляет интерес оценка факторов риска его возникновения. При сравнении среднего возраста наступления месячных у больных РМЖ и здоровых женщин эпидемиологами отмечено, что для больных характерно более раннее менархе. Относительный риск заболеть РМЖ для женщин, у которых менструации наступили раньше 13 лет, в 2 раза выше, чем при появлении месячных после 16 лет [38]. Установлено также, что для больных РМЖ характерно более позднее прекращение менструальной функции. Риск возникновения РМЖ при наступлении менопаузы после 55 лет в 2-2.5 раза выше, чем при менопаузе до 45 лет [25]. С другой стороны, показано снижение риска его возникновения у женщин с удаленными по разным причинам яичниками в возрасте до 40 лет на 47% по сравнению с контингентом женщин с естественной менопаузой в 45-54 года.

Риск заболевания мастопатией и РМЖ увеличивается в 3.4 раза у женщин, в анамнезе которых отмечено 3 и более искусственных аборта, по сравнению с женщинами, не имевшими абортов. Риск заболевания мастопатией у женщин после самопроизвольных абортов в 7.2 раза выше, чем у не имевших абортов [18].

Многие авторы подчеркивают значение длительности лактационного периода. Кратковременность лактации (до 5 месяцев) является одним из факторов риска возникновения мастопатии и РМЖ [71]. Риск заболевания РМЖ повышен у женщин с ранним менархе, поздней менопаузой и поздними первыми родами. У первородящих до 19 лет риск в 3.5 раза ниже, чем у женщин старше 35 лет [77]. Считается, что к факторам, "защищающим"

женщину от РМЖ, относятся: ранняя первая беременность, длительное кормление, первый ребенок мужского пола, ранняя кастрация [71].

Еще в начале XVIII столетия Рамазини заметил, что РМЖ встречается чаще среди монахинь. В 1844 году Ригони-Стерн даже определил количественно относительный риск развития этой патологии у монахинь, оказавшийся в 5 раз выше, чем у остальных женщин. Этот фактор риска он приписал безбрачию. В дальнейшем на основе эпидемиологических исследований было установлено, что среди поздно начинающих половую жизнь и нерожавших женщин наблюдается повышенная заболеваемость РМЖ. С другой стороны, показано, что с увеличением числа родов риск его возникновения последовательно уменьшается. По данным Мас Маһон В. (1978) у рожавших ранее 18 лет риск заболеть РМЖ в 3 раза меньше, чем у впервые рожавших после 35 лет. Им отмечено почти 15-кратное увеличение заболеваемости у американок, рожавших после 35 лет, по сравнению с японками, рожавшими ранее 18 лет, что автор связывает с гормональными изменениями при поздней первой беременности.

К факторам, способствующим нарушению нейроэндокринного статуса организма и повышающим риск развития РМЖ, относят такие заболевания женской половой сферы, как хроническое воспаление придатков, матки, кисты яичников, миома матки, эндометриоз.

Теория гормональной зависимости РМЖ, а также многолетнее и все более широкое применение гормональных препаратов в медицинской практике послужили основой для большого числа исследований по изучению влияния приема этих препаратов на риск развития в последующем РМЖ. Существуют два основных, достаточно массовых вида применения половых гормонов: с целью кон-

трацепции у женщин репродуктивного возраста и заместительной гормонотерапии в период климактерия и постменопаузы. Оральные гормональные контрацептивные препараты (ОК) в последние десятилетия стали одним из распространенных видов контрацепции. В развитых странах ими пользуются сотни миллионов женщин. Так, в США в настоящее время ОК принимают 13.2 млн. женщин [60]. По другим данным, около 70% американских женщин в возрасте 24 - 40 лет принимают ОК минимум 1 год [74]. В разных европейских странах ОК принимают от 15% до 56% женщин детородного возраста [70]. В России масштабы применения ОК значительно меньше [29].

Исследования роли пероральных противозачаточных препаратов, содержащих эстрогены и прогестины, показывают, что прием их не увеличивает общий риск РМЖ. Однако в исследовании, завершеном в Великобритании в 1988 году, показано, что при длительном приеме (более 8 лет) контрацептивов риск возникновения РМЖ повышается на 30-40% [66]. В связи с этим проявляется определенный интерес к влиянию контрацептивов среди групп высокого риска РМЖ. К ним относятся женщины, имеющие доброкачественные заболевания молочных желез с выявленной при биопсии атипией клеток, с наличием РМЖ у близких родственников, а также женщины, продолжающие прием контрацептивов во время менопаузы. Эти исследования обнаружили увеличение риска возникновения РМЖ у женщин, принимавших пероральные контрацептивы для отсрочки первой беременности, а также у тех, кто длительно использовал ОК до 25-летнего возраста. Другие исследования не подтвердили этих выводов. По данным Schildkaut J.M. et al. при приеме оральных контрацептивов до 25 лет или до первой доношенной беременности нет риска развития

РМЖ. До 45 лет связи между РМЖ и применением ОК установить не удалось. Однако отмечено повышение риска РМЖ у нерожавших женщин, применявших ОК более 5 лет в период беременности [71].

При изучении связи риска развития РМЖ с приемом ОК в зависимости от возраста начала применения ОК, особенно до первых родов, а также наличия кровных родственников, больных РМЖ или доброкачественными заболеваниями молочных желез, большинство авторов указывают на отсутствие влияния данных факторов на риск РМЖ [66,70]. Однако Olsson H. et al. [69] приводят убедительные данные о существенной зависимости показателей увеличения риска РМЖ от возраста начала приема ОК, что было ими доказано многофакторным анализом. Особенно резкое увеличение риска РМЖ отмечено у женщин, использовавших ОК в возрасте 13-19 лет.

При анализе исследований, где учитывался фактор начала приема ОК до или после первых родов, в большинстве не установлено влияния этого обстоятельства на риск РМЖ [70,74]. В то же время отмечено достоверное увеличение риска РМЖ при начале приема препаратов до первых родов. Повышение риска развития РМЖ у принимавших ОК до первых родов объясняют тем, что, возможно, недостаточно дифференцированные клетки ткани молочных желез у молодых нерожавших женщин более чувствительны к возможному канцерогенному действию половых гормонов [26], а также тем, что у нерожавших женщин ткань молочных желез нечувствительна к прогестерону и подвержена действию только эстрогенного компонента ОК. При этом использование ОК в раннем возрасте постоянно меняет концентрацию рецепторов эстрогенов в ткани молочной железы и содержание пролактин в плазме [68].

Заместительная гормонотера-

пия (ЗГТ), назначаемая женщинам для лечения ряда дисгормональных расстройств в период перименопаузы, является вторым распространенным видом применения половых гормонов, прежде всего эстрогенов. В большинстве работ, где учитывалась продолжительность ЗГТ, отмечено увеличение показателей относительного риска РМЖ с увеличением длительности приема гормональных препаратов. Было установлено значительное повышение относительного риска РМЖ в связи с ЗГТ при наличии в анамнезе доброкачественных заболеваний молочных желез [59,67, 72, 76]. В отдельных работах указывалось, что относительный риск РМЖ может увеличиваться только при парентеральном применении эстрогенов [63] или при наличии ожирения [75]. Однако отмечалось, что комбинация эстрогенов с прогестероном может снижать риск РМЖ [62].

В лечении больных мастопатией ведущее место следует отдавать системному подходу. Он должен охватывать все многообразие факторов, способствующих развитию мастопатии, учитывать особенности гормонального статуса и процессов метаболизма. Системный подход базируется на знании личностных особенностей больной и связываемой с ней окружающей средой, с психологическим климатом на работе, с индивидуальными нюансами семейных отношений [13,20,32,40,41,43,44, 48].

Исходя из полиэтиологичности мастопатии, непозволительно применение только какого-либо одного лекарственного средства. Только комплексная патогенетическая терапия приводит к длительной стабилизации процесса и клиническому выздоровлению. Клинико-лабораторные исследования и всестороннее изучение анамнеза больных способствуют установлению этиопатогенетической модели заболевания, что существенно для проведения ле-

чения. Патогенетическая терапия фиброаденоматоза должна быть направлена в первую очередь на нормализацию нейроэндокринных нарушений.

Нередко биологическое выздоровление не соответствует клиническому, поэтому важно соблюдать принцип длительности и непрерывности лечения больных мастопатией. Интенсивная терапия в начале и поддерживающие курсы на протяжении не только месяцев, но и лет, являются непременным условием излечения этой патологии. Терапия должна быть направлена на фактор, а чаще - на группу факторов, приведших к возникновению мастопатии. На первом этапе лечение предусматривает восстановление нарушенной нейрогуморальной регуляции, в дальнейшем следует поддерживать регуляцию в организме на физиологическом уровне. При этом немаловажными являются мероприятия, предотвращающие появление новых эндо- и экзогенных факторов, приводящих к патологическим процессам в молочных железах.

Мастопатия, как правило, сопровождается гиперпластическими или воспалительными заболеваниями женских половых органов, хронической гепатопатией, холециститом, гипотиреозом, т.е. заболеваниями, протекающими длительно, при этом больные с указанной патологией лечатся годами. С учетом значимости этого фактора, лечение должно быть начато с ликвидации сопутствующих заболеваний. Сколько бы времени ни пытались применять только гормонотерапию без ликвидации сопутствующих хронических заболеваний реального и длительного эффекта при патологических процессах в молочных железах ожидать не приходится.

Помимо применяемых схем негормонального лечения мастопатии, включающих витаминотерапию, седативные средства, дренажные и мочегонные препараты, лечение сопутствующих за-

болеваний (в основном - печени), а также воздействие на центральную нервную систему, в терапии фиброаденоматоза используются различные группы гормональных средств. К ним относятся:

1. Препараты, подавляющие гонадотропную функцию гипофиза и приводящие к ановуляции (даназол, нафарелин, бусерелин, декапептил-депо, золадекс и т.д.);

2. Антиэстрогены (кломифен, тамоксифен, торемифен и т.д.);

3. Прогестины (17-ОПК, норколут, прогестерон, оргаметрил, дуфастон и т.д.);

4. Эстрогены в физиологических дозах (фолликулин, эстрадиола дипропионат, этинил-эстрадиол и т.д.);

5. Препараты, снижающие секрецию пролактина (парлодел, бромкриптин, мастодинон и т.д.);

6. Андрогены в малых дозах (метилтестостерон, метандростеналон и т.д.);

7. Тиреотропные средства и гормоны щитовидной железы (тиреотропин, трийодтиронин, тиротропин, мерказолил, L-тироксин и т.д.).

Именно в этом порядке, но с убывающей частотой отмечается первичная регрессия ФАД от 60-70% при применении тамоксифена и даназола до 15-20% при использовании парлодела и тиреотропина [39].

Таким образом, дисгормональные гиперплазии молочных желез занимают значительное место в качестве сопутствующей патологии у гинекологических больных. Патогенез мастопатии в определенной степени обусловлен гормональными нарушениями, развивающимися при многих гинекологических заболеваниях. Несмотря на значительное число исследований, посвященных гиперпластическим изменениям в молочных железах, проблема этой патологии у гинекологических больных, а также подходы к их лечению требуют дальнейшей разработки.

1. Адамян Л.В., Торганова И.Г., Лукин В.А. Состояние фолликулярного аппарата яичников при доброкачественных опухолях матки и придатков // Акушерство и гинекология. - 1986. - №2. - С.8-10.

2. Адамян Л.В., Оразвалиева Д.Р., Бурдина Л.М., Озерова Е.О. Состояние молочных желез и эндометрия у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников // Акушерство и гинекология. - 1989. - №4. - С.21-24.

3. Аксель Е.М., Летягин В.П. Статистика рака молочной железы в России // Маммология. - 1998. - №1. - С.3-18.

4. Бехтерева Э.П. Антиэстрогенные свойства сигетина // Акушерство и гинекология. - 1977. - №7. - С. 23-25.

5. Бобров М.Я., Лапенкова Н.Б. Выявляемость дисгормональных заболеваний молочных желез у гинекологических больных // Акушерство и гинекология. - 1977. - №7. - С.28-30.

6. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - М.: Медицина, 1990. - 543 с.

7. Брускин Я.М. Дисгормональные заболевания молочной железы и их лечение. - М.: Медгиз, 1962. - 242 с.

8. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных с репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией: Автореф... дис... д-ра. мед. наук. - М., 1993. - 30 с.

9. Бурдина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов // Маммология. - 1993. - №1. - С.4-11.

10. Вихляева Е.М., Фанченко Н.Д.,

Запорожан В.П. и др. Состояние эстроген-рецепторных систем и клинический эффект криохирургии гиперплазированного эндометрия // Акушерство и гинекология. - 1982. - №6. - С.11-15.

11. Гистологическая классификация опухолей молочной железы: Пер. с англ. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1984. - 31 с.

12. Двойрин В.В., Медведев А.Б. Эпидемиология рака и предопухолевых заболеваний молочной железы в Кабардино-Балкарской АССР (сравнительные материалы). - Нальчик: "Эльбрус", 1977. - 152 с.

13. Диванова Т.С. Тамоксифен и парлодел в лечении больных с внутренним эндометриозом, сочетающимся с миомой матки, влияние на гормон-рецепторное звено: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1993. - 24 с.

14. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. - М.: Медицина, 1980. - 200 с.

15. Зайцев А.Н., Веснин А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Эхография и маммография при раке молочной железы // Вопр. онкологии. - 1994. - Т.40, №1-2-3. - С.87-90.

16. Зайцев А.Н. Эхография и маммография в диагностике рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1993. - 24 с.

17. Зондерланд Г.М. Ультразвуковое исследование молочной железы // Маммология. - 1995. - №1. - С.12-21.

18. Зубцовский В.Н., Соловьев В.А., Пуглеева и др. Результаты профилактического обследования женщин на выявление заболеваний молочных желез // Вестн. хирургии. - 1977. - №1. - С.53-56.

19. Ильин А.Б. Дисгормональные гиперплазии молочных желез у больных миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998. - 20 с.

20. Кириллов В.С., Щербakov В.М., Курдяев М.М., Рукина С.В. Дифференциальные подходы к лечению диффузной мастопатии // Маммология. - 1994. - №1-2. - С.4-8.

21. Кожназарова Ю.С. Функциональное и анатомическое состояние полового аппарата при дисгормональных гиперплазиях молочной железы : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Алма-Ата, 1973. - 24 с.
22. Корепанов Ю.Н. Дисгормональные заболевания молочных желез и фолликулярные кисты яичников : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1964. - 16 с.
23. Корякина Р.Ф. Цитологическая диагностика опухолевых и предопухолевых процессов молочной железы : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1967. - 16 с.
24. Левченко Р.Г., Бескровная Н.И., Савченко О.Н., Арутюнян Н.А. Рецепция эстрадиола у женщин с различными клиническими формами лютеиновой недостаточности // Акушерство и гинекология. - 1989. - №4. - С. 18-21.
25. Левшин В.Ф. Оценка влияния отдельных факторов на риск развития рака молочной железы // Вопр. онкологии. - 1988. - Т.34, №9. - С. 1055-1058.
26. Левшин В.Ф. Прием препаратов половых гормонов и риск развития рака молочной железы // Вопр. онкологии. - 1992. - Т.38, №8. - С.899-909.
27. Линденбратен Л.Д. Ранняя диагностика рака молочной железы при массовых обследованиях женского населения. - М.: Медицина, 1975. - 105 с.
28. Мануилова И.А. Алиходжаева А.С., Фролова Р.А. Дисгормональные заболевания молочных желез при нарушениях менструального цикла // Сов. медицина. - 1978. - №6. - С.64-68.
29. Мануилова И.А. Современные контрацептивные средства. - 2-е изд. испр и доп. - М.: Междунар. ассоц. "Семья и здоровье": Фирма "Малая медведица", 1993. - 195 с.
30. Петерсон Б.Е. Онкология. - М.: Медицина, 1980. - 447 с.
31. Наговицина Л.И. Дисгормональные изменения молочных желез у больных внутренним эндометриозом // Генитальный эндометриоз / Сб. науч. тр. / Под ред. Шинкаревой Л.Ф. - Горький : С.п., 1980. - С.38-43.
32. Оразвалиева Д.Р. Состояние молочных желез у больных доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1987. - 21 с.
33. Ошмянская А.И. Дифференциальная диагностика и лечебная тактика при дисгормональных дисплазиях молочных желез // Маммология. - 1993. - №2. - С.22-28.
34. Ратнер Ю.А. Опухоли молочной железы / Метод. пособие по онкологии для врачей. - Казань: С.п. - 1964. - 48 с.
35. Самойлова Т.А. Современные представления о фиброзно-кистозной мастопатии (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. - 1986. - №2. - С.3-6.
36. Семиглазов В.Ф. Ранняя диагностика опухолей молочной железы. - Ташкент: Медицина Уз ССР, 1989. - 183 с.
37. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г. Первой маммографии 75 лет // Вопр. онкологии. - 1989. - Т.35, №2. - С.233-237.
38. Семиглазов В.Ф., Моисеенко В.М., Харикова Р.С. и др. Факторы риска рака молочной железы (проспективное контрольное исследование) // Вопросы онкологии. - 1992. - Т.38, №1. - С.34-42.
39. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. - СПб.: Гиппократ, 1992. - 240 с.
40. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Самойлова Т.Е. Мастопатия у больных аменореей // Акушерство и гинекология. - 1986. - №11. - С.13-15.
41. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. - 2-е изд. испр. и доп. - Л.: Медицина. - 1991. - 264 с.
42. Сидорова И.С., Пиддубный М.И., Макаров И.О. Ультразвуковая характеристика состояния молочных желез у гинекологических больных // Акушерство и гинекология. - 1995. - №2. - С.46-48.
43. Системная Энзимотерапия, Phlogenzim, Wobenzim, Mulsal. - Под ред. Мазурова В.И., Лиля А.М., Стернина Ю.И. - СПб., 1995. - 160 с.
44. Соколова З.П. Гормональные соотношения при миоме матки, внутреннем эндометриозе и диффузной мастопатии у больных с сохраненным двухфазным менструальным циклом // Акушерство и гинекология. - 1982. - №6. - С.15-19.
45. Стрижова Н.В., Ованесян Д.Р. Состояние молочных желез у больных миомой матки по данным тепловизионного метода исследования // Акушерство и гинекология. - 1984. - №12. - С.46-49.
46. Стуруа Н.Т. Эндокринные аспекты фиброзно-кистозной мастопатии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1983 - 20 с.
47. Терентьев И.Г. и др. Радиометрия как нетрадиционный метод динамического контроля за пациентками с дисгормональными гиперплазиями молочных желез // Маммология. - 1998. - №1. - С.19-21.
48. Филатов А.А. Гормональные нарушения при мастопатии и их коррекция // Сов. медицина. - 1978. - №6. - С.107-110.
49. Фролов И.М., Павлова Е.А. Клинико-рентгенологическая диагностика первично множественного рака молочных желез // Вестн. рентгенологии и радиологии. - 1990. - №5-6. - С.85.
50. Харченко В.П. и др. Возможности лучевой диагностики поражения аксиллярных маммографических узлов при раке молочной железы // Маммология. - 1995. - №3. - С.6-12.
51. Хасханова Л.Х., Пиддубный М.И., Гуриев Т.Д. Мастопатия и гинекологические заболевания // Акушерство и гинекология. - 1998. - №1. - С.57-61.
52. Шабад Л.М. О совещании

- экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по морфологическому определению предрака // *Вопр. онкологии*. - 1973. - Т. 19, №4. - С. 117-118.
53. Шинкарева Л.Ф., Наговицына А.И., Шулакова Р.Т. Состояние молочных желез у больных генитальным эндометриозом после лечения инфенкундином // *Казан. мед. журнал*. - 1979. - Т. 60, №4. - С. 36-37.
54. Шипуло М.Т., Островская И.М., Лисаченко И.В. Лучевые методы в диагностике узловых образований молочных желез // *Вестн. рентгенологии и радиологии*. - 1992. - №1. - С. 58.
55. Широкова Т.А. Особенности функции яичников у больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез различного ядерного пола : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1970. - 15 с.
56. Холдин С.А. Предопухольевые заболевания молочной железы. - Злокачественные опухоли. - Л., 1962. - Т.3. - Ч.1. - С. 54-67.
57. Ayers J.W.T., Gedwan G.P. The "luteal breast": hormonal and sonographic investigation of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia // *Fertil. Steril*. - 1983. - Vol. 40, №5/6. - P. 779-784.
58. Botiga J. et. al. Influencia de la prolactina en las displasia gúísticas de mama en pacientes postmenopausicas // *Rev. Esp. Obstet. Ginecol*. - 1984. - Vol. 43, №291. - P. 436-440.
59. Brinton L. Oral contraceptives and breast cancer // *Int. J. Epidemiol*. - 1982. - Vol. 11., №4. - P. 316-322.
60. Carol E. FDA sceptical about link between breast cancer and the pill // *Nature*. - 1989. - Vol. 337, №6203. - P. 108.
61. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease // *New Engl. J. Med*. - 1985. - Vol. 3/2, №3. - P. 146-151.
62. Gambrell R.D., Hormone in the etiology and prevention of breast and endometrial cancer // *Obstet. and Gynecol*. - 1983. - Vol. 62, №4. - P. 435-443.
63. Hilka B. S. et al. Breast cancer end estrogen replacement therapy // *Amer. J. Obstet and Gynecol*. - 1982. - Vol. 143, №6. - P. 638-644.
64. Kubista E., Muller G., Spona J. Die konservative therapie der Mastopathie // *Zbl. Gynacol*. - 1983. - Vol. 105, №18. - S. 1153-1162
65. Mac Mahon B., Cole P., Brown J. Etiology of human breast cancer: a review // *J. Nat. Cancer Inst. (Wash)*. - 1973. - Vol. 50. - P. 21-42.
66. Miller A. A. Etiology and risk factors in breast cancer / *Current respectives in breast cancer*. - S.I. : New Dehli, 1988. - P. 91-96.
67. Mills P.K. et al. Prospective study of exogenous use and breast cancer in Seventhday Adventists // *Cancer (Philad.)*. - 1989. - Vol. 64, №3. - P. 591-597.
68. Obsson H. Permanent alterations induced in plasma prolactin and estrogen receptor concentration in benign and malignant tissue of women who started oral contraceptive use at an early age // *Anticancer Res*. - 1987. - Vol. 7. - P. 853-856.
69. Olsson H., Moller T.R., Ranstam J. Early oral contraceptive use and breast cancer among premenopausal women: final report a study in southern Sweden // *J. Nat. Cancer Inst*. - 1989. - Vol. 81, №13. - P. 1000-1004.
70. Paul C. Oral contraceptive and risk of breast cancer // *Int. J. Cancer*. - 1990. - Vol. 46, №12 - P. 366-373.
71. Robin C., Jungers J. Epidemiologie des affections mammaires // *Rev. med. Bruxelles*. - 1982. - Vol. 3, №9 - P. 629-636
72. Ross R. K. et al. A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast cancer // *JAMA*. - 1980. - Vol. 243, №16. - P. 1635-1639
73. Schildkaut J.M., Hullka B.S., Wilkinson W.E. Oral contraceptives and breast cancer: A case-control study with hospital and community control // *Obstet. Gynecol*. - 1990. - Vol. 76, №3. - P. 395-407.
74. Schlesselman J. J. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives // *Contraception*. - 1989. - Vol. 40, №1. - P. 2-38.
75. Sherman B., Wallace R., Bean J. Estrogen and breast cancer. Interaction with body mass // *Cancer (Philad.)*. - 1983. - Vol. 51, №8. - P. 1527-1531.
76. Thomas D. B., Persing J. P., Hutchinson W. B. Exogenous estrogens and other risk factors for breast cancer in women with benign breast disease // *J. Nat. Cancer Inst*. - 1982. - Vol. 69, №5. - P. 1017-1025.
77. Wang Qing-Sheng, Yu Mini C., Henderson B.E. Risk factors for breast cancer in Tianjin, People's Republic of China // *Nat. Cancer Inst. Monogor*. - 1985. - Vol. 69. - P. 39-42.

М.А. РЕПИНА

Кафедра акушерства и гинекологии №2  
СПб ГМУ им. акад.И.П.Павлова

## ВЫПАДЕНИЕ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЕ ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**В лекции рассмотрены вопросы фармакокинетики, фармакодинамики, показаний и противопоказаний для препаратов, используемых с заместительной целью в постменопаузальном периоде.**

*Заместительное гормональное лечение (ЗГЛ) при выпадении функции яичников, связанном с естественными причинами (перименопауза) или оперативным вмешательством – удалением яичников, имеет сравнительно небольшую историю и получило активное развитие в течение последних 20-30 лет. Смысл лечения – устранение вегетососудистых и психоэмоциональных симптомов в периоде перименопаузы и, главное, – профилактика отдаленных последствий потери эстрогенов (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, болезнь Альцгеймера). Поэтому возможны два варианта ЗГЛ:*

*1) направленный на устранение ранних, часто очень выраженных, симптомов недостаточности яичников – приливы, бессонница, урогенитальные нарушения и пр. Длительность такого лечения может быть 3-6 месяцев, лечение короткими курсами можно повторять при возобновлении симптомов;*

*2) длительное лечение, направленное на защиту костной системы, сосудов, продолжается не менее 3-5 лет. Прекращение лечения приводит к прогрессированию остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и психических нарушений.*

*Главным компонентом ЗГЛ являются эстрогены. Производство эстрогенов предусматривает разные цели их назначения (контрацепция, ЗГЛ) и пути введения (трансдермальный, вагинальный, интраназальный, пероральный, сублингвальный).*

*В лечебных препаратах используют четыре группы эстрогенов:*

*1. Синтетические эстрогены или синтетические молекулы с эстрогенными свойствами: диэтилстильбестрол, местранол, этинил эстрадиол и др. Местранол ранее широко применялся в оральные контрацептивах. Являясь пролекарством, проходя печеночный цикл, он превращает в действующий гормон этинил эстрадиол. Поэтому в дальнейшем он был заменен этинил-эстрадиолом, что способствовало снижению суточной дозы гормона в оральные контрацептивы. В настоящее время именно этинил эстрадиол является компонентом оральных контрацептивов, причем последнее поколение препаратов содержит очень низкие концентрации этого синтетического стероидного гормона.*

*2. Аналоги натуральной молекулы эстрадиола, эстрона, эстрола идентичные продуцируемым в организме. Это могут быть конструированные синтетическим путем формы или дериваты из листьев, корней разных растений (фитоэстрогены). Так как молекула натурального эстрадиола плохо абсорбируется в желудке, необходимо обеспечить ее поступление в микронизированной форме. Поэтому все препараты эстрадиола для ЗГЛ выпускают в микронизированной или конъюгированной формах (эстрадиола валерат, конъюгированный эстрагены). Микронизированный 17- $\beta$ -эстрадиол входит в состав следующих зарегистрированных в России препаратов: этрофем, клиогест, трисеквенс («Ново-Нордиск», Дания), а также фемостон («Сольвей», Германия).*

*3. Эфиры эстрогенов, пред-*

Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней



ставляющие собой легкую модификацию натуральной молекулы: эстрон-сульфат, эстриола сульфат, эстрадиола валерат. Последняя эстерифицированная форма, то есть эстрадиола валерат, используется в препаратах, зарегистрированных в России: климонорм, прогинова, цикло-прогинова, климен («Шеринг», Германия); дивина («Орион», Финляндия).

4. Конъюгированные эквиные эстрогены, получаемые из мочи беременных кобыл, содержат смесь эстрогенов и их эфиров, преимущественно эстрон, эстрола сульфат, эквилина сульфат. В России зарегистрированы препараты: препарин («Вайт-Ледерле», США); гормоплекс («Галеника», Югославия).

Все указанные препараты назначаются перорально.

Другой очень распространенный за рубежом путь введения – трансдермальный – в виде накожных пластырей и гелей: например, накожный пластырь климара, («Шеринг», Германия). Известным интравагинальным препаратом является овестин («Органон», Голландия), который содержит эстрадиол в свечах и в форме крема.

Каждый из путей введения эстрогенов имеет свои преимущества и недостатки. Любой путь введения эстрогенов обеспечивает системный эффект, то есть ответ всех органов и систем, имеющих рецепторы к эстрогенам. Пероральный путь – единственный, когда, кроме системного, наблюдается еще и печеночный ответ, то есть ответ, связанный с первичным прохождением препарата через печень, метаболизмом, конъюгацией эстрогенов, поступивших первично в печень.

Печень активно участвует в метаболизме эстрадиола, способствует его превращению в менее активные формы: эстрон, эстрон сульфат, эстриол, конъюгированный эстроген (см. схему). Указанные процессы замыкаются на других функциях печени, влияют

на обмен белков, липидов и др. Это способствует определенным изменениям в спектре липопротеинов, то есть субстанций, во многом ответственных за развитие атеросклероза: повышается уровень фракции холестерина липопротеинов высокой плотности (положительный эффект), меняется биосинтез некоторых компонентов противосвертывающей системы крови – протейна С, антитромбина III, что необходимо учитывать при некоторых заболеваниях (коллагенозы, тромбозы в анамнезе и др.). Обсуждаются вероятность влияния эстрогенов на уровень инсулина, что может отражаться на степени ликемии, особенно в условиях повышенной с возрастом резистентности тканей к инсулину. Следует отметить редкость этого побочного эффекта, если суточная доза эстрадиола, вводимого перорально, не превышает 2 мг.

Пероральное назначение эстрогенов является наиболее простым, доступным и безусловно безопасным методом ЗГЛ.

Альтернативой является трансдермальный или черезкожный путь – накожный, подкожный. Широко принято введение эстрогенов путем аппликации пластырей со сменой каждые 4-7 дней. Этот метод обеспечивает относительно постоянную концентрацию эстрогенов в сыворотке крови, сохраняет системный ответ организма на экзогенные эстрогены, но исключает их влияние на печень, которая в этом случае взаимодействует с эстрадиолом только на системном уровне. В результате менее выражены метаболические реакции: ниже концентрация триглицеридов (положительный эффект), но также снижается уровень липопротеинов высокой плотности (отрицательный эффект).

Черезкожный путь ЗГЛ также не лишен недостатков: необходима постоянная смена участков тела, на которые наклеиваются пластырь, имеются опреде-

ленные косметические, бытовые неудобства, возможны местные кожные реакции (наблюдается у 20-25% пациенток, особенно при чувствительной коже), утолщения в участках наиболее частого применения, что связывают с реконструкцией кожного коллагена.

Достаточно сложным вопросом является подбор дозы эстрогенов: необходимо учитывать влияние на эндометрий, достаточность действия в отношении устранения климактерического синдрома, профилактики остеопороза, сердечно-сосудистой патологии и др.

Анализ течения физиологического менструального цикла свидетельствует, что ухудшение общего самочувствия, выражающееся в отеках, диспепсических явлениях, нагрубании молочных желез, депрессии, бессоннице, головных болях и др., связано с периодами, когда уровень эстрадиола 40 нг/мл и ниже и 150 и выше. Оптимальное самочувствие женщины отмечают при концентрации эстрадиола плазмы в пределах 100 нг/мл, что учтено в подборе дозы для ЗГЛ. Безусловно, вопрос оптимального уровня эстрадиола при ЗГЛ сложнее: самочувствие зависит от индивидуальной чувствительности, возраста пациентки, комбинации эстрогенов с тем или иным прогестагеном, ответа эндометрия, степени метаболизма тех или иных препаратов эстрогенов в печени и др.

Эталон для сравнения эффективности дозы эстрогенов, используемых в ЗГЛ, является конъюгированный эстроген – Piperazin estrone sulfate (препарат Оген, США). Терапевтическая доза этого препарата и других препаратов конъюгированных эстрогенов составляет 0,625 мг/сут.

Для микронизированного эстрадиола и эстрадиола валерата эквивалентная доза равна 2 мг/сут.

Для трансдермальных пластырей эквивалентная суточная доза

значительно ниже – с учетом индивидуальных потребностей 25; 50; 75 и 100 мкг, стандартная доза 50 мкг. Такая разница в дозах для подкожных пластырей связана с отсутствием при этом пути введения первичного контакта эстрогенов с печенью, где происходит инактивация значительной части введенного перорально гормона.

Следует отметить, что разные группы эстрогенов влияют на печень по-разному. Наиболее выражен побочный эффект у синтетических эстрогенов, превышая таковой у натуральных компонентов в 4-8 раз. Именно это обстоятельство в первую очередь диктует обсуждаемую в последнее время необходимость дальнейшего снижения доз этинилэстрадиола в оральных контрацептивах (до 10 мкг) с дополнением эстрогенного компонента эстрадиола валератом или даже полного отказа от этинил-эстрадиола в пользу натуральных эстрогенов. Следующая ступень по силе влияния на печень занимает конъюгированные эстрогены: их потенция в отношении печени в 2-3 раза выше, чем у натуральных компонентов. Таким образом, с учетом толерантности печени к препаратам эстрогенов предпочтительнее в программах ЗГЛ аналоги натурального 17-*b*-эстрадиола (микронизированный эстрадиол).

Вторым компонентом ЗГЛ являются прогестагены (синонимы: гестагены, прогестины), которые являются синтетическими агонистами прогестерона. Необходимость в их назначении определяет наличие эндометрия. При удаленной матке использование препаратов, содержащих прогестагены, не показано.

Биосинтез прогестагенов осуществляется из двух разных источников – молекулы тестостерона, лишенной основных андрогенных свойств (19-норстероиды) и молекулы прегнана.

Исследования фармакокинетики, биотрансформации, биодоступности и других параметров

прогестагенов показали, что даже небольшие изменения в их структуре способствуют заметным отличиям в биологических свойствах и активности.

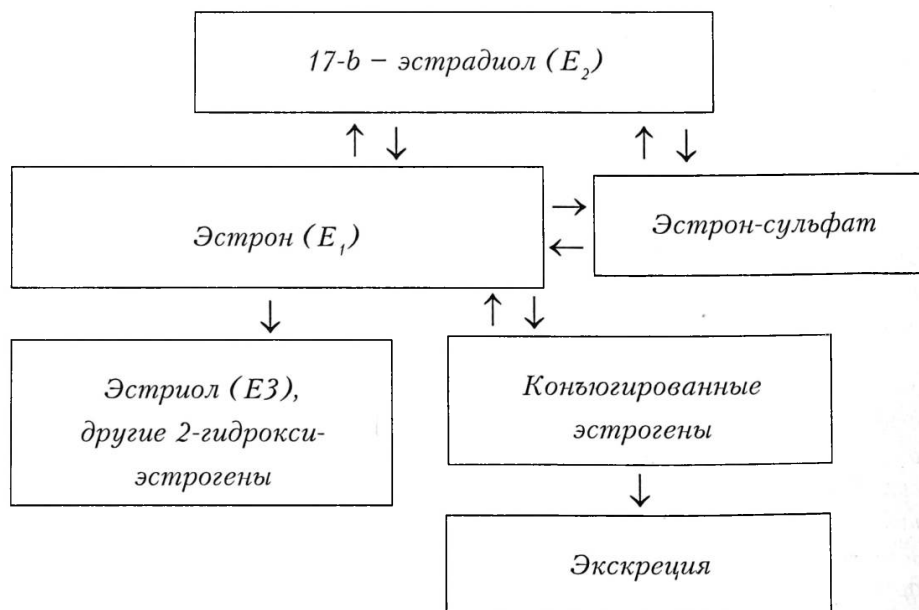
Биологическая потенция прогестагенов отражается в дозах, необходимых для секреторной трансформации эндометрия у пациенток, получающих ЗГЛ. Доза, защищающая эндометрий от действия эстрогенов, должна быть самой низкой из эффективных для секреторной трансформации. Для этих целей используют тест Кауфмана: дозу, необходимую для трансформации эндометрия, подбирают на кастрированных или находящихся в постменопаузе женщинах, получивших 50 мкг этинил-эстрадиола.

Прогестагены могут обладать сопутствующими андрогенными, антиандрогенными, эстрогенными и антиэстрогенными свойствами. Их наличие и выраженность индивидуальны у каждого прогестагена, что следует учитывать, знакомясь с паспортом препарата, так как, совпадая по эстрогенному компоненту, предлагаемые на рынке средства ЗГЛ отличаются по подбору прогестагенов. Например, в препаратах трисеквенс и клиогест содержится норэтистерон ацетат – прогестаген с выраженной потенци-

ей в отношении секреторной трансформации эндометрия и умеренным эстрогенным и андрогенным действием, тогда как в препарате климонорм содержится левоноргестрел, обладающий выраженными андрогенными и антиэстрогенными свойствами и др.

Режимы ЗГЛ постоянно обсуждаются и совершенствуются. Идеальное лечение должно максимально соответствовать возрастным потребностям пациентки, обеспечивать стабильное поступление гормонов и выведение метаболитов, иметь минимальное число побочных эффектов и в первую очередь – эффектов, связанных с метаболизмом гормонов печени, должно быть по возможности длительным. Выше указано, что краткосрочное применение ЗГЛ позволяет устранить приливы, бессонницу и др. симптомы климактерия, но оно не обеспечивает профилактики системной патологии. Полагают, что защита от остеопороза достигается при длительности ЗГЛ до 10 лет. То же касается сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время, согласно данным B.de Lignieres, 1996; M.Stampfer et al, 1991, и других авторов, основная масса женщин продолжает ЗГЛ только 5-8 лет. F.Canlev et al, 1995, при обследовании жен-

### Метаболизм 17-*b* – эстрадиола





щин с переломами, связанными с остеопорозом, установили, что в возрасте 65 лет и более лишь 13% используют для лечения этой патологии эстрогены. Этот обзор данных зарубежной литературы можно продолжить. Но напрашивается вывод о том, что в России ЗГЛ не получают даже 1-2% женщин гораздо более молодых возрастных групп.

В последние десятилетия постоянно обсуждаются преимущества и риск ЗГЛ. Учет всех факторов риска (рак молочной железы, рак эндометрия, заболевания желчного пузыря и др.), расчет продолжительности жизни и динамики ежегодной смертности с несомненностью свидетельствуют в пользу ЗГЛ: по данным США, у женщин, которые достигли 50 лет, в дальнейшем имеется шанс (3%) умереть от злокачественного заболевания, тогда как погибнуть от сердечно-сосудистой патологии достигает 31%. Расчет динамики смертности в группе женщин 65-74 лет свидетельствует: от перелома шейки бедра, ишемической болезни сердца и мозгового инсульта ежегодно погибают 366 женщин на 100 000, тогда как от рака молочной железы и рака эндометрия - 64 на 100 000. Реальное снижение смертности получено у лиц, использовавших ЗГЛ (Lobo R., 1995). Автор отмечает, что несмотря на ухудшение качества жизни у женщин на фоне ЗГЛ, отказ от него в основном объясняется тремя обстоятельствами: канцерофобией, боязнью кровотечений отмены и высокой стоимостью препаратов.

Побочное влияние ЗГЛ в виде кровотечений отмены, иногда - прибавки веса тела в первые 2-3 месяца лечения и др., заставляет пересматривать и предлагать новые режимы приема гормонов. Независимо от путей введения (трансдермальный, пероральный) приняты следующие основные режимы лечения:

1. Назначение "чистых" эстрогенов без добавления прогеста-

генов. Условие - отсутствие эндометрия (гистероэктометрия в анамнезе). Для этого режима пригодны препараты эстрофем, прогинова, накомжные пластыри и гели.

2. Комбинированное назначение эстрогенов и прогестагенов в режиме 28-дневного менструального цикла: эстрогены пациентка получает в постоянном режиме, прогестагены - лишь 10-14 дней второй, условной "прогестагеновой" фазы цикла. При этом продолжительность гормонального лечения может быть 21 день с последующим 7-дневным интервалом для кровотечения отмены или условной "менструации", а может сохраняться в непрерывном режиме, когда в дни, отведенные для кровотечения отмены, пациентка продолжает получать сниженную дозу эстрогенов.

Примером первого варианта являются препараты климонорм, цикло-прогинова, климен, дивина.

Примером второго варианта является препарат трисеквенс, единственный на рынке, в котором трижды за 23-дневный цикл меняется гормональный профиль таблеток: эстрадиол 2 мг/сут (12 дней), эстрадиол 2 мг/сут и норэтистерон ацетат 1 мг/сут (10 дней), эстрадиол 1 мг/сут (6 дней). Очевидно, что назначение такого режима, учитывающего физиологические изменения в женском организме, показано пациенткам, находящимся в периоде перименопаузы.

3. Постоянный прием стандартной комбинации эстрогенов и прогестагенов без перерывов на кровотечение отмены. Постоянное сочетание эстрогенов с прогестагенами обеспечивает усиление прогестагенового влияния на эндометрий с целью его атрофии с развитием аменореи. Этот режим показан пациенткам в постменопаузе, для которых циклические изменения эндометрия и кровотечения отмены нежелательны.

Препаратом для такого режи-

ма является хорошо зарекомендовавший себя в России клиогест: упаковка из 23 таблеток, одинакового состава (эстрадиол 2 мг и норэтистерон ацетат 1 мг). Прием таблеток в непрерывном режиме способствует развитию аменореи через 3-6 месяцев от начала лечения, поэтому последующее длительное использование препарата не сопровождается периодическими кровотечениями.

Другой препарат, занимающий промежуточное положение между 2-м и 3-м режимами, - фемостон, который содержит эстрадиол 2 мг (14 таблеток) и эстрадиол 2 мг с дидрогестероном (10 или 20 мг), также 14 таблеток. Выраженное влияние прогестагена дидрогестерона на эндометрий каждые 14 дней режима непрерывного приема способствует постепенному развитию аменореи.

К такой группе можно отнести и препарат ливиал (тиболон), являющийся прогестагеном с выраженным эстрогенным и умеренным андрогенным действием. Непрерывный прием ливиала (2,5 мг/сут.), как правило, не сопровождается кровотечением из-за преобладающего в нем прогестагенового влияния на эндометрий. Это позволяет назначать ливиал пациенткам, находящимся в длительном периоде постменопаузы.

3. Стремление усилить в ЗГЛ влияние эстрогенного и снизить влияние прогестагенового компонента способствовало созданию еще одного режима - режима пролонгированного назначения эстрадиола. Примером является препарат дивитрен («Орион», Финляндия). Цикл приема дивитрена составляет 91 день: 70 дней только эстрадиола валерат 3 мг/сут, следующие 14 дней эстрадиола валерат 2 мг/сут и медроксипрогестагена ацетат (20 мг/сут.), последние 7 таблеток не содержат гормонов (плацебо) и предназначены для дней кровотечения отмены. По окончании приема таблеток плацебо пациент-

ка начинается новый 91-дневный цикл. В этом режиме сделан расчет на уменьшение частоты кровотечений отмены (4 вместо 12 раз в год) и одновременно – на усиление влияния на организм эстрогенов. Следует отметить, что в таком режиме неизбежно увеличение риска частоты гиперпластических процессов, обильных и нерегулярных кровотечений за счет недостаточного воздействия медроксипрогестерона ацетата на эндометрий (лишь 14 дней в 91-дневном цикле). Об этом сообщают P. Clisham et al., 1992; A. David et al., 1993, и др., а также свидетельствует собственный опыт.

Наверное, нет необходимости обсуждать показания при ЗГЛ. Фактически любая женщина в возрасте перименопаузы имеет показания для такого лечения. Оно тем более необходимо при выраженном климактерическом синдроме, влияющем на качество жизни, у женщин молодого возраста, подвергшихся удалению яичников, при тяжелых атрофических процессах урогенитального тракта, сопровождающихся соответствующей клинической картиной, при высоком риске остеопороза, атеросклероза, болезни Альцгеймера. Следует отметить высокую целесообразность назначения ЗГЛ у пожилых пациенток с диабетом, патологией щитовидной железы, гиперпролактинемией и другими эндокринопатиями.

Поэтому правильнее ставить вопрос не о показаниях к ЗГЛ, а о противопоказаниях и ограничениях к их назначению.

По мере накопления опыта ЗГЛ перечень противопоказаний значительно сократился. Например, в настоящее время не все формы рака молочной железы относятся к противопоказаниям для назначения эстрогенов: из противопоказаний исключена эстроген-независимая карцинома без метастазов в лимфатические узлы. То же касается венозного тромбоза в анамнезе, гипертони-

ческой болезни и ряда других состояний, которые переведены скорее в показания к ЗГЛ.

Тем не менее противопоказания существуют. Они касаются заболеваний печени (при которых, однако, не исключается трансдермальное введение гормонов), эстроген-зависимых опухолей в анамнезе, некоторых форм анемии. Также очевидно, что ЗГЛ является основанием для предварительного обследования пациентки и ее диспансеризации с контролем за рядом параметров в процессе лечения.

Обследование перед началом лечения включает:

измерение АД, осмотр терапевта;

определение глюкозы, липопротеинов в сыворотке крови;

гинекологическое обследование с онкоцитологией;

УЗИ малого таза с обязательной оценкой толщины эндометрия;

обследование молочных желез (маммография, УЗИ).

По показаниям (дифференциальный диагноз климактерического синдрома от заболеваний щитовидной железы и др. патологии) определяют ФСГ плазмы: уровень 30-35 МЕ/л и более свидетельствуют о недостаточности функции яичников, что является показанием к ЗГЛ.

По показаниям проводят дополнительное обследование – денситометрию, ЭКГ, определение пролактина, тиростимулирующего гормона, тироксина плазмы и др.

Диспансеризация предусматривает наблюдение за пациенткой с осмотром через 1-3 месяца в начале и через каждые 6 месяцев в дальнейшем процессе лечения. При этом обследование назначают по конкретным показаниям, обязателен контроль за состоянием молочных желез.

Таким образом, современная медицина располагает достаточно широким выбором хороших препаратов для ЗГЛ, предыдущим 30-35-летним опытом, свидетель-

ствующим о заметном преобладании преимуществ над риском ЗГЛ, хорошими диагностическими возможностями, что позволяет отслеживать как положительные, так и отрицательные эффекты лечения.

Все это позволяет рекомендовать широкое внедрение метода ЗГЛ с целью улучшения качества жизни, сохранения работоспособности и здоровья женщины.

Ю. В. ЦВЕЛЕВ

Кафедра акушерства и гинекологии  
Российской Военно-медицинской академии,  
Санкт-Петербург**ЖИЗНЬ И НАУЧНАЯ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРОФЕССОРА  
ВАСИЛИЯ МАРКОВИЧА ФЛОРИНСКОГО  
(1834–1899)**

**“Анатомические и физиологические свойства человека в известной степени изменчивы, подвижны, следовательно под влиянием наследственности и физических условий окружающей среды они могут совершенствоваться или ухудшаться”.**

**В. М. Флоринский  
(1866 г.)**

30 августа 1853 г. в актовом зале Петербургской духовной академии был оглашен список поступивших в академию. Среди них не оказалось имен семинаристов Николая Добролюбова и Василия Флоринского, успешно сдавших вступительные экзамены. «Оказалось, что их места отданы вдовствующим священникам, имевшим преимущественное право на зачисление. Надежды рухнули. Добролюбов тут же поступил в Педагогический институт, а Флоринский подал прошение в Медико-хирургическую академию» [11], в которую был зачислен условно. Так, волею судьбы или случая, духовное сословие лишилось будущих служителей церкви, а российская культура и наука приобрели талантливого литератора-демократа и выдающегося акушера-гинеколога.

Флоринский Василий Маркович родился 16 февраля 1834 г. во Владимирской губернии в многодетной семье сельского дьякона. Он окончил начальное духовное училище, затем Пермскую духовную семинарию, а в 1858 г. – Медико-хирургическую академию (с отличием). В числе десяти лучших выпускников он был оставлен в академии в качестве институтского врача на трехгодичное усовершенствование в избранной специальности. Флоринский остановил свой выбор на акушерстве и женских болезнях. Это была не “злая шутка” судьбы, как высказался Е. В. Ястребов [11], и не случайность. Увлечение именно этой специальностью,

несомненно, произошло под влиянием профессора А. А. Китера, по поручению которого он посещал лекции, записывал, а затем занимался литературной обработкой материала. Это позволило А. А. Китеру издать в 1857–1858 гг. “Руководство к изучению акушерской науки” (в двух частях) и “Руководство к изучению женских болезней”, а студенту В. М. Флоринскому проникнуться интересом к науке о женщине, стать ординатором акушерской клиники.

В апреле 1861 г. он защитил диссертацию став доктором медицины, а через месяц состоялось решение конференции Академии о командировании В. М. Флоринского за границу на 2 года с научной целью. Профессор А. Я. Крассовский, руководивший кафедрой акушерства, женских и детских болезней, предложил внести в инструкцию направляемого в командировку В. М. Флоринского пункт: “Желательно было бы, чтобы г. Флоринский обратил особенное внимание на детские болезни и представил сравнительный взгляд на современное, как теоретическое, так и практическое, преподавание их за границей и в России”.

В центрах европейской науки – Берлине, Праге, Вене, Париже, Лондоне – ему удалось ознакомиться с постановкой клинического дела, преподавания, уровнем медицинской науки, высоко оценить достижения и достоинства, о чем В. М. Флоринский регулярно сообщал президенту МХА П. А. Дубовицкому.

Тем не менее в письме из Праги от 13 августа 1861 г. он высказал и такое впечатление: “Главное перестал благоговеть перед заграничными авторитетами. Слава богу, я вижу теперь, что наша Академия ничем не хуже здешних Университетов, что ее напрасно некоторые упрекали в незрелости, в недостатке средств к образованию. Не зная дела, мы, молодые врачи, бывало, верили на слово заморским рассказам и считали себя чуть не пигмеями; но теперь я уверен, что наступит время и наша Академия опередит многие из здешних Университетов. Скоро не мы, а к нам будут ездить, если не учиться (по незнанию русского языка), то, по крайней мере, познакомиться с русскими учреждениями”.

После возвращения из-за границы В.М.Флоринский по представлению проф. А.Я.Крассовского был утвержден адъюнкт-профессором на его кафедре. Овладев в период заграничной командировки “методом микроскопического исследования, который только что стал приобретать себе широкое распространение, Флоринский занял место адъюнкта при Крассовском и в этой должности, помимо чтения теоретических курсов акушерства, гинекологии и педиатрии, впервые организовал в клинике лабораторные исследования; при этом, помимо собственных работ по гистологии и патологической анатомии женской половой сферы, он руководил и лабораторными трудами других врачей клиники...” [3]. Профессор В.С.Груздев считает: “В этой организации лабораторных исследований в области акушерства и гинекологии, которые были впоследствии с таким успехом продолжены Славянским, но инициатором которых был Флоринский, заключается главная заслуга последнего пред отечественной наукой”.

Хорошо подготовленный и

теоретически и практически, В.М.Флоринский читал лекционный курс по акушерству, женским и детским болезням на высоком уровне с демонстрацией больных детей с амбулаторного приема или из стационара, а при изложении оперативного акушерства проводил операции на женском трупе с мертвым ребенком.

“При преподавании, - пишет В.М.Флоринский во введении к “Курсу акушерства”, - я всегда имел в виду не только познакомить слушателей с современным состоянием... наук, но и возбудить в них любовь не только к практической, а и к чисто научной стороне предмета”. Далее он продолжает: “Надо знать свой предмет во всей его научной глубине, знать его не как искусство врачевания, а как исторически выработанную систематическую науку. Между этими двумя понятиями есть большая разница”. Именно В.М.Флоринскому принадлежит первый очерк истории развития акушерства в России (1869).

Научная деятельность В.М.Флоринского определялась состоянием акушерства и гинекологии в современную ему эпоху. Это был переход от теоретических описаний к анализу и обобщению клинических наблюдений, сопровождавшихся робким внедрением достижений естественных наук в практику. Его докторская диссертация “О разрывах промежности во время родов” (1861) была первым вышедшим из акушерской клиники научным исследованием, основанным не только на наблюдении, но и на опыте. В.М.Флоринский явился одним из первых представителей научного направления, связанного со стремлением к разработке анатомо-физиологических основ акушерства и гинекологии [4].

Как ученый, В.М. Флоринский отличался исключительной плодотворностью и строгой на-

учностью. Им опубликовано свыше 300 различных работ (книги, научные и публицистические статьи, рецензии). Более 50 из них посвящено клиническим вопросам: “О терапевтическом употреблении маточных душей” (1861), “Сердцебиение младенца до и после рождения на свет” (1861), “Об изменении матки в послеродовом периоде” (1862), “Овариотомия” (1863), “Очерк современного учения об анатомии и физиологии детского места” (1865), “Об оживлении мнимо-умерших новорожденных детей” (1865).

Знарок мировой акушерско-гинекологической литературы, В.М.Флоринский впервые в русской печати стал публиковать обзоры трудов по специальности, издававшихся за границей, подмечая их новизну и практическую значимость.

Особого внимания и анализа заслуживает его труд “Усовершенствование и вырождение человеческого рода” (1866 г.), в котором изложены его взгляды на роль наследственности и “рационального бракосочетания” для здоровья человека, ибо “громadная масса гибельных последствий... рухнет на рождающееся поколение вследствие негигиенического бракосочетания...”. С именем В.М.Флоринского и этой его работой М.В.Волоцкой (1926) и другие наши ученые связывают истоки отечественной медицинской генетики [1,5,6].

Воззрения В.М.Флоринского по вопросам наследственности В.П.Пузырев суммировал по трем направлениям:

1. “Условия, содействующие изменению человеческой породы”.

1. Вкус и запрос потребность на известное качество:

- физическая красота;
- нравственность;
- умственная сила.

2. Внешние жизненные условия:

- климат;
- удобства жизни;
- пища.

### 3. Рациональное бракосочетание:

- формирование рационального вкуса;
- подбор супругов;
- возраст;
- нравственные качества;
- физические качества;
- помесь крови (догоняющее и прогрессивное развитие).

### II. "Условия, содействующие вырождению человеческой породы"

1. Помесь крови (роковое, регрессирующее развитие).
2. Влияние кровных браков.
3. Неравенство браков.
4. Влияние пьянства, разврата, бедности, рабства и пр.

### III. "Физиологические законы наследственности"

1. "Как яичко, так и семяной живчик носят в себе... скрытые задатки всех индивидуальных особенностей того лица, которому они принадлежат".
2. "Сходство детей с родителями может приближаться или отдаляться... вследствие влияния среды, условий питания и развития, упражнения...".
3. "Влияние матери на форму и признаки плода совершенно равносильно влиянию отца".
4. Закон консолидированности (прочности, устойчивости) расы или породы. "Степень упрощенности находится в обратном отношении с помесью: чем дольше в поколении не было помеси с другими племенами или расами, тем порода прочнее и тем вернее она передает свои качества потомству в смешанных браках".
5. Закон усиления и разделения признаков в потомстве. Они "могут быть выражены математически: два однообразных элемента дают в смешении или однородное произведение, или сумму взятых качеств; два разнообразных элемента производят разделение или математическую разность качеств того

и другого, т.е. смешанный тип".

6. "Потомству передаются не только природные, но и искусственно развитые свойства".

"Принимая наследственность умственных качеств, - писал В.М.Флоринский, - мы вовсе не хотели сказать того, что умные дети могут родиться исключительно от развитых родителей. Мы видим очень часто, что лучшие деятели нашего общества происходят из неразвитой или малоразвитой среды, например из крестьян или мещан, но это несколько не противоречит высказанным нами положениям о наследственности умственных качеств вообще; потому что в этой среде точно так же, если еще не в большем количестве, встречаются от природы даровитые личности со здоровым и прочным, хотя и малоразвитым умом. Врожденный, так сказать, натуральный, ум нужно отличать от ума, выработанного воспитанием... При разборе умственных качеств человека мы иногда принимаем, по ошибке, за природный ум начитанность, ум, заимствованный или приобретенный умственной дрессировкой. Таких личностей в развитом классе общества встречается очень много, и нет ничего удивительного, если дети их... выходят личностями ограниченными. Личности неразвитые, но богатой природы, в этом отношении могут быть гораздо производительнее; от мужика может родиться гений и от образованного дворянина - дурак; таких фактов можно указать много и в истории, и в обыденной жизни. При виде таких фактов остается только жалеть, что не все слои общества имеют одинаковую возможность для развития своего природного ума, что много прекрасных, талантливых натур скрывается в массе народа как бесплодный, непроизводительный капитал, которому нет ни

выхода, ни применения" [8].

Через 60 лет, в 1926 г., эта работа вновь увидела свет. Редактор переиздания книги М.В.Волоцкой писал во введении: "проф. В.М.Флоринским была сделана смелая, но в свое время недооцененная попытка наметить систему мероприятий для улучшения человеческой природы. Попытка эта, несомненно, содержит много оригинального и для своего времени революционного, начиная с самой темы данной работы, в русской литературе затронутой впервые, а по своеобразному подходу, быть может, единственной в мировой литературе" [8].

Знаменательно, что многие положения и выводы этого труда и сегодня воспринимаются как справедливые и актуальные. "... Так называемая цивилизация верхних слоев не всегда была и есть истинная цивилизация, а сплошь и рядом мишурный блеск. Процесс умственного развития и роста состоит не в том, что человек воспринял в себя какие-то сведения, усвоил приемы приличия и иностранную речь... Чем меньше будет предрассудков против плебейского происхождения, тем больше шансов на моральное и физическое улучшение рода. В этом смысле народные массы, как кислород воздуха для горения, будут служить неисчерпаемым источником для поддержания гражданской и государственной жизни. Следовательно, чем равномернее будет распределение народного богатства и сословных прав и преимуществ, чем меньше в обществе будет эксплуатирующих паразитов, тем с большей гармонией, с большим успехом будут развиваться народные силы".

Взгляды В.М.Флоринского о женской эмансипации и женском образовании также были созвучны с позицией передовых людей 60-х годов XIX века. "Говоря о меньшей подготовке жен-

щин к умственному труду, мы вовсе не хотим этим выразить намека о неспособности их к этому труду. Напротив, мы, может быть более, чем кто-либо, желали бы видеть его, желали бы полного простора женскому развитию и уверены, что при изменившихся обстоятельствах женский ум сделается со временем настолько же восприимчивым и производительным, как мозг мужчины... Если бы теперь для женщины открылось большее, или даже какое бы то ни было применение умственных сил в гражданской жизни, положим, например, если бы она могла быть медиком, учителем и пр., то само собою разумеется, что рядом с запросом развились бы и эти силы" [8].

Позже в статье "Женщина и наука" В.М.Флоринский [7] изложил свое представление о роли женщины в обществе: "Женское движение к новой жизни не может не заслуживать сочувствия... В основе его лежит благородное стремление к добру, к пользе, к самоусовершенствованию. Эти стремления служат залогом дальнейшего нравственного и умственного роста женщины. Уравняв себя с мужчинами в правах интеллектуальной жизни, она свергнет с себя последние остатки прежнего унижения. На месте кокетства, светской суеты и пустых мелочных стремлений, сохраняющих следы замаскированного гарема, она найдет другую жизнь - разумную, широкую, полезную не только для мужа и семьи, но и для всего человечества".

В 1865 г. по инициативе проф. А.Я.Крассовского на базе его клиники (в помещении женского отделения бывшего Морского госпиталя) были выделены 3 палаты на 10 коек для детской клиники. Эту первую в России клинику детских болезней возглавил В.М.Флоринский, сосредоточив в своих руках пре-

подавание теоретического курса педиатрии с практическим изучением детских болезней. По мнению В.М.Флоринского, при отсутствии клиники польза от теоретического преподавания детских болезней была "относительно невелика, так как студентам важно знать не столько книжное описание болезней, сколько приучиться к их распознаванию, к практической оценке патологических фактов, к приемам лечения. От этого нередко выходит, что молодой врач, хотя бы и хорошо изучивший теорию детских болезней, не умеет приступить к больному ребенку". Такое положение, по его мнению, являлось существенным пробелом в медицинском образовании, ибо "в жизни детские болезни, по своей громадной численности и смертности, требуют не меньшей помощи, чем хирургические и внутренние болезни" [9]. Хотя В.М.Флоринский, по его собственным словам, занимался педиатрией "без желания", так сказать поневоле, "он много сделал для создания отдельной кафедры педиатрии с клиникой и наиболее современной для его времени организации преподавания детских болезней" [2].

В Медико-хирургической академии от трудился до 1875 г., затем перешел в Министерство народного просвещения и был одним из авторов нового университетского устава. В 1878-1885 гг. В.М.Флоринский руководил кафедрой акушерства и женских болезней Казанского университета. В этот же период (с 1880 г.) он - один из основателей и непосредственных организаторов первого в Сибири высшего учебного заведения - Томского университета, который с полным правом можно считать его детищем [11].

Его многогранная и плодотворная деятельность во многом связана с проявившимися еще в семинарии и развившимися в дальнейшем чертами - ог-

ромная жажда знаний, настойчивость, трудолюбие, энергия, острый ум. Он в совершенстве знал французский, немецкий, английский и др. языки, обладал литературным даром. В.М.Флоринский писал легко, четко и ярко, выделяя главное. Его трудам присущ простой и понятный язык, логичное развитие мысли. Чрезвычайно интересно эпистолярное наследие В.М.Флоринского, переписка с крупными деятелями науки, культуры, просвещения, среди которых Д.Н.Менделеев, И.Д.Делянов, Н.В.Склифосовский, И.П.Павлов, В.М.Бехтерев и др. [12].

Научные исследования В.М.Флоринского поражают не только своим объемом, но и разнообразием. Помимо работ по акушерству и гинекологии следует выделить труды о русских травниках и лечебниках, о народной медицине. Большой популярностью пользовалось его пособие "Домашняя медицина. Лечебник для народного употребления". С 1880 по 1908 год оно выдержало 9 изданий!

Заметный след он оставил не только в медицине, но и в археологии, любительский интерес к которой перерос в фундаментальное исследование "Первобытные славяне по памятникам их доисторической жизни. Опыт славянской археологии" (1894) объемом почти 1000 страниц. Кроме этого труда им опубликовано более 20 научных работ по археологии и этнографии.

С 1885 г. до конца жизни В.М.Флоринский занимал высокую и ответственную государственную должность попечителя Западно-Сибирского учебного округа с центром в Томске. В связи с резким ухудшением здоровья он в 1898 г. подал прошение об отставке и уехал с женой в Петербург с целью оформить необходимые документы. Воскресным утром 3 января 1899 года Василий Маркович

скончался в Большой Северной гостинице Петербурга (напротив Николаевского, ныне Московского, вокзала) от паралича сердца. По решению его жены похороны состоялись в Казани на кладбище Старопреображенского монастыря в Казанском кремле [11].

Спустя столетие со дня кончины Василия Марковича Флоринского приходится удивляться подвижническому труду, громадной энергии, эрудиции и энциклопедичности знаний этого человека, и мы должны признать, что только сегодня многие проблемы, беспокоившие его еще в прошлом столетии, стали предметом глубоких научных исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Генетика человека. М.: Медицина, 1978.
2. Вайль В.С. Очерки по истории русской педиатрии // Тр. Сталинабадского медицинского института., Т. XLII., Сталинабад, - 1959.
3. Груздев В.С. Краткий очерк истории акушерства и гинекологии в России. – СПб., 1906.
4. Груздев В.С. Исторический очерк кафедры акушерства и женских болезней Императорской Военно-медицинской академии и соединенной с нею академической акушерско-гинекологической клиники. – СПб., 1898.
5. Канаев И.И. На пути к медицинской генетике // Природа. 1973. №1 – С.62-68.
6. Пузырев В.П. Евгенетические взгляды В.М.Флоринского на “Усовершенствование и вырождение человеческого рода” // Усовершенствование и вырождение человеческого рода. – Томск, 1995. – С. 120-126.
7. “Статьи и речи Василия Марковича Флоринского.” – Казань. – 1903. – с.43-48.
8. Флоринский В.М. Усовершенствование и вырождение человеческого рода. СПб., 1866. (1-е издание); Вологда, 1926 (2-е издание); Томск, 1995 (3-е издание).
9. Флоринский В.М. Курс акушерства и женских болезней, т. 1, СПб., 1869.
10. Флоринский В.М. Сведения о состоянии и потребностях русских медицинских факультетов. – СПб., 1876.
11. Ястребов Е.В. Василий Маркович Флоринский. – Томск, 1994.
12. Ястребов Е.В. Сто неизвестных писем русских ученых и Государственных деятелей к Василию Марковичу Флоринскому. – Томск, 1996.

Т. И. КАВЛИС, В. Ф. КИРИЧЕНКО,  
Б. М. ТАЙЦ

Санкт-Петербургская педиатрическая  
медицинская академия.  
Комитет по здравоохранению  
администрации Санкт-Петербурга

## НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ\*

**В статье сообщается о новом -  
синдромном - подходе к тактике  
ведения пациентов с  
заболеваниями,  
передаваемыми половым путем.**

*Заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП) широко распространены во всем мире и являются серьезной проблемой для многих стран, в том числе как для России в целом, так и для Санкт-Петербурга.*

*В среднем в год по Санкт-Петербургу регистрируется более 75 тысяч случаев инфекций, относящихся к группе ЗППП: трихомониаз, хламидиоз, уреаплазмоз, урогенитальный кандидоз, остроконечные кондиломы, генитальный герпес. Эти заболевания имеют большое социально-экономическое значение, так как являются причиной бесплодия, преждевременных родов, рождения детей с признаками инфекции и развитием в дальнейшем энцефалопатии, гнойно-септических инфекций после родов и аборта, рака шейки матки у инфицированных женщин (табл. 1).*

*С 1990 года началась активная диагностика, а с 1993 года регистрация инфекций 2-го поколения, передаваемых половым путем: хламидиоза, уреаплазмоза и других, хотя регистрация их неполная, что связано с недостаточным уровнем количественной и качественной диагностики.*

*Такие заболевания, как герпес, хламидиоз, гонорея, сифилис, трихомониаз, могут увеличить риск передачи ВИЧ в 2-9 раз (ВОЗ).*

*Общепринятым в лечении*

*ЗППП до недавнего времени было выявление этиологического фактора путем использования лабораторных тестов для идентификации возбудителя. Этиологическая диагностика - идеальный метод, хотя сопряжен с рядом проблем, главные из которых - дороговизна и длительность, что порой при ожидании результатов ведет к отсрочке лечения ЗППП.*

*Существует и клинический метод диагностики, основанный на опыте врача идентифицировать симптомы, типичные для определенных ЗППП, но также не лишенный недостатков, так как затрудняет диагностику смешанных инфекций.*

*ВОЗ предлагает новый - синдромный - подход к тактике ведения пациентов. Хотя существует более 20 различных ЗППП, они имеют сходные симптомы. Например, выделения из влагалища, генитальные язвы - наиболее частые проявления ЗППП.*

*В табл. 2 приведены жалобы пациенток, основные синдромы ЗППП, их этиология. Каждый синдром может иметь несколько причин. Для того, чтобы ответить на вопрос, какой микроорганизм вызывает определенный синдром, необходима хорошо оснащенная лаборатория, которая есть не во всех медицинских учреждениях. В связи с этим ВОЗ рекомендует использовать синдромный подход при ведении пациентов с ЗППП. При наличии*



Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней

\* Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов.



Заболевание	Число больных	Показатель на 100 тыс. насел.	% от всего числа ЗППП
Трихомониаз	21081	439,0	22,1
Гарднереллез	15159	316,0	15,9
Хламидиоз	13375	278,0	14,0
Уремикоплазмоз	12066	251,0	12,7
Урогенитальный кандидоз	10843	256,0	11,4
Гонорея	8487	177,0	8,9
Остроконечные кондиломы	1791	37,3	37,3
Урогенитальный герпес	1054	21,9	1,1
Сифилис	11401	237,0	12,0
Всего	95257	2179,3	100,0

Синдром	Жалобы	Симптомы	Наиболее распространенные этиологические причины
Выделения из влагалища	Выделения из влагалища Зуд во влагалище Дузурия Боль при половом акте	Выделения из влагалища	Вагинит: - трихомониаз, - кандидоз Цервицит: - гонорея, - хламидиоз
Боль в низу живота	Боль в низу живота и боль во время полового акта	Выделения из влагалища Болезненность в нижней части живота при пальпации Температура > 38°C	- гонорея - хламидиоз Смешанная анаэробная инфекция
Генитальная язва	Эрозия или язва гениталий	Генитальная язва Увеличенные паховые лимфатические узлы	Сифилис Генитальный герпес

определенного синдрома, приходится лечить больного от всех наиболее часто встречающихся ЗППП, вызывающих этот синдром. Для идентификации синдромов необходимо построить блок-схему на каждый из них (см. в конце).

Блок-схема состоит из трех блоков:

- клинические проявления (симптомы);
- решения, которые должны быть приняты;
- действия, которые должны быть осуществлены.

#### Лечение вагинита

(наблюдается при трихомониазе, кандидозе, бактериальном вагинозе) для лечения трихомониаза, бактериального вагиноза назначается:

- тинидазол (фазижин) 2,0 перорально однократно [1], или

- метронидазол (трихопол, флагил) 500 мг, 2 раза в день перорально в течение 7 дней, или  
- тиберал 0,5 г, 2 раза в день перорально после еды в течение 3-5 дней, или  
- атрикан 0,25 г, 2 раза в день перорально после еды в течение 4 дней.

Для лечения вагинального кандидоза назначается:

- бетадин (свечи) 1 раз на ночь в течение 14 дней или  
- пимафуцин (свечи) 1 раз (0,1 г) на ночь в течение 6-10 дней, или  
- клотримазол (свечи, таблетки) 1 раз на ночь в течение 6 дней.

### Лечение цервита

(наблюдается при гонорее, хламидозе).

Для лечения гонококкового цервита назначается:

- ципрофлоксацин 500-750 мг, перорально однократно, при хронической форме - 500 мг 2 раза в день в курсовой дозе 3,75-5,0 г, или  
- цетриаксон 250 мг, однократно в/м при хронической форме - 250 мг, 1 раз в день в курсовой дозе 7,5 г, или  
- пefлоксацин (абактал) 0,6 г, однократно перорально, при хронической форме 600 мг 1 раз в день в курсовой дозе 2,4 г, или  
- спектиномицин (тробицин) 2 г, в/м однократно, 4,0 г, в/м однократно (по 2,0 г в разные ягодицы), или  
- канамицин 2,0 г в/м однократно, при хронической форме - 1 млн ЕД через 12 часов в курсовой дозе 6 млн ЕД.

Противопоказано одновременное назначение с другими препаратами, обладающими ото- и нефротоксическим действием, или

- триметоприм 80 мг/сульфаметоксазол 400 мг (бисептол) 10 таблеток перорально 1 раз в день в течение 3 дней.

Для лечения хламидийного цервицита назначается:

- доксициклин 0,1 г, 2 раза в день перорально после еды 7 дней, при хронической форме - 14-21

день, или

- азитромицин (сумамед) 1,0 г, перорально однократно за час до еды или через 2 часа после еды, при хронической форме - в последующие дни по 250 мг 1 раз в день в курсовой дозе 3,0 г, или

- норфлоксацин 400 мг 2 раза в день перорально в течение 7 дней, при хронической форме - в течение 14 дней. Нецелесообразно сочетать с другими фторхинолонами;

- рулид 0,15 г 2 раза в день перорально в течение 7-10 дней.

При хронической форме гонореи и хламидиоза рекомендуется применение иммунотерапии, физиотерапии и местного лечения.

Аргументы в пользу использования блок-схем:

- безотлагательность лечения в лечебных учреждениях первичного уровня (женская консультация), возможность начинать лечение при первом же обращении к врачу;

- более широкая доступность лечения за счет возможности предоставления его в большем количестве учреждений;

- возможность проведения профилактических мероприятий, таких, как просвещение и распространение презервативов.

Таким образом, этиологический и клинический методы направлены на лечение только одного заболевания, синдромный же подход предлагает немедленное лечение всех наиболее распространенных инфекций. При наличии необходимых лекарств синдромный подход быстро приведет к излечению.

Следует помнить: быстрое и эффективное лечение ЗППП - наилучший путь прерывания цикла передачи инфекции. Для контроля ЗППП синдромный подход является наилучшим.

Итак, цель синдромного подхода:

- использовать блок-схему для постановки точного диагноза ЗППП;

- правильно назначить лече-

ние при каждом конкретном диагнозе;

- дать совет и просветить пациенток по некоторым важным вопросам.

Лечение всех пациентов с ЗППП нужно начинать с момента их первого визита в медицинское учреждение.

В течение 1998 г. консультантом ВОЗ по ЗППП Кавлис Т.И. совместно с Комитетом по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга проведена большая работа по внедрению синдромного подхода и ведению пациентов с ЗППП. В июне 1998 г. вопрос был обсужден на расширенном совещании комитета с участием венерологов, акушеров-гинекологов, урологов. Комитетом по здравоохранению СПб издано распоряжение № 212 от 21.10.98 "О неотложных мерах по предупреждению распространения заболеваний, передаваемых половым путем, и внедрению синдромного подхода к лечению ЗППП в Санкт-Петербурге".

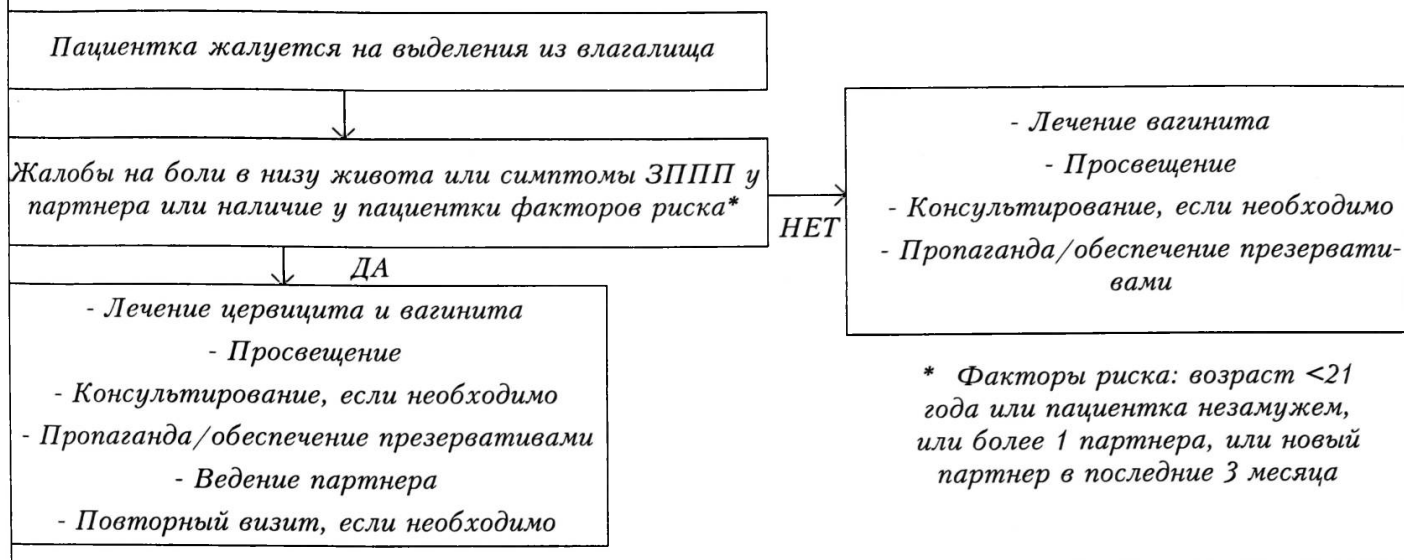
С 15.11.98 г. началось внедрение синдромного подхода к диагностике и лечению ЗППП (за исключением сифилиса) в учреждениях акушерско-гинекологического, урологического и дерматовенерологического профиля в Калининском и Кировском районах, а также в Гор.КВД (в том числе и сифилиса). С начала 1999 года синдромный подход при ведении ЗППП будет внедрен в Ленинградской области. Применение синдромного подхода к диагностике и лечению больных сифилисом разрешено только в Гор.КВД.

Исключается использование синдромного подхода в следующих группах потенциальных больных: беременные, несовершеннолетние, с реинфекцией, лица декретированных профессий, с подозрением на сифилис.

За пациентом остается право выбора лечения ЗППП после обследования с целью выявления этиологического фактора.

При положительном опыте работы в двух районах города,

## БЛОК-СХЕМА ЗППП, ПРИМЕНЯЕМАЯ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ



синдромный подход планируется внедрить на всей территории Санкт-Петербурга. Широкое использование синдромного подхода, по прогнозам ВОЗ, будет способствовать снижению распространенности ЗППП и их осложнений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Учебно-методическое пособие по тактике ведения больного с ЗППП. ВОЗ, 1998.

2. Статистические данные комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга по распространенности ЗППП. 1997.

Е. Ф. КИРА, А. В. ГУРЬЕВ,  
С. А. ПОВЗУН

Кафедра акушерства и гинекологии,  
кафедра патологической анатомии,  
Российской Военно-медицинской академии,  
Санкт-Петербург

## ШИСТОЗОМАТОЗНЫЙ САЛЬПИНГИТ КАК ПРИЧИНА ПЕРВИЧНОГО ТРУБНОГО БЕСПЛОДИЯ: ОДНО НАБЛЮДЕНИЕ

**Представлено наблюдение шистозоматозного сальпингита, явившегося причиной первичного трубного бесплодия. Подобные заболевания редки для европейских стран, но достаточно распространены среди женского населения южных стран.**

Воспалительный процесс в области придатков матки является наиболее частой причиной трубного бесплодия у женщин. Среди этиологических факторов облитерации маточных труб и нарушения их транспортной функции нередко встречаются хламидийные, анаэробные, трихомонадные, гонококковые сальпингооофориты. Однако наблюдаются случаи хронического сальпингита, обусловленного патогенным действием редких для европейского населения простейших, например шистозом. Эти возбудители относятся к типу плоских червей *Plathelminthes*, классу *Trematoda*, семейству *Schistosomatidae*, которые вызывают шистозоматозы - группу тропических гельминтозов (трематодозов), характеризующихся поражением преимущественно мочеполовых органов, желудочно-кишечного тракта и склонностью к хроническому течению [2].

Мы представляем одно клиническое наблюдение первичного трубного бесплодия, обусловленного шистозоматозным хроническим сальпингитом.

Больная К. (урожденная Йеменской Арабской Республики) поступила в клинику акушерства и гинекологии ВМедА 1 апреля 1991 г. с жалобами на отсутствие беременности в течение 10 лет замужества.

Из анамнеза известно, что пациентка в 1980 г. перенесла двусторонний острый ад-

нексит. В последующие годы неоднократно обследовалась и лечилась по поводу первичного бесплодия. Выполнялись гидротубации с лидазой, УВЧ, фонофорез с тиосульфатом натрия, проводили курсы ФИБС, стекловидного тела, противовоспалительной терапии и др. Консервативное лечение не привело к желаемому результату.

В апреле 1990 г. произведена гистеросальпингография, обе маточные трубы непроходимы в ампулярных отделах. По данным измерения базальной температуры тела, цикл двухфазный, овуляторный.

Спермограмма мужа в пределах нормы.

Соматический статус без особенностей, со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено.

Гинекологическое исследование: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу, выделения незначительные слизистые. Влагалище узкое, слизистая оболочка розового цвета. Влагалищная часть шейки матки конической формы, плотноэластической консистенции, покрыта неизменным эпителием, наружный зев точечный, плотно закрыт. Матка в *anteflexio-anteversio*, не увеличена, подвижная, безболезненная, плотноватой консистенции незначительно отклонена вправо. В области придатков матки с обеих сторон определяется незначительная болезненность, умерен-

Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней



ные инфильтративные изменения. Своды влагалища глубокие, свободные.

Предположительный диагноз: хронический двусторонний сальпингоофорит в стадии ремиссии. Первичное трубное бесплодие.

С целью восстановления анатомической проходимости и функциональной способности маточных труб 4 апреля 1991 г. производится операция: двусторонний сальпингоовариоли-

зис, правосторонняя сальпинго-неостомия, резекция 1/3 обеих яичников. В правую маточную трубу был поставлен микроирригатор, наружный конец которого был выведен на переднюю брюшную стенку для проведения ретроградных гидротубаций.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Швы на передней брюшной стенке были сняты на 7-е сутки, заживление первичным натя-

жением. Проводилось симптоматическое лечение, физиотерапевтические процедуры (общее УФО, ультразвук с террилитинном), профилактика спаечного процесса путем ретроградных гидротубаций через микроирригатор. Лабораторные показатели крови и мочи в пределах нормы.

При гистологическом исследовании удаленного фрагмента стенки маточной трубы были выявлены склеротические изменения в строме ворсин слизистой и в мышечной оболочке (см. рис.1). Кроме того, в мышечной оболочке найдены множественные петрификаты, а также яйца гельминтов (см. рис.2). Яйца имели характерную овоидную форму, размеры до 0,17x0,08 мм, были окружены зоной гиалинизированной ткани с немногочисленными макрофагами по периферии. Часть яиц была обызвествлена. На этом основании диагностирован моче-половой шистосоматоз.

Заражение мочеполовым шистосоматозом, вызываемым гельминтом *Schistosoma haematobium*, происходит, как правило, во время купания в водоемах со стоячей водой или медленным течением. Личинки гельминта внедряются через кожные покровы, а далее в форме шистосомул паразит проникает в кровеносное русло. Наилучшие условия для существования гельминтов имеются в ветвях воротной вены.

В них паразит достигает такой фазы развития, когда возникает различие пола. Половозрелые и оплодотворенные самки покидают самцов и из печеночных сосудов направляются в вены таза и околопузырного сплетения.

В венах подслизистого слоя мочевого пузыря, в тканях гениталий шистосомы откладывают яйца в виде овоидных образований с включениями в форме глыбок и вакуолей. Полагают, что яйца из сосудов могут пере-

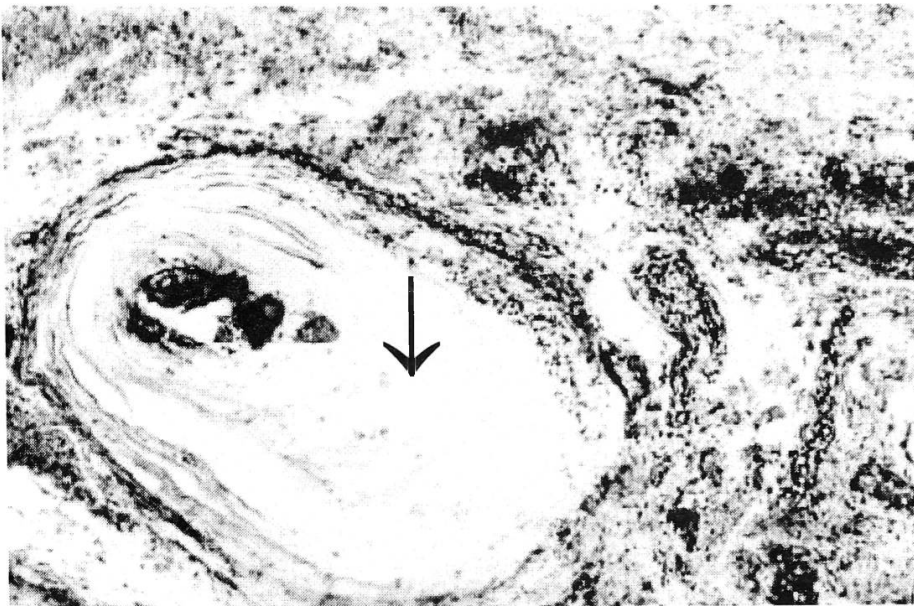


Рис.1. Склеротические изменения в стенке маточной трубы (см. стрелку).- Окраска гематоксилином и эозином, ув.х100.

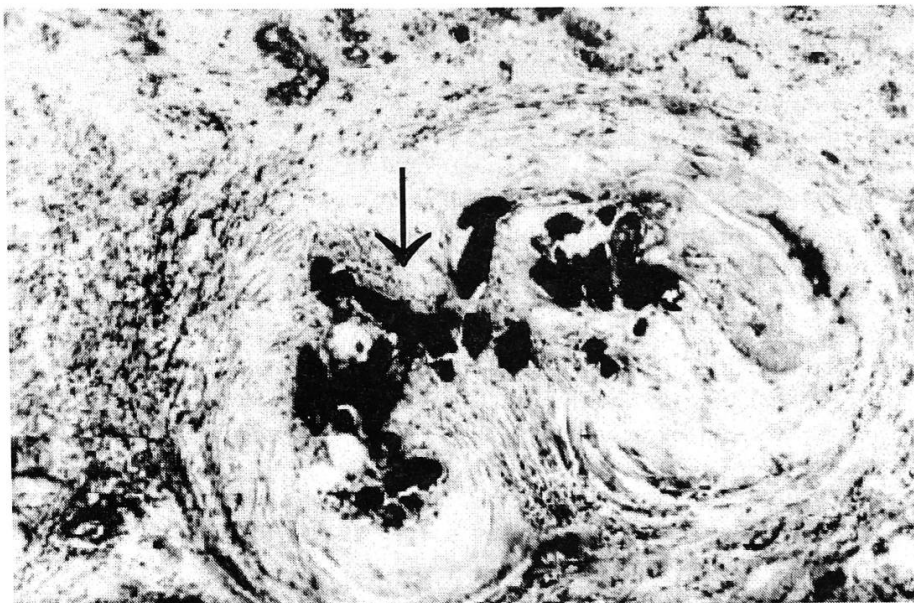


Рис.2. Обызвествленные яйца шистосом в стенке маточной трубы образуют конгломерат, окруженный гиалинизированной фиброзной тканью – так называемые «песчаные пятна» (см. стрелку). Окраска гематоксилином и эозином, ув.х100.

мещаться в ткани либо за счет имеющегося на одном из полюсов шипика (в тканевых срезах он не прослеживается), либо за счет выделения протеолитических ферментов созревающим в яйце зародышем. Яйца окружены лейкоцитарным валом со значительным количеством эозинофилов. В дальнейшем в этих участках отмечается рубцевание [1].

Именно это рубцевание лежит в основе характерного для моче-полового шистозоматоза, деформирующего стенку органа диффузного и очагового фиброза. Обызвествленные яйца шистосом образуют крупные конгломераты, окруженные гиалинизированной соединительной тканью (так называемые «песчаные пятна»), которые были обнаружены в данном наблюдении в стенке маточной трубы. По данным Н.М. Gilles (1987) [3], хронический сальпингит с сужением просвета маточных труб, неспецифическое воспаление и гранулематоз яичника с исходом в склероз являются типичными для моче-полового шистозоматоза. В резецированных участках яичников в нашем наблюдении патологии не выявлено.

После установления диагноза по данным гистологического исследования больной назначена противогельминтная терапия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов В.Д. Шистозоматоз//Многотомное руководство по патологической анатомии. - М.: Медицина, 1964. - Т.9. - С.747-753.
2. БМЭ в 30-ти т. / АМН СССР/ Гл. ред. Б.В.Петровский. - 3-е изд. - М.: Советская энциклопедия, 1986. - Т.27. - С.441.
3. Gilles H.M. Genital manifestations of parasitosis

diseases //Bailliere's clinical tropical medicine and communicable diseases.- London etc.: Bailliere Tindall, 1987. - Vol.2, N1. - P.185-193.

**В. П. СМЕТНИК**

Научный центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии РАМН,  
Москва

## ПЕРИМЕНОПАУЗА - ОТ КОНТРАЦЕПЦИИ ДО ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

**Перименопауза** - это период возрастного снижения функции яичников, в основном после 45 лет, включая пременопаузу и один год после менопаузы или 2 года после последней самостоятельной менструации.

**Менопауза** - это последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией репродуктивной системы. Дата менопаузы устанавливается ретроспективно, а именно - после 12 месяцев отсутствия менструации. Менопауза наступает в среднем около 50 лет.

**Эндокринология перименопаузы.** Перименопауза характеризуется: 1) прогрессирующим истощением функции яичников, 2) изменением чувствительности оставшихся фолликулов, 3) изменением секреции яичниковых гормонов.

К моменту рождения в яичниках девочки находится около двух миллионов ооцитов, к пубертатному периоду - около 300 000 - 400 000, а к 50 годам у большинства женщин их лишь несколько сотен. С возрастом, наряду с истощением фолликулов, также снижается число рецепторов к гонадотропинам. Это способствует снижению чувствительности яичников к собственным гонадотропным стимулам и уменьшению частоты овуляторных циклов.

С уменьшением числа фолликулов отмечается селективное снижение секреции иммунореактивного ингибина яичниками, что чаще предшествует снижению секреции эстрадиола. Поэтому

ранним маркером предшествующей менопаузы является повышение уровня ФСГ, т.к. между ингибином и ФСГ существует обратная связь. Поскольку секреция ЛГ не взаимосвязана с ингибином, то повышение ЛГ наступает позже и степень повышения его меньше, чем ФСГ.

По мере прекращения овуляции исчезает цикличность в секреции эстрадиола и прогестерона яичниками. Итак, для перименопаузы характерны следующие изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе:

1. Прогрессирующее истощение фолликулярного аппарата яичников;
2. Эпизодическое повышение уровней ФСГ задолго до менопаузы и постепенное более стабильное повышение его по мере приближения к менопаузе;
3. Прогрессирующее снижение уровней эстрадиола крови;
4. Урежение частоты овуляторных циклов;
5. Снижение фертильности.

Клиническим отражением изменённой функции яичников в перименопаузе являются менструальные циклы, которые могут характеризоваться следующим образом:

- регулярные циклы вплоть до наступления менопаузы;
- чередование регулярных циклов с пролонгированными;
- задержки менструаций от недели до нескольких месяцев;
- чередование задержек менструаций различной продолжительности с метрорагиями.

Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней



Следует отметить, что однократное определение уровня гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и стероидных гормонов в сыворотке крови (Е<sub>2</sub>, прогестерон) является информативным только для данного цикла или данного периода времени при задержке менструации. Дело в том, что у одной и той же женщины в течение одного года перименопаузы могут отмечаться различные эндокринные характеристики циклов: от овуляторных или недостаточности лютеиновой фазы до ановуляторных; от нормальных уровней эстрадиола до сниженных или эпизодически повышенных; от нормальных уровней ФСГ до повышенных (>30 МЕ/л).

Соответственно и в эндометрии может быть как полноценная фаза секреции, так и атрофия эндометрия, в зависимости от гормональной функции яичников в ближайший к исследованию эндометрия период времени. В практической деятельности нередко приходится решать следующие основные сложные проблемы периода перименопаузы:

1. Контрацепция;
2. Восстановление фертильности;
3. Лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин с метаболическими расстройствами;
4. Лечение климактерических расстройств.

Сложность решения вышеизложенных проблем определяется главным образом возрастом женщины, в котором частота экстрагенитальных заболеваний растёт и, соответственно, растут противопоказания для беременности и различных медикаментозных препаратов.

**1. Контрацепция** - в перименопаузе представляет важную медицинскую и социальную проблему, которая нередко недооценивается. Особенно остро стоит эта проблема для женщины старше 45 - 47 лет, с регулярными менструальными циклами или с чередованием регулярных циклов

с пролонгированными. Нередко довольно сложно оценить, сохранилась ли способность к зачатию. Число беременностей на 100 женщин в год в перименопаузе составляет 10 - 20 - в возрасте старше 45 лет, и 0 - 5 - в возрасте старше 50 лет.

Хотя частота овуляций и половых контактов к 45 годам и старше урежается, однако у части женщин может повышаться сексуальность и/или появляться новые партнёры. Следовательно, риск наступления нежелательной беременности в перименопаузе существует. Последствия наступления нежелательной беременности могут быть довольно тяжёлые: стыд, депрессия, страх сохранения и/или прерывания беременности. Иногда у одиноких женщин могут даже появляться суицидальные мысли.

Частота самопроизвольных выкидышей в перименопаузе на очень малых сроках составляет 25 - 50%, что нередко расценивается как климактерическая дисфункция яичников.

Основные методы контрацепции в перименопаузе:

- 1) трубная стерилизация;
- 2) низкодозированные оральные контрацептивы для некурящих (марвелон, марселон, фемоден);
- 3) прогестагены (мини-пили в таблетках, пролонгированные инъекционные - депо-провера или с ВМС - мирена);
- 4) барьерные методы.

Суммируя личный клинический опыт и данные литературы, можно заключить:

- Применение контрацепции в перименопаузе показано при регулярных менструальных циклах или при чередовании их с нерегулярными.

- Контрацепцию следует рекомендовать до 6 - 12 месяцев после наступления менопаузы. Во всяком случае следует женщину предупредить об этом и о возможности наступления беременности. Во избежание неприятных неожиданностей женщина долж-

на помнить об этом, и лучше лишний раз провести тест на беременность, измерить базальную температуру или провести УЗИ.

- Предпочтение отдаётся барьерным методам, но в этом возрасте нередко трудно начать применение презервативов, если не было опыта в репродуктивном возрасте. Это может быть также связано с трофическими изменениями в слизистой оболочке влагалища и с проблемами эрекции у мужчин.

- Стерилизация является слишком радикальным методом для перименопаузального возраста. После стерилизации у женщин могут появиться ациклические кровянистые выделения.

- При наличии внутриматочных спиралей у 40-летних женщин целесообразнее удалять их после наступления менопаузы.

- Женщины могут продолжать принимать КОК после 40 лет, если они не курят и отсутствуют другие факторы риска для развития тромбоза глубоких вен и ИБС.

Депо-провера уменьшает кровопотерю при менструации, предотвращает развитие климактерических симптомов и отмечается лечебный эффект при гиперпластических процессах в эндометрии, миоме, эндометриозе и мастопатии. Мини-пили и депо-провера эффективны как контрацептивы, но могут возникать ациклические кровянистые выделения.

Внутриматочная система с левоноргестрелом мирена уменьшает менструальную кровопотерю. При появлении приливов и ночных потов можно дополнительно назначить натуральные эстрогены: эстрадиол валерат 2 мг/сутки (прогинова), 17β-эстрадиол - 2 мг/сутки (эстрофем) или эстриол орально или вагинально (овестин).

**2. Восстановление фертильности в перименопаузе**  
Основные причины обращений. гибель детей, поздний или повторный брак, бесплодие или невына-



шивание беременности в позднем репродуктивном возрасте, овариэктомии в молодом возрасте, социально-экономические факторы. Использование методов вспомогательной репродукции (ЭКО и яйцеклетки донора) и популяризация их способствуют увеличению числа обращений с целью восстановления фертильности.

В последнее десятилетие на различных уровнях обсуждается вопрос о целесообразности восстановления фертильности у женщин в пери- и в постменопаузе с различных точек зрения: медицинской, юридической, демографической, генетической, религиозной и пр. Широкая реклама успехов медицины (использование ооцитов молодых здоровых доноров, ранняя диагностика состояния плода и своевременное прерывание беременности) увеличила число обращений женщин в перименопаузе.

Вопрос о восстановлении фертильности в перименопаузе решается консультативно с учетом следующих факторов:

- оценки здоровья супругов и психо-социальной ситуации;
- целесообразности ЭКО с использованием яйцеклетки донора;
- максимальной информации супружеской пары о риске для матери и плода, о возможности стимуляции онкологических и др. заболеваний;
- предварительной подготовки эндометрия препаратами натуральных эстрогенов (17β-эстрадиол - эстрофем, эстрадиол валерат - прогинова);
- положительной оценки здоровья матери и плода в период беременности;
- максимально щадящем родоразрешении.

Мы не призываем к активному восстановлению фертильности в перименопаузе, но акцентируем внимание на существовании проблемы, отношение к которой не может быть однозначным.

### **3. Лечение дисфункцио-**

**нальных маточных кровотечений в пременопаузе.** Клиническая дисфункция яичников в пременопаузе чаще характеризуется длительными кровянистыми выделениями различной интенсивности после задержек менструации от недели до нескольких месяцев. Термин не очень удачный, но все же объясняется возрастом женщины и указывает на кровотечение, которое может быть частым, длительным или обильным и не связанным с органическими заболеваниями в половых органах, беременностью или с другими медицинскими проблемами.

Чаще всего причиной кровотечения в пременопаузе являются ановуляторные циклы или недостаточность лютеиновой фазы цикла. В эндометрии может выявиться гиперплазия - от простой (железисто-кистозной) до аденоматозной и/или атипичической.

Главное в обследовании - исключить органические заболевания в матке и яичниках, инфекцию, беременность, изменения в системе гемостаза и пр. Поэтому, кроме гематологических исследований, показаны УЗИ, гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание и, по показаниям, лапароскопия и другие исследования.

В нашей стране накоплен более чем 30-летний опыт применения прогестагенов - производных 19-норстероидов (норколут, примолут), а также 17-ОПК и депровера. Однако особые сложности в практической деятельности отмечаются при выборе типа гестагенного препарата у женщин с метаболическими нарушениями: ожирение по центральному типу, индекс отношения объема талии к объему бедер > 0,8, гипертензия, участки гиперпигментации кожи, симптомы гиперандрогении (гирсутизм, гипертрихоз, акне). Нередко выявляются инсулин-независимый диабет II типа, дислипотеинемия. На фоне терапии прогестагенами - производными 19-норстероидов у таких больных может отмечаться от-

рицательная динамика метаболических проявлений: увеличение массы тела, задержка жидкости, повышение триглицеридов и ЛПНП в крови, гипертензия, прогрессирование симптомов гиперандрогении.

Для лечения подобного контингента больных наиболее показанным является использование дидрогестерона (дюфастона). Дидрогестерон по химической структуре и фармакологическому действию является пероральным аналогом натурального прогестерона. Он применяется в странах Западной Европы с начала 60-х годов, имеет широкий спектр показаний.

В отличие от натурального прогестерона он имеет преимущество: предсказуемую биоактивность после приёма внутрь. Дидрогестерон отличается от природного прогестерона лишь по иному расположению в пространстве атома водорода и одной из метильных группировок. Поэтому его называют также «ретро прогестероном». Но именно эти различия обеспечивают высокую активность препарата при пероральном приёме. Он хорошо абсорбируется, после перорального приема максимальная концентрация в крови достигается через 0,5 - 2,5 часа.

Дюфастон обладает исключительно прогестагенной активностью и лишен других гормональных эффектов. Для лечения дисфункциональных маточных кровотечений в пременопаузе дюфастон назначают по 10 - 20 мг/сутки в течение 14 дней или по контрацептивной схеме в течение 21 дня. Лечение проводится в течение 3 - 6 - 9 месяцев. Параллельно назначается терапия, направленная на коррекцию метаболических нарушений: диета, липолитические и гипотензивные средства, поливитамины и коррекция изменённой функции других эндокринных желез.

**4. Гормонопрофилактика и терапия симптомов климактерического синдрома.**

Препарат	Эстроген	Доза (мг/сут.)	Прогестаген	Доза (мг/сут.)
Дивина	эстрадиол-валерат	2,0	медроксипрогестерон ацетат	10,0
Климен	эстрадиол-валерат	2,0	ципротерон ацетат	1,0
Климонорм	эстрадиол-валерат	2,0	левоноргестрел	0,15
Циклопрогинова	эстрадиол-валерат	2,0	норгестрел	0,5
Фемостон	17β-эстрадиол (микронизированный)	2,0	дидрогестерон	10,0

Ранние симптомы КС (приливы, гипергидроз и др.) чаще появляются в перименопаузе у женщин с пролонгированными циклами. Это указывает на прогрессирующее снижение синтеза половых гормонов. Клинический диагноз может быть подтвержден постоянным повышенным уровнем ФСГ - более 20 - 30 МЕ/л и уровнем E<sub>2</sub> ниже 100 нмоль/л. В перименопаузе могут также появиться урогенитальные и сексуальные расстройства (40 - 60%). При подобном течении перименопаузы показана заместительная гормонотерапия (ЗГТ), что является также и гормонопрофилактикой трофических изменений в мочеполовом тракте и поздних обменных нарушений - атеросклероза и остеопороза.

Мы не исключаем возможности назначения нейролептиков и транквилизаторов, а также препаратов растительного происхождения (климадинон) и гомеопатических средств (климактоплан), но они не предупреждают развития и не нормализуют имеющиеся обменно-трофические изменения.

В последние 3-4 года назначение ЗГТ чаще практикуется начиная с перименопаузы, что способствует более ранней и благоприятной биологической трансформации до наступления менопаузы и улучшению качества жизни.

При решении вопроса о выборе типа препарата для ЗГТ крайне важно определить:

1) фазу климактерия: перименопауза или постменопауза;

2) интактная матка или отсутствует, и по поводу чего произведена гистерэктомия.

Дело в том, что в перименопаузе гормональная функция яичников, пусть на низком уровне, но все же существует. Поэтому эндометрий испытывает на себе влияние различных концентраций эстрогенов и, соответственно, состояние эндометрия может быть различным - от фазы пролиферации до секреции или гиперплазии. Следовательно, для женщин в перименопаузе с интактной маткой подбираются двух- или трёхфазные гормональные препараты, в которые наряду с эстрогенным компонентом обязательно включен прогестаген. Последний способствует секреторной трансформации пролиферирующего эндометрия и, таким образом, проводится реальная профилактика гиперпластических процессов в эндометрии. В дни менструальноподобной реакции происходит отторжение эндометрия. Перед назначением двух- или трёхфазных препаратов обязательно уточняется состояние эндометрия на 5 - 6-й день менструального цикла. При задержке менструации назначается гестаген в течение 12-14 дней (дюфастон по 10-20 мг/сутки, норколут или примолут по 5 мг/сутки, либо провера по 30 мг/сутки). Итак, на 5-6-й день спонтанного или искусственного цикла проводится УЗИ эндометрия. При толщине эндометрия до 5 мм ЗГТ не противопоказана.

При отсутствии матки может назначаться монотерапия

эстрогенами прерывистыми курсами (по 3-4 недели) с недельными перерывами или в непрерывном режиме. Если гистерэктомия произведена по поводу эндометриоза, показано применение двух- либо трёхфазных препаратов для ЗГТ. Многолетние многоцентровые исследования позволили определить минимально-оптимальную дозу натуральных эстрогенов, которая реально способствует улучшению состояния больных и способствует профилактике и коррекции метаболических нарушений (атеросклероза и остеопороза). При приеме этой дозы уровень эстрадиола в сыворотке крови соответствует таковому в ранней фазе пролиферации. Для эстрадиола валерата (прогинова) и 17β-эстрадиола (эстрофем) эта доза равна 2 мг/сутки.

В нашей стране имеется многолетний клинический и научный опыт (1991 - 1993 гг.) применения двухфазных гормональных препаратов и с 1996 года - трёхфазного препарата «Трисеквенс». Гестагены, представленные в этих препаратах, двух типов: производные либо прогестерона, либо 19-норстероидов.

Основное свойство всех прогестагенов - это способность вызывать секреторные изменения в эндометрии. Наряду с этим, прогестагены могут обладать антиандрогенным (ципротерон-ацетат), андрогенным, слабым эстрогенным и антиэстрогенным эффектами. Прогестерон и дидрогестерон (дюфастон) полностью лишены андрогенных эффектов. Производные 19-норстерои-

дов обладают выраженным прогестагенным эффектом, но имеют и андрогенный эффект.

Начиная с 1998 года в клиническую практику внедряется двухфазный препарат фемостон, в котором эстрогенный компонент представлен микронизированным 17 $\beta$ -эстрадиолом. Микронизированная форма быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и имеет постоянную концентрацию в плазме крови без флюктуаций. Дидрогестерон (дюфастон) лишен андрогенных эффектов и надежно защищает эндометрий. Наряду с положительным влиянием на симптомы климактерического синдрома, фемостон оказывает положительный эффект на сердечно-сосудистую и костную системы. Наряду со снижением общего холестерина, ЛПНП (-15%), повышением ЛПВП (+16,3%), на фоне фемостона снижаются липопротеин(а) (-24,4%) и триглицериды, что крайне важно при инсулинрезистентности. Кроме того, снижается синтез ангиотензин-конвертирующего фактора и гомоцистеина – маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

Фемостон назначается в непрерывном режиме, регулярная менструальноподобная реакция отмечена более чем у 85% принимающих препарат. Средняя длительность менструации составляет 5,5 дней с колебаниями до 1 - 2 дней.

Методика обследования больных перед назначением фемостона и противопоказания являются общими, как и для других видов ЗГТ. Нередко в практической деятельности приходится решать вопрос о времени перевода больной с двух-, трехфазных препаратов на препараты, применяемые в постменопаузе. Непросто ответить, наступила ли менопауза. Нам представляется, что кандидатами на ЗГТ, назначаемую в постменопаузе, являются женщины:

- принимающие двух- или трёхфазные препараты в пременопаузе, в течение последних 2-3 месяцев не отвечающие менструальноподобной реакцией;

- женщины старше 50 лет.

Получив информированное согласие женщины, можно отметить двух- или трёхфазную терапию на 2 - 4 и более недель. Если менструальноподобная реакция отсутствует, появились симптомы климактерического синдрома (ФСГ > 30 МЕ/л, а уровень эстрадиола < 100 пмоль/л), то можно рекомендовать препараты ЗГТ для постменопаузы (клиогест, лививал).

В заключение следует отметить, что мы остановились лишь на некоторых проблемах перименопаузы. Своевременное решение проблем – от контрацепции до ЗГТ – это реальный путь сохранения здоровья женщин и профилактики трофических изменений в постменопаузе.

## ФЕМОСТОН КАК ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОГО ГОРМОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ВЫПАДЕНИИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

**В статье представлены результаты исследования ряда параметров гемостаза (коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного) и спектра липопротеинов, включая апобелки апо А-1 и апо В<sub>100</sub> на фоне заместительного гормонального лечения препаратом «Фемостон» (фирма «Сольвей», Германия). Сравнение результатов выполнено с учётом фаз менструального цикла у пациенток в перименопаузе (при сохранённом цикле) и условных эстрогеновой, прогестагеновой фаз приёма фемостона. Показаны преимущества прогестагена дидрогестерона, входящего в состав препарата, в его влиянии на липидный спектр, апобелки и некоторые параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.**

*Сердечно-сосудистые заболевания являются частым и тяжёлым исходом пери- и постменопаузы. Патогенез их сложен, включает повреждения сосудистого эндотелия, нарушения в спектре липопротеинов и системы гемостаза.*

*Известно, что состояние и функция эндотелия играют ведущую роль в сохранении артериального кровотока и тонуса сосудов. Как функционально активная ткань эндотелий продуцирует ряд вазоактивных компонентов, участвует в процессе фибринолиза, биосинтезе некоторых прокоагулянтов (фактор VII) и др. Наличие в эндотелии рецепторов к половым стероидным гормонам, в частности к эстрадиолу, делает его функцию зависимой от их содержания в сыворотке крови. Так, отмечены колебания уровня эндотелий-зависимого релаксирующего фактора или окислов азота, сосудосуживающего компонента эндотелина 1 и других вазоактивных субстанций, выделяемых эндотелием, в разные фазы менструального цикла, на фоне беременности [7, 10]. Продуцируемые эндотелием простаноиды тромбоксан А<sub>2</sub> (с сосудосуживающим эффектом) и простаглицлин (с сосудорасширяющим эффектом) одновременно влияют на функцию тромбоцитов, соответственно усиливая или ингибируя их агрегацию, биосинтез тромбоксана А<sub>2</sub> непосредственно в тромбоцитах. Взаимодействуя с рецепторами, находящимися в эндотелии, эстрогены обеспечивают как кратковременное, так и длительное снижение тонуса сосудов, снижение периферического сосудистого сопротив-*

*ления, тем самым защищая от ишемической болезни сердца, ишемического мозгового инсульта и др. [4, 11].*

*Значителен вклад в сосудистую патологию основных фракций липопротеинов. Липопротеины представляют собой макромолекулярные комплексы, отличающиеся по своей плотности в зависимости от преобладания в них жиров (хиломикроны, липопротеины очень низкой, средней и низкой плотности) или белков (липопротеины высокой плотности). Фракции липопротеинов низкой плотности являются активными участниками атеросклеротического процесса. Липидный спектр липопротеинов в основном представлен триглицеридами, фосфолипидами, общим холестерином и его эфирами. Белковая часть липопротеинов представлена апобелками, образующими наружную оболочку макромолекулярного комплекса. Из нескольких форм апобелков наибольший интерес представляют апобелки А (апо А-1, апо А-2), связанные с фракциями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и апобелки В (апо В<sub>100</sub>), связанные с липопротеинами очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП). Иными словами, апобелки являются фактическими маркерами атеросклеротического поражения сосудов: прогноз неблагоприятный при снижении уровня апобелка апо А-1 и повышении апобелка апо В<sub>100</sub>.*

*Общепризнано, что спектр липопротеинов ухудшается в пери- и постменопаузе: возрастает концентрация общего холестерина, холестерина ЛПНП, повышается уровень триглицеридов. В*

то же время этот неблагоприятный эффект может быть в значительной степени уменьшен назначением эстрогенов [1,6,9].

Чрезвычайно серьёзной и малоизученной проблемой является состояние гемостаза у женщин в пери- и постменопаузе. Это понятно, если учесть обширность самого понятия "гемостаз", включающего микроциркуляторную (сосудисто-тромбоцитарную) и макроциркуляторную (гемокоагуляционную) системы контроля за кровотечением, противосвёртывающий потенциал и фибринолитическую систему, которые защищают жидкую форму существования ткани, называемую кровью.

Гиперкоагуляция, снижение противосвёртывающего и фибринолитического потенциала вносят свой вклад в атеросклеротические и тромботические заболевания у пожилых [2,5,8].

Таким образом, выпадение функции яичников в пери- и постменопаузе индуцирует цепь патологических процессов, реализующихся в конечном итоге в необратимое поражение сердечно-сосудис-

той системы. Возникают вопросы, насколько применение экзогенных эстрогенов способствует защите сосудов, каково их влияние на липидный спектр, на систему гемокоагуляции? Каково действие прогестагенов, добавляемых в препараты ЗГЛ с целью защиты эндометрия, на те же ведущие факторы атеросклероза?

Исследование указанных процессов явилось целью настоящей работы. В качестве препарата для ЗГЛ был использован фемостон, зарегистрированный в России в 1997 г. (фирма «Сольвей», Германия).

В состав фемостона входят микронизированный 17β-эстрадиол (2 мг/сут) и дидрогестерон (дюфастон) в суточной дозе 10 мг. Упаковка из 28 таблеток включает 14 таблеток, содержащих только 17β-эстрадиол, условная "эстрогеновая" фаза, и 14 таблеток, включающих сочетание эстрадиола в той же дозе и дидрогестерона (условная прогестагеновая фаза). При данном варианте ЗГЛ перерывы для менструальноподобного кровоотделения отсутствуют, по использованию

одной упаковки препарата сразу же начинают следующую, что обеспечивает непрерывность поступления эстрогенов в организм. Кровоотделение обычно происходит после приема 24-26 таблеток первой упаковки или после приема еще 1-2 таблеток следующей упаковки.

Входящий в состав фемостона микронизированный 17β-эстрадиол фактически является фитоэстрогеном. Дидрогестерон по молекулярной структуре очень близок к прогестерону, представляет фактическую копию последнего с перевёрнутым соответственно в β и α позициях С-9 атомом водорода и метиловой группой в С-10 ("ретро"-прогестерон). Эти и другие небольшие изменения молекулы (наличие двойной связи между С-6 и С-7) обеспечивают ему хорошее всасывание при пероральном приёме.

## Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 47 женщин, получающих фемостон в течение 3-7 циклов. Возраст пациенток 48,36±1,46

Гормональный спектр у пациенток в пери- и постменопаузе

Таблица 1

Время обследования	ФСГ, мМЕ/л		ЛГ, мМЕ/л		Эстрадиол, мМЕ/л	
	Хср	Сi*	Хср	Сi	Хср	Сi
До ЗГЛ	79,8	±16,2	32,6	±16,1	30,6	±15,1
Через 3-4 месяца	43,6	±9,6	7,9	±4,3	88,9	±11,3

\*) Сi – доверительный интервал

Гемостазиограмма с учётом фаз менструального цикла у женщин в пре- и перименопаузе

Таблица 2

Показатели	Фолликулярная фаза		Лютеиновая фаза	
	Хср	±Сi	Хср	±Сi
Протромбиновый индекс, %	100,0	±18,12	98,0	±17,4
Фактор VII, %	113,0	±18,8	103,0	±22,3
Фактор VIII, %	129,0	±6,27	130,5	±21,9
Фибриноген, г/л	2,75	±0,78	3,75	±0,78
Антитромбин III, %	87,5	±7,84	97,5	±6,07
Фибринолитическая активность, %	6,52	±4,39	5,85	±3,08
Число тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	207,5	±54,9	230,0	±15,68
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	119,0	±21,48	118,0	±13,07
Агрегация тромбоцитов с ристомицином, %	123,5	±13,55	126,0	±7,01
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	112,5	±30,02	105,0	±15,52

лет, три из них в возрасте 18-31 год с первичной и вторичной аменореей (длительность последней – 5-10 лет).

Из 44 пациенток в возрасте перименопаузы и постменопаузы у 7 длительность интервала от последнего менструальноподобного кровотечения составила 1,5-4 года, остальные к началу приёма фемостона отмечали регулярные кровотечения циклического характера (28) или различного характера нарушения менструального цикла – от гипоменструального синдрома до обильных кровотечений, связанных с гиперплазией эндометрия (соответственно у 5 и 4 пациенток).

Различные соматические заболевания отмечены у 31 пациентки: нестабильная гипертензия вплоть до гипертонической болезни IIa стадии (18), ишемическая болезнь сердца (2) с операцией аорто-коронарного шунтирования в одном случае, хронические заболевания почек (3), хронический гастродуоденит (1), гипотиреоз (2), диабет II типа (3), нейродермит (2). Ещё у трёх пациенток при маммографии диагностирована фиброзно-кистозная мастопатия.

Основной причиной для обращения служили выраженные признаки климактерического синдрома, в которых преобладали жалобы на частые головные боли вплоть до мигреней, головокружения, значительная нестабильность артериального давления и другая “сосудистая” симптоматика, а также урогенитальные нарушения у части больных.

Более 1/3 женщин ранее принимали препарат ЗГЛ от 1-2 месяцев до 4 лет. Пациенткам назначали как специальные препараты этой группы (климонорм, дивина, цикло-прогинова и др.), так и оральные контрацептивы, несмотря на возраст, когда их приём противопоказан.

При гинекологическом осмотре и ультразвуковом исследовании не выявлено значительных отклонений в состоянии гениталий. По

показаниям выполнена необходимая коррекция имеющейся патологии (эктопия шейки матки, специфический вагинит и др.). Толщина эндометрия у пациенток, находившихся в мено-постменопаузе, не превышала 4 мм. При кровотечениях, связанных с гиперплазией эндометрия, выполнена гистероскопия с биопсией.

У 22 пациенток произведена денситометрия: у 7 из них не обнаружено снижения плотности костной массы, у 7 женщин диагностирована остеопения ( $-2,5 > SD > -1,0$ ), у восьми – остеопороз и тяжёлый остеопороз ( $SD \geq -2,5$ ).

Исследования ФСГ перед началом лечения выявили его значительные индивидуальные колебания (11,2 - 202,0 МЕд/л), которые не всегда соответствовали возрасту и длительности периода выпадения функции яичников. Так, наиболее низкие концентрации ФСГ (11,2 - 14,96 МЕд/л) отмечены у двух женщин с 2-3-летним периодом постменопаузы. Тем не менее среднестатистическое повышение уровня ФСГ соответствовало возрастным критериям, уровень ФСГ до 50 лет равнялся  $54,8 \pm 21,1$  МЕд/л, в 51-55 лет –  $95,08 \pm 29,4$  МЕд/л и в целом в группе  $84,7 \pm 27,1$  МЕд/л. Не отмечено и очень резкого снижения уровня ФСГ на фоне лечения (табл. 1).

В отличие от ФСГ снижение уровня ЛГ на фоне ЗГЛ происходило быстрее, как и повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови (табл. 1).

Учитывая первичный путь прохождения препарата через печень, перед началом лечения исследовали содержание  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) как наиболее достоверного показателя функционального состояния гепатоцитов. Уровень ГГТ был в пределах нормальных значений (до 15 Ед/л) во всех случаях.

Следует отметить хорошую переносимость фемостона: фактически ни в одном случае не было отказов от приёма препарата в

связи с увеличением веса тела, диспепсическими явлениями и др. Симптомы климактерия, оцениваемые с помощью различных индексов (Купермана, модифицированного менопаузального индекса В.П. Сметник и соавт.), уменьшались уже на первом цикле приёма фемостона и фактически полностью исчезали ко 2-4-му циклам. У всех трёх пациенток с аменореей индуцированные 3-5-дневные кровотечения появились при приеме первой упаковки препарата и имеют в настоящее время регулярный характер. Менструальноподобные кровотечения отмечены у всех пациенток, находящихся в перименопаузе. У одной пациентки в возрасте 56 лет с длительностью постменопаузы 4 года кровотечения на фоне приёма фемостона не наблюдаются, толщина эндометрия через 4 месяца лечения составляет 5 мм.

## Результаты исследования

Для контроля за влиянием фемостона на сосудистую систему исследован спектр липопротеинов (общий холестерин, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПОНП, холестерин ЛПНП, отношение общего холестерина/холестерин ЛПВП, триглицериды, индекс атерогенности, апо-белки апо А-1 и апо В<sub>100</sub>), сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз по 22 тестам. Выше отмечено, что смешанный состав препарата для ЗГЛ может оказывать неоднозначное влияние на сосудистую систему: если протекторный эффект эстрогенов доказан, то влияние синтетических агонистов прогестерона – прогестагенов на функцию сосудов остаётся спорным. Поэтому для отдельной оценки вклада каждого из компонентов на динамику исследуемых параметров анализа производили трижды – до начала ЗГЛ, через 2-4 месяца – в “эстрогеновой” и “прогестагеновой” фазах лечения. Кроме того, при анализе исход-

ных показателей также учитывали период, в который исследовали кровь: состояние мено- и постменопаузы (т.е. отсутствие менструального цикла), фолликулярная, лютеиновая фаза (у 10 женщин в перименопаузе с регулярным циклом).

В результате установлено, что колебания половых стероидных гормонов, характерные для фолликулярной и лютеиновой фаз менструального цикла, не оказывают сколько-нибудь заметного влияния на гемостаз: отсутствующая разница в параметрах коагулограммы, фибринолитической активности крови, числе и функции тромбоцитов, оцениваемой по их агрегации с аденозиндифосфатом (АДФ), ристомицином, коллагеном (табл. 2).

В то же время лютеиновая

фаза менструального цикла у женщин в пре- и перименопаузе отмечена усилением внутрисосудистой активации тромбоцитов, что определяется с помощью тромбоцитограммы. Тромбоцитограмма [3] позволяет оценить степень активации тромбоцитов по их формам и определять наличие в сосудистом русле их скоплений (микро- и макроагрегатов). Известно, что адгезия и агрегация – это основные физиологические функции тромбоцитов, обеспечивающие остановку кровотечения при небольших травмах. В то же время усиление функциональной активности тромбоцитов в условиях замкнутого, герметичного сосудистого русла способствует нарушению периферического кровообращения, ускоряет образование атеросклероти-

ческих бляшек и др.

В неактивном состоянии тромбоциты представляют собой овальные образования (дискоциты). При активации у дискоцитов появляются отростки (дискоэхиноциты), активированные тромбоциты приобретают округлую форму (сфероциты) и округлую форму с отростками (сфероэхиноциты). Активация тромбоцитов сопровождается усиленным образованием агрегатов, учитываемых в тромбоцитограмме.

У женщин в возрасте 40-50 лет уже отмечаются определённые отклонения в тромбоцитограмме по сравнению с нормой у женщин репродуктивного возраста: несколько снижено число дискоцитов, увеличено число дискоэхиноцитов, сфероэхиноцитов, в

Тромбоцитограмма с учётом фаз менструального цикла у женщин в пре- и перименопаузе

Таблица 3

Показатели	Физиологические колебания	Фолликулярная фаза		Лютеиновая фаза	
		Хср	Сi	Хср	Сi
Дискоциты, %	81,5 - 91,6	75,3	±26,7	57,0	±19,7
Дискоэхиноциты, %	5,4 - 14,2	18,3	±9,1	23,5	±12,2
Сфероциты, %	0,5 - 3,0	2,5	±1,3	4,5	±2,7
Сфероэхиноциты, %	0 - 2,6	4,0	±2,2	15,0	±7,8
Сумма активированных тромбоцитов, %	7,9 - 17,7	24,7	±12,0	43,0	±24,0
Число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, %	6,1 - 7,4	11,3	±7,3	13,8	±8,2
Число малых агрегатов, %	1,8 - 3,9	4,5	±2,1	5,3	±3,2
Число средних и больших агрегатов, %	0,07 - 0,11	0,7	±0,4	1,1	±0,7

Динамика показателей гемостаза на фоне приёма фемостона

Таблица 4

Показатели	До ЗГЛ		На фоне ЗГЛ (3 мес и более)			
			“эстрогеновая” фаза		“прогестагеновая” фаза	
	Хср	Сi	Хср	Сi	Хср	Сi
Активированное время рекальцификации, сек	64,5	±2,9	63,9	±3,9	63,4	±2,8
Протромбиновый индекс, %	95,8	±3,0	98,2	±5,6	97,1	±3,1
Фактор V, %	121,3	±27,5	113,5	±31,2	122,0	±9,9
Фактор VII, %	114,9	±5,6	119,8	±7,8	116,4	±7,8
Фактор VIII, %	119,7	±7,6	121,2	±4,3	121,6	±6,6
Фибриноген, %	3,4	±0,3	3,5	±0,2	3,6	±0,4
Антитромбин III, %	98,2	±2,3	94,1	±3,2	95,0	±4,7
Фибринолитическая активность, %	5,8	±0,5	4,5	±0,4	4,5	±0,6
Гемоглобин, г/л	142,0	±5,6	129,7	±4,5	135,4	±5,5

Показатели	До ЗГЛ		На фоне ЗГЛ (3 мес и более)			
			"эстрогеновая" фаза		"прогестагеновая" фаза	
	Хср	Сi	Хср	Сi	Хср	Сi
Число тромбоцитов, $10^9/л$	220,8	$\pm 15,6$	230,8	$\pm 10,7$	220,0	$\pm 13,1$
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	122,0	$\pm 4,2$	131,5	$\pm 6,2$	121,7	$\pm 6,8$
Агрегация тромбоцитов с ристомицином, %	127,5	$\pm 4,4$	129,2	$\pm 6,4$	129,7	$\pm 8,2$
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	119,8	$\pm 6,2$	117,0	$\pm 6,4$	119,5	$\pm 8,9$
Формы тромбоцитов: - дискоциты, %	72,2	$\pm 5,6$	68,6	$\pm 4,3$	75,1	$\pm 4,1$
- дискоэхиноциты, %	17,7	$\pm 2,1$	21,3	$\pm 2,3$	18,6	$\pm 1,5$
- сфероциты, %	3,3	$\pm 0,4$	3,1	$\pm 0,5$	1,9*	$\pm 0,2$
- сфероэхиноциты, %	7,0	$\pm 0,7$	8,4	$\pm 1,4$	4,3*	$\pm 0,4$
Сумма активированных тромбоцитов, %	27,7	$\pm 2,2$	31,4	$\pm 4,4$	24,9	$\pm 1,8$
Число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, %	12,0	$\pm 1,4$	12,9	$\pm 1,1$	10,6	$\pm 1,1$
Число малых агрегатов, %	5,0	$\pm 0,5$	5,2	$\pm 0,4$	4,7	$\pm 0,5$
Число средних и больших агрегатов, %	0,8	$\pm 0,1$	0,9	$\pm 0,02$	0,3*	$\pm 0,09$

\* Разница статистически значима по сравнению с исходным уровнем.

Тромбоцитограмма в перименопаузе на фоне спонтанного цикла и на фоне приёма фемостона

Таблица 6

Показатели	Физиологические колебания	Перименопауза	
		лютеиновая фаза (до ЗГЛ) Хср $\pm$ Сi	"прогестагеновая" фаза (на фоне ЗГЛ) Хср $\pm$ Сi
Дискоциты, %	81,5 - 91,6	57,0 $\pm$ 19,7	75,1 $\pm$ 4,1
Дискоэхиноциты, %	5,4 - 14,2	23,5 $\pm$ 12,2	18,6 $\pm$ 1,5
Сфероциты, %	0,5 - 3,0	4,5 $\pm$ 2,7	1,9 $\pm$ 0,2
Сфероэхиноциты, %	0 - 2,6	15,0 $\pm$ 7,8	4,3 $\pm$ 0,4
Сумма активированных тромбоцитов, %	7,9 - 17,7	43,0 $\pm$ 24,0	24,9 $\pm$ 1,8
Число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, %	6,1 - 7,4	13,8 $\pm$ 8,2	10,6 $\pm$ 1,1
Число малых агрегатов, %	1,8 - 3,9	5,3 $\pm$ 3,2	4,7 $\pm$ 0,5
Число средних и больших агрегатов, %	0,07 - 0,11	1,1 $\pm$ 0,7	0,3 $\pm$ 0,09

1,5 раза выше число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, повышено количество средних и больших агрегатов. Эти нарушения не очень значимы в фолликулярной фазе, но усугубляются в лютеиновой фазе (табл. 3). Как видно из таблицы, достоверно снижается пул неактивных тромбоцитов, до 43% возрастает число их активных форм, увеличивается объём малых, средних и больших агрегатов. Эти изменения прогрессируют в постменопаузе, отражают развитие микро-

циркуляторных нарушений у женщин старших возрастных групп.

Исследования показали фактическую "нейтральность" фемостона для коагуляционного гемостаза: колебания прокагулянтов (протромбинового индекса, факторов V, VII, VIII, фибриногена) оказались минимальными как в "эстрогеновой", так и в "прогестагеновой" фазах. Фактически отсутствовала реакция на приём фемостона со стороны противосвёртывающей (антитромбин III) и фибринолитической систе-

мы крови (табл. 4). Это обстоятельство мы связываем с высокой стабильностью коагуляционного гемостаза, обладающего значительным избытком факторов свёртывания крови. Поэтому изменения концентрации и активности прокагулянтов не становятся пороговыми при латентных, субклинических и даже многих клинических проявлениях сосудистых заболеваний.

В связи с этим особую значимость приобретают исследования микроциркуляторного русла, по-



зволюющие диагностировать ранние сосудистые нарушения. Их результаты свидетельствуют, что назначение фемостона не влияет на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, ристоминцином, коллагеном. Как видно из табл. 5, агрегация с указанными компонентами фактически не была нарушена до начала ЗГЛ (верхний предел нормальных колебаний 120%) и не претерпела статистически значимых изменений в “эстрогеновой” и в “прогестагеновой” фазах приёма фемостона. Также не изменилось число тромбоцитов.

В то же время отмечен парадоксальный факт относительно улучшения тромбоцитограммы не в “эстрогеновой”, а в “прогестагеновой” фазе: если в “эстрогеновой” фазе процент неактивных форм тромбоцитов фактически оставался таким же, как до начала ЗГЛ, соответственно не отличались тромбоцитограммы по числу малых, средних и больших агрегатов, то в “прогестагеновой” фазе тромбоцитограмма значительно улучшалась. Отмечено достоверное уменьшение процента сфероцитов, сфероэритроцитов, уменьшение числа

средних и больших агрегатов. Это обстоятельство мы связываем с положительным влиянием входящего в фемостон дидрогестерона. Сравнение тромбоцитарной формулы у женщин в перименопаузе на фоне лютеиновой фазы спонтанного менструального цикла и “прогестагеновой” фазы в процессе лечения фемостоном с очевидностью свидетельствует в пользу последнего. Как видно из табл. 6, сочетание эстрадиола с дидрогестероном не только не ухудшает состояние сосудистотромбоцитарного гемостаза, но, напротив, восстанавливает фактически до нормальных значений число неактивных тромбоцитов, способствует снижению активированных форм, общий пул которых сокращается до  $24,9 \pm 1,8\%$  в сравнении с  $43,0 \pm 8,2\%$  у женщин в возрасте старше 40 лет на фоне лютеиновой фазы спонтанного менструального цикла. Соответственно снижается число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, число малых и особенно средних и больших агрегатов.

Нами не отмечено существенных отличий в концентрации “атерогенных” липопротеинов в зависимости от фаз менструаль-

ного цикла у женщин старше 40 лет. Колебания общего холестерина в фолликулярной ( $6,47 \pm 2,1$  ммоль/л), лютеиновой фазах ( $6,02 \pm 2,7$  ммоль/л) и у пациенток в менопаузе ( $6,58 \pm 1,9$  ммоль/л) не были статистически значимы, в целом отличались более высокими цифрами по сравнению с верхней границей нормы ( $5,1$  ммоль/л). Отмечена тенденция к повышению уровня холестерина в более старших возрастных группах. То же касается уровня холестерина ЛПНП (соответственно в менструальном цикле и в менопаузе  $4,23 \pm 1,2$ ;  $4,10 \pm 1,9$  и  $4,58 \pm 0,9$  ммоль/л) и других параметров липопротеинов, включая апобелки (табл.7).

Исследования показали, что назначение фемостона способствовало достоверному увеличению концентрации апобелка А-1 и снижению “атерогенного” апобелка В<sub>100</sub>. Сравнение динамики апобелков с учётом фаз менструального цикла или приёма препарата (фолликулярная – с “эстрогеновой”, лютеиновая – с “прогестагеновой”) отчётливо свидетельствует в пользу фемостона и ещё раз подтверждает положительное влияние входяще-

Динамика уровня апобелков ( $X_{cp} \pm CI$ ) в перименопаузе на фоне спонтанного цикла и на фоне приёма фемостона (3 мес и более)

Таблица 7

Апобелки	I фаза			II фаза		
	фолликулярная	“эстрогеновая”	динамика	лютеиновая	“прогестагеновая”	динамика
Апо А-1, ммоль/л	$1,68 \pm 0,03$	$1,86 \pm 0,03$	+0,18	$1,61 \pm 0,04$	$1,93 \pm 0,05$	+0,32*
Апо В <sub>100</sub> , ммоль/л	$1,02 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,02$	-0,21*	$1,12 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,03$	-0,24*

\* - Разница достоверна.

Динамика липопротеинов на фоне приёма фемостона ( $X_{cp} \pm CI$ )

Таблица 8

Показатели	До ЗГЛ	На фоне лечения фемостоном (3 мес и более)
Общий холестерол, ммоль/л	$6,4 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,4$
Холестерол ЛПВП, ммоль/л	$1,7 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$
Холестерол ЛПОНП, ммоль/л	$0,63 \pm 0,08$	$0,52 \pm 0,06$
Холестерол ЛПНП, ммоль/л	$5,6 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,8$
Общий холестерол / холестерол ЛПВП	$3,7 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,5$
Коэффициент атерогенности	$3,8 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,4$
Триглицериды, ммоль/л	$1,5 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,1$
Глюкоза плазмы, ммоль/л	$4,9 \pm 0,8$	$4,7 \pm 0,3$

го в его состав дидрогестерона.

Динамика остальных исследованных параметров спектра липопротеинов представлена в табл. 8 и свидетельствует о безусловном эффекте фемостона в отношении нормализации атерогенных липопротеинов – общего холестерина, холестерина ЛПОНП, холестерина ЛПНП, триглицеридов. Также отмечена тенденция к повышению фракции холестерина ЛПВП, что отразилось на коэффициенте атерогенности, отношении общего холестерина - холестерина ЛПВП. Кроме того, не отмечено отрицательного влияния дидрогестерона на уровень гликемии, что, как известно, свойственно многим прогестагенам.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что арсенал средств для заместительного гормонального лечения пополнился ещё одним достойным препаратом, эффективным в отношении контроля за микроциркуляторным гемостазом и уровнем липопротеинов, что имеет значение для профилактики сосудистой патологии в пери- и постменопаузе. Входящий в состав фемостона дидрогестерон не только не снижает, но, напротив, усиливает положительные свойства препарата в отношении указанных выше параметров.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Репина М.А. Роль ЗГТ в коррекции расстройств, связанных с постменопаузой. В кн.: Актуальные вопросы терапии и реабилитации больных пожилого возраста. СПб., 1996, 43-44.
2. Репина М.А. Перспективы помощи женщине в периоде пери- и постменопаузы. *Aqua Vitae*, 1997, №1, 30-33.
3. Шитикова А.С., Каргин В.Д., Белязо О.Е. и др. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов. Методические рекомендации. 1996. С.-Петербург.
4. Finucane F., Madans I., Bush T. et al. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users. *Arch. Intern. Med.*, 1993, vol. 153, 73-79.
5. Folsom A., Wu K., Davis C. et al. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, 1991, vol. 91, 191-205.
6. Haarbo J., Hansen B., Christiansen C. Hormone replacement therapy prevents coronary artery disease in ovariectomized rabbits. *APMIS*, 1991, vol. 99, 721-727.
7. Kharitonov S., Logan-Sinclair R., Busset C., Shinebourne E. Peak expiratory nitric oxide differences in men and women. *Br. Heart J.*, 1994, vol. 72, 243-245.
8. Meade T., Imerson J., Hames A. et al. Menopausal status and haemostatic variables. *Lancet*, 1983, vol. 71, 23-24.
9. Nabulsi A., Folsom A., White A. et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *New Engl. J. Med.*, 1993, vol. 15, 1069-1075.
10. Polderman K., Stehouwer C., Van Kamp G. et al. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann. Intern. Med.*, 1993, vol. 118, 429-432.
11. Rosano G., Sarrel P., Poole-Wilson P. et al. Beneficial effects of oestrogen in postmenopausal women. *Lancet*, 1993, vol. 342, 133-135.
12. Scarabin P., Bonithon-Kopp C., Bara L. et al. Factor VII activation and menopausal status. *Thromb. Res.*, 1990, vol. 57, 227-234.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

В последние десятилетия отчетливо проявляется тенденция к увеличению продолжительности жизни населения. В 90-х годах у женщин она достигла 78,9 лет. Мировая популяция женщин постменопаузального возраста на сегодняшний день составляет 10%. По прогнозам ВОЗ ожидается, что к 2015 году 46% женщин будет старше 45 лет. Возраст наступления менопаузы остается достаточно стабильным и в различных регионах России составляет 49-50 лет. Следовательно, более трети своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита женских половых гормонов.

Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме женщины, вызывая приливы, раздражительность, бессонницу, урогенитальные расстройства, а также повышение риска развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Многие женщины подходят к периоду менопаузы с имеющимися заболеваниями эндокринной системы. Коморбидность климактерического синдрома и заболеваний эндокринной системы создает условия для возможного взаимоотношения, маскировки клинических проявлений заболеваний или изменения течения основного эндокринного заболевания, как самого по себе, так и на фоне ЗГТ эстрогенами.

Известно, что до наступления менопаузы женщины реже страдают от ССЗ по сравнению с мужчинами. С возрастом частота ССЗ у женщин и мужчин уравнивается, а затем и превышает

таковую у мужчин. В постменопаузе ССЗ являются основной причиной смертности женщин в США и других развитых странах. Каждая вторая женщина умирает от ИБС или инсульта, в то время как от рака молочной железы погибает 1 из 25 женщин. В России уровень смертности от ССЗ у женщин составляет 63%. Кроме этого к 70-летнему возрасту 40% женщин имеют не менее одного перелома, обусловленного остеопорозом. 50% женщин в возрасте 55-60 лет страдают от урогенитальных расстройств.

К классическим факторам риска развития ССЗ как для мужчин, так и для женщин относят курение, артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет (СД), ожирение, малоподвижный образ жизни, неправильное питание. Среди эндокринных заболеваний СД занимает первое место по распространенности, тяжести осложнений и причин смертности. СД объявлен эпидемией среди неинфекционных заболеваний, т.к. каждые 15 лет число больных СД удваивается. В 2000 году ожидается 160 миллионов больных. СД не только ассимилирует вышеперечисленные факторы риска, но обладает собственными специфическими факторами риска атерогенеза, к которым относятся гипергликемия и инсулинорезистентность. Наличие СД повышает риск развития ССЗ в 2-4 раза. Смертность пациентов с СД после перенесенного инфаркта миокарда в 2-3 раза превышает этот показатель у лиц без СД [9].

**Менопауза и СД.** СД и менопауза являются взаимоотношающимися состояниями в развитии

атеросклероза и ССЗ. Время наступления менопаузы и течение постменопаузального периода у женщин с СД имеет свои особенности.

Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия считаются основным механизмом, вызывающим как гипертензию, гиперлипидемию, так и СД. Выявлены корреляции между развитием инсулинорезистентности и уровнем триглицеридов. Повышенный уровень триглицеридов является значимым предиктором развития ССЗ при СД. Инсулинорезистентность, повышенное содержание триглицеридов, глюкозы, инсулина в крови приводят к нарушениям коагуляции при СД (повышение агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена и ингибитора активатора плазминогена), которые вносят свой вклад в развитие коронарного тромбоза. Существует мнение, что гипергликемия вызывает ангиопатию посредством окислительного стресса, который приводит к дисфункции эндотелия.

Поражение сердца и сосудов при СД происходит не только за счет развития атеросклеротических изменений. В отсутствие проявлений атеросклероза при СД часто наблюдается снижение диастолической функции, дискутируется наличие так называемой диабетической кардиомиопатии, которая приводит к систолической дисфункции и дилатации желудочков. Пациентки с СД более склонны к развитию застойной сердечной недостаточности [9].

Автономная полинейропатия по-своему дискоординирует работу сердечно-сосудистой системы. Автономная полинейропатия повышает риск внезапной смерти. Является ли она причиной безболевой ишемии при СД до конца не ясно, однако асимптоматическое или атипичное течение приступов ишемии - частое явление при СД [9].

Проявления и осложнения ИБС, такие, как *angina pectoris*, застойная сердечная недостаточ-

ность, инфаркт миокарда, внезапная смерть, относятся к основным осложнениям СД I и СД II типа. Хотя при СД I типа традиционные сердечно-сосудистые факторы риска встречаются редко, тем не менее преждевременное развитие атеросклероза в 3-4-й декаде жизни имеет место и определяется длительностью СД. СД II типа характеризуется наличием традиционных факторов риска ССЗ. ИБС возникает в возрасте 50-60 лет и диагностируется сразу после или на момент установления диагноза СД. Нередко СД выявляется во время госпитализации пациента по поводу обострения ССЗ. По данным ангиографии, при СД чаще возникает множественное и более дистальное поражение коронарных сосудов [6,9].

Для женщин с СД I типа, развившимся в возрасте до 8-10 лет, характерно более раннее наступление менопаузы - в 40,7 лет по сравнению с женщинами с СД, манифестировавшим в возрасте 13-14 лет, и женщинами без СД, у которых менопауза наступает в среднем в возрасте 49,9 лет. СД I типа приводит к преждевременному старению организма и выключению функции яичников. Возможно, ранняя менопауза является осложнением СД.

СД нивелирует защиту от ССЗ, свойственную женщинам до наступления менопаузы. Преждевременная менопауза увеличивает и без того повышенный риск ССЗ. Однако в большинстве случаев ССЗ можно предотвратить путем активного влияния на факторы риска.

Диабетическая мастопатия, мало известная гинекологам, терапевтам и эндокринологам, была идентифицирована как осложнение СД I типа, возникающее на фоне длительного течения и плохой компенсации последнего.

Для нее характерны фиброз, атрофия железистой ткани, лимфоцитарная инфильтрация, собственные аутоиммунному процессу. Отмечается также узлооб-

разование, в связи с чем женщины подвергались неоднократной биопсии. При наблюдении в течение 8 лет не были выявлены ни карцинома, ни лимфома, что свидетельствует о том, что диабетическая мастопатия не является фактором риска развития рака молочной железы. Несмотря на это, требуется тщательный контроль за состоянием узлов и их биопсия для исключения злокачественного процесса. Это необходимо учитывать при ведении женщин с СД I типа в пери- и постменопаузе [6].

Патологические переломы и деминерализацию костей наряду с формированием сустава Шарко и остеоартропатиями относятся к осложнениям СД I типа. Декомпенсация СД, ацидоз являются факторами риска развития остеопороза, который может развиваться до появления нефро- и ретинопатии. Выраженная нефропатия, хроническая почечная недостаточность, третичный гиперпаратиреоз также способствуют развитию остеопороза. Контроль гликемии, физические упражнения, отказ от курения позволяют снизить риск развития остеопороза [8,14].

Менопауза сопровождается снижением основного обмена, поэтому женщинам с СД II типа в перименопаузе следует уменьшить суточный калораж. Прибавка в весе приводит к усилению инсулинорезистентности. Физические упражнения позволяют не только предотвратить прибавку в весе, но имеют независимое положительное влияние на инсулинорезистентность [14]. У женщин с СД II типа в постменопаузе отмечается относительная гиперандрогения по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста со сходным индексом массы тела. Установлена связь между гиперандрогенией, повышенным уровнем свободного тестостерона, и инсулинорезистентностью у женщин в пери- и постменопаузе. Известно, что пониженный уровень сексвязыва-

ющего глобулина, свидетельствующий о наличии гиперандрогении, является независимым фактором риска развития СД II типа, артериальной гипертензии, ССЗ и повышенной смертности у женщин. Также отмечена тесная связь между снижением уровня секссвязывающего глобулина и развитием висцерального ожирения. Гиперинсулинемия вызывает повышение продукции андрогенов яичниками и подавляет выработку секссвязывающего глобулина в печени.

Известно, что женщины с ожирением реже подвержены развитию остеопороза в связи с повышенной периферической конверсией андрогенов в эстрогены. Женщины с СД II типа часто имеют повышенную плотность костной ткани. Связующим звеном между индексом массы тела и плотностью костной ткани может быть гиперинсулинемия. Инсулин структурно похож на инсулиноподобный фактор роста, являющийся важным регулятором образования кости, кроме того инсулин вызывает пролиферацию остеобластов. Взаимоотношения этих факторов и их значимость в развитии остеопороза до конца не ясны [8, 11].

Женщины с СД в 2-3 раза чаще страдают инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы. Инфицированию мочевых путей при СД способствуют декомпенсация СД, длительная глюкозурия, снижение иммунитета, диабетическая висцеральная нейропатия с развитием нейрогенного мочевого пузыря.

С целью изучения особенностей течения климактерического периода при СД в клинике эндокринологии было обследовано 37 пациенток с СД, из них 11 находились в перименопаузе, 26 - в постменопаузе, 9 пациенток - в раннем постменопаузальном периоде (< 5 лет), 17 - в позднем (> 5 лет). Группу 1 составили 5 пациенток с СД I типа, средний возраст  $51,6 \pm 3,83$ , группу 2 - 32 пациентки с СД II типа, средний

возраст  $55,30 \pm 1,19$ . У 35 пациенток отмечено наличие АГ, из них эссенциальная АГ была у 17 пациенток. У 27 женщин наблюдались системный атеросклероз, ИБС. Группа 2 отличалась большей длительностью артериальной гипертензии и постменопаузального периода.

С увеличением длительности постменопаузального периода отмечено ухудшение показателей ОХС, ЛПНП, эндотелина I, однако различия не были достоверны.

Выявленные корреляции показывают, что у пациенток с СД I типа длительность СД и степень компенсации углеводного обмена оказывают значительное влияние на выраженность эндотелиальной дисфункции, которая не зависит от продолжительности постменопаузы. В группе пациенток с СД II типа большую роль играют нарушения липидного спектра, зависящие от степени ожирения, наличия висцерального ожирения, длительности АГ и постменопаузального периода.

Учитывая все особенности течения постменопаузального периода, при СД важна первичная профилактика, своевременная диагностика и вовремя начатое лечение. Помимо широко известных мер, направленных на лечение нарушенного углеводного обмена, АГ, гиперлипидемии и прочих осложнений СД и сопутствующих заболеваний, ЗГТ является стандартом в лечении и профилактике ССЗ и других проявлений климактерия. При обследовании 4409 женщин с СД II типа по поводу приема ЗГТ было выявлено снижение риска ССЗ на 50% [19].

**Особенности течения климактерического периода у женщин с заболеваниями щитовидной железы.** Было обследовано 116 женщин в возрасте от 48 до 59 лет ( $52 \pm 1,8$ ) с жалобами, характерными для менопаузального синдрома, без указания в анамнезе заболеваний эндокринной системы. Заболевания щито-

видной железы были выявлены у 33 из всех обследованных женщин (28%); в основном имели место узловые изменения железы (16.3 %).

Вазомоторные проявления климактерического синдрома могут маскировать симптомы диффузного токсического зоба (ДТЗ), которые, в свою очередь, могут повлиять на течение постменопаузы и развитие связанных с ней осложнений.

При проведении двухэнергетической рентгеновской сенситометрии недоминантного предплечья на аппарате DTX - 200 («Остеометр», Дания) и количественной компьютерной томографии позвоночника на аппарате X-tension (Toshiba, Япония) установлено, что у женщин пери- и постменопаузального возраста, имеющих в анамнезе ДТЗ, (дебют ДТЗ не менее чем 7 лет назад с отсутствием аменореи в течение репродуктивного периода, родственницы которых не имели остеопоротических переломов, не ограничивающие себя в пищевых продуктах, содержащих кальций), снижение объемной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника выявлялось (Т-критерий) более чем в 60% случаев, причем остеопения - у 40% пациенток, а остеопороз - у каждой пятой. При исследовании недоминантного предплечья большие изменения были обнаружены в ультрадистальном отделе в сравнении с дистальным.

Принимая во внимание неоднородность обследованных женщин по степени компенсации ДТЗ (обследовались женщины в состоянии как тиреотоксикоза, так и эутиреоза) и обнаружение корреляционной зависимости объемной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника с уровнем ТТГ и свободного трийодтиронина на момент обследования, были отдельно выделены 9 пациенток, болеющих ДТЗ более 7 лет и находящихся на момент обследования в декомпенсации. Пациентки этой группы не

отличались от женщин, находящихся на момент обследования в состоянии эутиреоза по возрасту, времени наступления и длительности менопаузы, росту, весу, длительности ДТЗ.

При проведении QCT позвоночника было обнаружено, что более чем у 75% этих женщин отмечалось снижение объемной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий). Однотипные изменения были обнаружены в ультрадистальном и дистальном отделах (более 50%) по данным биоэнергетической рентгеновской денситометрии недоминантного предплечья.

Для женщин с некомпенсированным гипотиреозом в постменопаузе характерно усугубление нарушений липидного обмена и взаимоотношение в плане развития атеросклероза и ССЗ.

**Особенности течения климактерического периода у женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом (ГГ).** Были обследованы 24 женщины с первичным ГГ, в том числе 23 в возрасте от 45 до 72 лет (средний возраст  $50,1 \pm 2,6$ ) и 1 женщина в возрасте 40 лет (экстирпация матки в анамнезе по поводу миомы). При проведении ЯМР-томографии головного мозга были выявлены у 6 женщин макроаденомы, у 7 - микроаденомы гипофиза, у 5 - признаки «пустого» турецкого седла. У 6 пациенток патологических изменений гипоталамо-гипофизарной области не отмечено.

Концентрация уровня эстра-

диола в группе больных в менопаузе была существенно ниже возрастной нормы. При исследовании корреляционной связи обнаружена обратная зависимость между выраженностью гиперпролактинемии и содержанием эстрадиола, определена обратная зависимость между уровнями ПРЛ и ФСГ, т.е. при повышении уровня ПРЛ в крови более 1000 мкЕд/мл отмечалось достоверное снижение уровня ФСГ. Между уровнем ПРЛ и показателями содержания ЛГ для данного возраста больных имела место слабая отрицательная связь.

Надо отметить, что различные психоэмоциональные нарушения у больных с гиперпролактинемией различного генеза выявляются чаще с момента заболевания, однако после достижения климактерического периода эти симптомы усиливаются, особенно депрессивно-тревожные состояния.

Характерные изменения урогенитального тракта у больных с гиперпролактинемией выявляются в более раннем по сравнению с общей популяцией возрасте, что можно объяснить сопутствующим гиперпролактинемии снижением продукции эстрогенов. Диспареунию отмечали 6 обследованных женщин, на неприятные выделения по типу неспецифического кольпита жаловалась половина пациенток.

Среди уродинамических нарушений часто наблюдались никтурия, поллакиурия, дизурические явления. Стрессорное недержание мочи - при кашле, смехе, физичес-

кой нагрузке - наблюдалось у 12 человек (50%). Не было найдено достоверной зависимости частоты и выраженности урогенитальных нарушений от формы заболевания, однако на встречаемость этой патологии убедительно влияла длительность заболевания, что еще раз подтверждает роль гипострогении развивающейся с момента возникновения гиперпролактинемии.

С целью оценки возможного влияния ГГ на костную ткань было обследовано 27 женщин в возрасте от 43 до 66 лет [ $50,3 \pm 5,3$  ( $M \pm m$ )], болеющих ГГ. В исследование включались женщины пери- и постменопаузального возраста, болеющие ГГ, с дебютом ГГ в репродуктивном возрасте, с длительностью ГГ более 10 лет, родственницы которых не имели остеопоротических переломов, не ограничивающие себя в пищевых продуктах, содержащих кальций.

У обследованных женщин, снижение объемной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (QCT) выявлялось (Т-критерий) практически в 80% случаев, причем остеопения - у каждой второй, а остеопороз - у каждой четвертой. В сравнении с возрастной нормой (Z-критерий) остеопения встречалась лишь у 8 женщин (28,73%). При исследовании недоминантного предплечья (DX-200) большие изменения были обнаружены в дистальном отделе в сравнении с ультрадистальным. При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная зависи-

Характеристика пациенток с СД. ( $M \pm m$ )

Таблица 1

Заболевания	СД I типа (n=5)	СД II типа (n=32)	p
HbA1c%	$8,0 \pm 0,87$	$8,13 \pm 0,41$	нд
ОХС, ммоль/л	$6,59 \pm 0,72$	$6,57 \pm 0,25$	нд
ТГ, ммоль/л	$1,36 \pm 0,31$	$2,31 \pm 0,23$	нд
ЛПНП, ммоль/л	$4,37 \pm 0,44$	$4,2 \pm 0,22$	нд
ЛПВП, ммоль/л	$1,6 \pm 0,34$	$1,31 \pm 0,06$	нд
Эндотелин I, пг/мл	$1,91 \pm 0,94$	$1,52 \pm 0,76$	нд

мость между показателями объемной плотности кости в поясничных позвонках (Т-критерий) и возрастом обследуемых пациенток, длительностью менопаузы, максимальным уровнем ПРЛ. Обратная зависимость выявлена между показателями плотности костной ткани в дистальных и ультрадистальных отделах недоминантного предплечья и длительностью менопаузы. Положительная зависимость обнаружена с весом и индексом массы тела. Между плотностью костной ткани в дистальном отделе недоминантного предплечья и максимальной концентрацией ПРЛ, длительностью ГГ выявлена обратная зависимость. Представленные результаты были достоверными ( $p < 0,05$ ).

**Менопауза и первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (1-ХНН):** Лечение 1-ХНН (болезнь Аддисона) подразумевает пожизненную заместительную терапию препаратами кортикостероидов. Несмотря на то, что терапия кортикостероидами является наиболее частой причиной развития вторичного остеопороза, в настоящее время имеется лишь небольшое число работ, исследующих минеральную плотность костной ткани у пациентов с 1-ХНН. Специфическими факторами риска развития остеопении при 1-ХНН могут быть абсолютный дефицит надпочечниковых андрогенов и высокая частота сопутствующих аутоиммунных эндокринопатий, в том числе синдрома преждевременного истощения яичников у женщин.

В исследование минеральной плотности костной ткани были включены 33 женщины в возрасте  $48,85 \pm 2,07$  лет с длительно-

стью 1-ХНН  $10,33 \pm 1,4$  года.

Все пациентки на протяжении исследования получали заместительные дозы синтетических кортикостероидов в том или ином сочетании, как правило преднизолон (5-7,5 мг в сутки), реже дексаметазон (0,5 мг в сутки). Обязательным компонентом заместительной терапии был 96-фторкортизол (кортинэфф) в дозе 0,05 - 0,1 мг в сутки. У 27 женщин (81,1%) 1-ХНН имела аутоиммунный, а у 6 туберкулезный генез. Исследование МПК проводилось методами двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии метафиза лучевой кости (ДРА) и количественной компьютерной томографии тел поясничных позвонков (ККТ).

По данным обоих методов, у женщин с ХНН не менее 80% случаев остеопении и остеопороза приходится на пациенток в постменопаузе. При корреляционном анализе МПК и длительности постменопаузы, по данным обоих методов костной сенситометрии, была выявлена сильная отрицательная корреляция: для ДРА -  $0,63 \pm 0,14$  ( $p < 0,01$ ), для ККТг -  $0,71 \pm 0,17$  ( $p < 0,01$ ).

При разделении пациенток с 1-ХНН со сниженной и нормальной МПК по Z-индексу были получены группы, достоверно не отличающиеся по возрасту, длительности заболевания и соответственно длительности заместительной терапии. Отсутствие различий между пациентками с нормальной и сниженной МПК по длительности заместительной терапии кортикостероидами свидетельствует о том, что уменьшение МПК, вероятно, происходит по механизмам, отличающимся от таковых

при остеопении, индуцированной глюкокортикоидами.

Таким образом, несмотря на то, что при первичном гипокортицизме имеется ряд специфических факторов риска развития синдрома остеопении, наиболее важным из них для женщин является длительность постменопаузы, что определяет целесообразность назначения пациенткам, достигшим менопаузы, заместительной терапии эстрогенами.

**Эффекты ЗГТ.** ЗГТ оказывает комплексное воздействие на многие звенья в цепи развития климактерических расстройств. В основном это связывают с действием эстрогенов. Эстрогены оказывают кардиопротективное действие за счет влияния на липиды, метаболизм гомоцистеина, факторы гемостаза, эндотелий-зависимый и эндотелий-независимый тонус сосудов и периферическую сосудистую резистентность, сократительную функцию сердечной мышцы, обладают антиоксидантным эффектом, антиаритмическим действием, способны стабилизировать лизосомальные мембраны кардиоцитов, снижают вход ионов кальция в коронаро- и кардиомиоциты, угнетают пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток. Эти эффекты опосредуются через связывание с гормональными рецепторами, вазоактивными пептидами, простагландинами, влияние на коллаген и глюкозаминогликаны сосудистой стенки [5,10].

Данные о влиянии эстрогенов на углеводный обмен и инсулинорезистентность противоречивы. Это связано с опытом применения синтетических эстрогенов, входящих в состав оральных контрацептивов, которые

Результаты исследования МПК у женщин с 1-ХНН

Таблица 2

Метод	n	Т-индекс			Z-индекс		
		норма	osteопения	osteопороз	норма	osteопения	osteопороз
ДРА	33	19 (57,6%)	8 (24,2%)	6 (18,2%)	22 (66,7%)	8 (24,2%)	3 (9,1%)
ККТ	19	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0

приводили к изменению углеводного обмена [4,16]. Однако все больше исследований свидетельствует о благоприятной роли натуральных эстрогенов при СД. Натуральные эстрогены обладают влиянием на скелетную мускулатуру, регулируют транспорт глюкозы путем транслокации транспортера 4, подавляют базальную продукцию глюкозы печенью, нормализуют соотношения проинсулинемия/инсулин в пользу последнего. По данным исследований, назначение эстрогенов приводит к повышению уровня секссвязывающего глобулина, смягчению гиперандрогении и инсулинорезистентности, повышению толерантности к глюкозе, снижению гликированного гемоглобина, инсулина и гликемии натощак. По некоторым данным, применение ЗГТ снижает риск развития СД в 4,8 раз [7]. Было показано, что выраженность влияния эстрогенов на углеводный и липидный обмен может зависеть от пути введения гормонов. Трансдермальное применение эстрогенов вызывает более значительное по сравнению с таблетированными формами повышение чувствительности к инсулину, снижение уровня инсулина натощак, но менее выраженное влияние на липиды.

Эффекты эстрогенов при урогенитальных расстройствах включают среди прочих пролиферацию влагаллищного эпителия, увеличение количества лактобацилл, гликогена, снижение рН влагаллищного содержимого, улучшение кровоснабжения стенки влагаллища, всех слоев уретры, мышц тазового дна, увеличение количества уретральной слизи и стимулирование секреции иммуноглобулинов парауретральными железами, что создает биологический барьер для развития восходящей мочевой инфекции.

К механизмам влияния эстрогенов на костную ткань относят активацию синтеза кальцитонина, блокаду активности паратгормона посредством снижения

его синтеза или чувствительности остеокластов, снижение чувствительности костной ткани к рассасывающему действию метаболитов витамина D<sub>3</sub>, превращение витамина D<sub>3</sub> в активную форму, усиление всасывания кальция в кишечнике, снижение катаболического эффекта тироксина за счет усиления синтеза тиреоглобулина.

Эстрогены и гестагены (норстероиды) оказывают антагонистическое действие на сосудистую реактивность и проницаемость сосудистой стенки, хотя сам прогестерон практически не изменяет вазопрокторную, включая антиатеросклеротическую и вазодилаторную активность эстрогенов [1]. Существуют две точки зрения о влиянии прогестина на липидный обмен и состояние систем гемостаза и фибринолиза. Первая - прогестин (не уточняется, какие именно), не оказывают отрицательного действия и не уменьшают положительного влияния эстрогенов [13,15,18]. Вторая - прогестерон и его производные вызывают минимальные изменения величины липопротеинов и холестерина крови, в физиологических концентрациях не влияют на тромбоцитарную агрегацию, активность факторов коагуляции и систему фибринолиза, хотя при длительном применении могут снижать уровень антитромбина III с повышением концентрации гемостатического фактора VIII [2,5].

Норстероиды (левоноргестрел, норэтистерона ацетат) ухудшают липидный спектр крови в атерогенном направлении, могут усиливать активность системы коагуляции крови. Прогестерон оказывает отрицательное инотропное действие с уменьшением систолического выброса и снижением системного внутрисосудистого давления путем коронародилаторного эффекта за счет угнетения кальциевого входа в коронаро- и кардиомиоциты [1-3]. Производные прогестерона

в зависимости от химического строения могут оказывать и кардиостимулирующее действие. Прогестерон может оказывать эндотелий-независимое коронародилаторное действие [2].

В отношении влияния прогестина на углеводный обмен существующие точки зрения неоднозначны. Согласно одной из них, прогестерон и его производные не влияют на углеводный обмен и не устраняют положительного воздействия эстрогенов. В то время как производные андрогенов могут снижать толерантность к глюкозе, увеличивать инсулинорезистентность. По другим данным, не только левоноргестрел, но и медроксипрогестерон ацетат повышают инсулинорезистентность и ухудшают толерантность к глюкозе. Препараты ЗГТ, содержащие норэтистерон ацетат, относительно нейтральны. Препараты ЗГТ, содержащие дидрогестерон, сохраняют полезное влияние эстрогенов на метаболизм углеводов [12]. В одном из исследований было показано, что прогестерон не влияет на утилизацию глюкозы периферическими тканями, но снижает способность инсулина подавлять эндогенную продукцию глюкозы печенью [17].

Целесообразность комбинирования эстрогенов с теми или иными формами гестагенов имеет особое значение при назначении препаратов женщинам с эндокринными заболеваниями с учетом особенностей течения климактерического периода.

Из имеющихся данных стоит отметить, что применение эстрафема (17β-эстрадиол), трисеквенс (17β-эстрадиола, норэтистерона ацетата), дивины (эстрадиол валерат, медроксипрогестерон ацетат) в течение 2, 6, 12 месяцев соответственно у женщин с СД оказывало положительное влияние на липидный спектр и углеводный обмен [4,7,16]. Однако по результатам ARIC STUDY для женщин с СД характерно меньшее, чем для женщин



## ЛИТЕРАТУРА

без СД повышение уровня липопротеинов высокой плотности и значительное повышение уровня триглицеридов, что создает опасность возникновения панкреатита [13, 19].

До получения достаточного числа данных у женщин с СД следует отдавать предпочтение препаратам, содержащим гестаген, максимально приближенный по свойствам к натуральному ПГ или его производным. Это препараты фемостон (17β-эстрадиол, дидрогестерон), климен (эстрадиол валерат, ципротерон ацетат). Возможно применение препаратов, содержащих норэтистерон ацетат, андрогенные свойства которого выражены меньше, чем у левоноргестрела - трисеквенс, клиогест. Те же рекомендации можно отнести к назначению препаратов женщинам с гипотиреозом.

У женщин с астеническим синдромом, гипотонией, снижением либидо, остеопорозом (ДТЗ, 1-ХНН) обосновано применение гинодиан-депо (эстрадиол валерат, прастерона энантат), ливиала (тиболон), обладающих андрогенной активностью.

При урогенитальных расстройствах возможно применение овестина (эстриола) в таблетированной форме или местно (свечи, крем).

Таким образом, женщины с заболеваниями эндокринной системы могут получить шанс prolongации и улучшения качества жизни за счет снижения осложнений климактерия и основного заболевания. Несмотря на весь груз проблем, который часто сопровождает женщину в этом возрасте, женщина должна любить себя, заботиться о себе, а мы, врачи, должны предоставить ей все возможности для осуществления этой нелегкой задачи.

1. Караченцев А.Н., Сергеев П.В. «Вазоактивные эффекты половых гормонов.» // Проблемы эндокринологии, 1997, N 2, т. 43, стр. 45-53
2. Караченцев А.Н., Сергеев П.В., Матюшин А.И. «Гестагены и сердце.» // Проблемы эндокринологии, 1996, N 2, т. 42, стр. 42-45
3. Матюшин А.И., Караченцев А.Н., Исаева С.А., Мамбетова А.Ж. «Сравнительная оценка инотропного действия липофильных и гидрофильных форм 17 бета эстрадиола и прогестерона.» // Проблемы эндокринологии, 1997, N 6, т. 43, стр. 43-45
4. Попков С.А., Старкова Н.Т. Морозова Т.П., Волобуева Ю.В. «О лечении климактерических расстройств у женщин при сахарном диабете II типа» // Проблемы эндокринологии 1996, N 5, т. 42, стр. 18-20
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М., 1995, стр. 191
6. American Diabetes Association 57th Annual Meeting And Scientific Sessions June 21-24, 1997 Boston, Mass. // Clinician Reviews, 1997, 7(8): 162-165, 168-170
7. Andersson B., Mattsson L.-A., Hahn L. et al. Estrogen replacement therapy decreases Hyperandrogenicity and improves Glucose Homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. // J. of Clinical. and Metabolism, 1997, Vol. 82, No. 2, p. 638-643
8. Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D. Does Hyperinsulinemia Preserve Bone? // Diabetes Care, 1996, Vol. 19, No 12, p. 1388-92
9. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes, 10-11 February 1998, Miami, Florida. // Clinical diabetes, 1998, Vol. 16, No. 4
10. Gilligan D.M., Badar D.M., Panza

J.A., Quyyumi A.A., Cannon R.O. 3rd. Acute Vascular Effects of Estrogen in Postmenopausal Women. // Circulation, 1994, 90(2):786-91

11. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G., «Сахарный диабет, гипертензия и сердечно-сосудистая патология: какова роль окислительного стресса?» // Metabolism, 1995; 44-363-368

12. Godsland I. «Принципы и практика использования ЗГТ у женщин с симптомами диабета.» // Климактерий и постменопауза, 1997 (2), стр 28

13. Grodstein F et. al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. // The New England J. of Medicine, 1996; 335: 453-61

14. Jovanovic-Peterson L. Hormone replacement therapy and diabetes. // Clinical diabetes., 1996 Nov./Dec., p. 142-147

15. Kaplan R.C., Heckbert S.R., Weiss N.S. et. al. Postmenopausal Estrogens and Risk of Myocardial Infarction in Diabetic Women. // Diabetes Care, 1998, Vol. 21, No. 7, p. 1117-21

16. Luotola H., Pyorala T., Loikkanen M. Effects of Natural Oestrogen/ Progestogen Substitution Therapy on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Post-menopausal Women. // Maturitas 8 (1986) , p. 245-253

17. Nelson T., Shulman G., Grainger D., Diamond M.P. Progesterone Administration Induced Impairment of Insulin Suppression of Hepatic Glucose Production. // Fertil. Steril., 1994, 62(3):491-6

18. Ottesen B., Sorensen M.B. Women at cardiac risk: is HRT the route to maintaining cardiovascular health? // Int. J. Gynaecol. Obstet, 1997, 59 Suppl. 1 :S19-27

19. Robinson J.S., Folsom A.R., Nabuisi A.A., Watson R., Brancati F.L., Cai J. Can postmenopausal hormone replacement improve plasma lipids in women with diabetes? The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. // Diabetes Care, 1996, Vol. 19 ,No. 5 , p.480-5

**Внимание!**  
**Порядок подписки на 1999 год.**

1. Переведите в адрес редакции "Журнал акушерства и женских болезней" соответствующую сумму почтовым переводом:

**198904, г. Санкт-Петербург, Ст. Петергоф, ул. Суворовская 3/11 "Журнал акушерства и женских болезней", телефон отдела распространения 428-7777.**

2. Заполните подписной купон и вместе с квитанцией почтового перевода перешлите в адрес редакции.

3. Оформить подписку на журнал можно также через агентство "Роспечать". Индекс по каталогу 38497.

4. Стоимость подписки на 1999 год (4 номера):

- 40 долларов США для зарубежных подписчиков;

- 100 рублей для индивидуальных подписчиков;

- 180 рублей для организаций.

**ПОДПИСНОЙ КУПОН**

Прошу оформить подписку на "Журнал акушерства и женских болезней" на 199\_\_ год.

Количество экземпляров \_\_\_\_\_

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Организация \_\_\_\_\_

Почтовый адрес \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_ Факс \_\_\_\_\_

К купону прилагается квитанция почтового перевода \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ (дата)  
на сумму (прописью) \_\_\_\_\_