

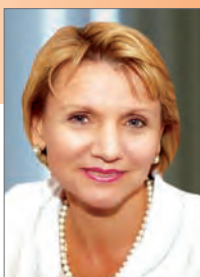


Гінекологія

Акушерство

Репродуктологія

№ 3 (27)
жовтень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 89326



Член-кореспондент
НАМН України

Тетяна Татарчук

**«Простір жіночого здоров'я»
(Woman's Health Space):
освітній проект
для гінекологів України**

Читайте на сторінці **17**



Доктор медичних наук,
професор

Ірина Жабченко

**Звичне невиношування: що
необхідно робити
і чого робити не слід**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук,
професор

Юлія Давидова

**Відновлення сексуальної
активності як одне із завдань
післяпологової реабілітації
жінок після епізіотомії**

Читайте на сторінці **54**

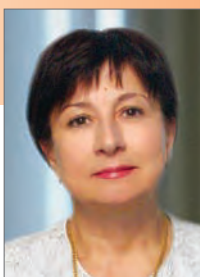


Доктор медичних наук,
професор

Елена Носенко

Индукция овуляции

Читайте на сторінці **44**



Кандидат
медичних наук
Ольга Демченко

**Современные аспекты
проблемы гемолитической
болезни плода
и новорожденного**

Читайте на сторінці **20**



німесулід
Німесил[®]



**30 пакетиків, гранули для
оральної суспензії¹**



**100 мг німесуліду у кожному
пакетику, по 100 мг два рази на
добу¹**



курс лікування до 15 діб¹

Нестероїдний протизапальний засіб¹



**більш низький ризик гастроінтестинальних
геморагічних ускладнень у порівнянні
з іншими НПЗП^{2,3}**



інгібує колагеназу (до 91,9%)^{4*}



інгібує IL-1^{5*}, IL-6^{5*,6}, IL-8^{5*} та субстанцію «Р»⁶



додаткове інгібування ФНП-α⁷ (до 70%)^{7*}

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання. Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб.

Побічні дії. Анемія, еозинфілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жажливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейе), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12-палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаз, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліморфна, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астения, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також іншу більш докладну інформацію дивіться в інструкції для медичного застосування препарату Німесил[®] №222 від 16.04.2015.

Виробник Німесил[®]: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютікалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препарату Німесил[®] від 16.04.2015 №222.

² Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

³ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoeconomics and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

⁴ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423, (адаптовано таб.1).

⁵ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

⁶ Bianchi M, Broggini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

⁷ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

* Дослідження «in vitro».

** У високих концентраціях, експериментальні дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Елевіт® Пронаталь – вітамінно - мінеральний комплекс з потужною доказовою базою



- На 92% знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки*
- На 58% знижує ризик розвитку вад серця*
- На 79% знижує ризик розвитку вад сечостатевої системи*
- На 81% знижує ризик розвитку вад кінцівок*



*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec;2(6):437-49.

Реклама, для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. Повна інформація наведена в інструкції для застосування.
РП №UA/9996/01/01 від 01.08.2014, ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б.
В макеті використане графічне (художнє) зображення
L.UK.MKT.CC.02.2017.0231

Ефективність препарату Елевіт® Пронаталь у профілактиці порушень плацентації

21-22 вересня 2017 року в м. Одесі відбулась важлива подія – Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука». Цей масштабний захід проведено завдяки підтримці Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Національної академії медичних наук (НАМН) України, Асоціації акушерів-гінекологів України, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та Українського державного інституту репродуктології. Науково-практична конференція зібрала провідних науковців та лікарів-практиків, яких цікавлять актуальні проблеми акушерсько-гінекологічного профілю. Створення оптимальних умов для ефективного лікування жінок та підвищення їх репродуктивного потенціалу – пріоритетні напрями діяльності лікаря-гінеколога. Значний інтерес учасників конференції до нагальних медико-соціальних проблем, про що свідчила їх активна участь у дискусіях, зумовив робочу, дійсно продуктивну, атмосферу заходу. У рамках окремого секційного засідання його учасники мали можливість ознайомитися з сучасними методами лікування безпліддя та новітніми досягненнями репродуктивної медицини.

Протягом останнього десятиліття в Україні домінує тенденція до зниження народжуваності, що призводить до істотних демографічних втрат. Лише за період із 1993 по 2013 р. чисельність населення зменшилась на 12,9%. Подібна ситуація спостерігається і в поточному році: станом на 1 липня 2017 року чисельність населення становила 42 млн 457 тис. осіб, що, за оцінками Державної служби статистики України, на 126,9 тис. осіб менше, ніж на початку року. Одна з основних причин зменшення приросту населення – низький рівень народжуваності в Україні. За даним показником наша держава займає 186-те місце серед 226 країн світу. Зменшення кількості жінок фертильного віку, а також дівчат віком до 18 років створює передумови для подальшого зниження чисельності населення держави. Наявна ситуація викликає значне занепокоєння медичної спільноти. Основними причинами демографічних проблем в Україні є: малодітні сім'ї, висока частота переривання вагітності шляхом абортів, зростання рівня дитячої смертності.

У рамках секційного засідання, що відбулося на другий день конференції, про профілактику порушень плацентації у жінок, які проходять програму допоміжних репродуктивних технологій, розповіла під час свого виступу **завідувач кафедри акушерства та гінекології ім. професора І.Д. Ланового ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», професор, доктор медичних наук Наталія Іванівна Геник.**

– Актуальність проблеми безпліддя зростає з кожним роком, вона привертає дедалі більшу увагу не тільки репродуктологів, а й акушерів-гінекологів. Частота безпліддя в Україні, за різними даними, становить 15-20%. Високий рівень цього показника та відсутність тенденції до його зниження створюють проблеми державного масштабу (Е.В. Капустін, 2016). Тому відновлення репродуктивної функції жінок, які страждають на безпліддя, є важливою медико-соціальною проблемою сучасності та потребує впровадження у практику новітніх досягнень медицини. Фундаментальні дослідження в галузі репродуктології людини ознаменували нову епоху в лікуванні безпліддя – епоху допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), завдяки яким багато безплідних подружніх пар зможуть відчувати справжнє щастя батьківства.

Сьогодні екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), або запліднення *in vitro* (ЗІВ), та перенос ембріонів (ПЕ) є одними з найбільш перспективних методів лікування безпліддя. Незважаючи на високу результативність ДРТ, більшість індукованих вагітностей характеризуються розвитком різноманітних ускладнень, що призводить до переривання кожної другої вагітності. Показник успішної імплантації ембріонів з розрахунку на один перенос не перевищує 20-35%. При цьому частота невиношування вагітності після застосування ДРТ коливається від 11 до 66%, що знижує результативність лікування безпліддя (Ю.А. Лизікова, 2010). За даними Всесвітнього звіту з методів допоміжної репродукції, тільки 70-80% клінічних вагітностей після ЗІВ закінчуються живонародженням (О.Н. Аржанова, 1999; Є.А. Коломніна, 2002; В.В. Веселовський, 2003). Основними причинами репродуктивних втрат у пацієнток із безпліддям, включених у програму ДРТ, є такі: локальне передчасне відшарування хоріона, що призводить до плацентарної дисфункції, мимовільне переривання вагітності, дистрес

плода, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, перинатальна захворюваність і смертність (Л.Г. Бойчук, 2009). Тому нині існує потреба в оптимізації програми прегравідарної підготовки у пацієнток із безпліддям, які включені у програму ДРТ і мають підвищений ризик порушення імплантації.

З цією метою наша група (Н.І. Геник, Н.В. Литвин) провела дослідження, в ході якого обстежено 100 жінок із безпліддям гормонального і трубно-перитонеального генезу, у яких вагітність наступила після проведення ЗІВ із ПЕ. У першу групу порівняння було включено 50 жінок, для яких застосовували стандартну схему ведення вагітності після ЗІВ. Основну групу склали 50 жінок, яким проводилась запропонована прегравідарна підготовка. У контрольну групу входили 30 жінок із фізіологічною вагітністю. Запропонована схема лікування включала застосування протягом 3 міс мультівітамінного комплексу із підвищенням вмісту фолієвої кислоти Елевіт® Пронаталь, L-аргініну, тіатріазоліну та поліненасичених жирних кислот. Після настання вагітності жінки продовжували прийом препарату Елевіт® Пронаталь та поліненасичених жирних кислот. У дослідженні використовували такі методи обстеження пацієнток: загальноклінічні, функціональні (ультразвукові методи діагностики), визначення рівня гормонів (зокрема, естрадіолу, прогестерону, β-хоріонічного гонадотропіну), імуноферментні аналізи (оцінка факторів ендотеліальної дисфункції), імунологічні тести (оцінка цитокінового профілю), статистичні методи обробки отриманих даних. Середній вік жінок контрольної групи становив 24,5±0,8 року, жінок основної групи та групи порівняння – 31,1±0,62 року та 31,5±0,65 року відповідно. Вік кожної п'ятої жінки був старше 36 років. В основній групі та групі порівняння кількість жінок із першою вагітністю становила 28 (56%) та 27 (54%) відповідно, у групі контролю – 22 (73,3%). Слід зазначити, що у жінок обох досліджуваних груп причини безпліддя були аналогічними: чільну позицію займали гормональні порушення, на 2-му місці були трубно-перитонеальні причини, на 3-му – поєднані фактори. У 18% випадків виявлено >3 спроб ЕКЗ в анамнезі, у 67% – програму ДРТ застосовано вперше. Привертає увагу структура екстрагенітальної патології в жінок обох груп. У 56% учасниць основної групи та у 58% групи порівняння було виявлено ожиріння. Нижчими були показники частоти захворювань органів серцево-судинної, травної, дихальної та сечовидільної систем, патології щитоподібної залози. У структурі гінекологічної захворюваності найчастіше зустрічались запальні захворювання органів малого таза (62% – у жінок основної групи, 68% – у групі порівняння). Серед інших станів, які істотно ускладнювали ведення вагітності, виявлено наявність: мікст-інфекції, патології ендометрія, захворювання шийки матки, синдрому полікістозних яєчників, фіброміоми матки, ендометріозу, доброякісних кістозних утворень придатків матки. Жінки обох груп, які брали участь у дослідженні, мали оперативні втручання в анамнезі (гістероскопія, операції на маткових трубах, кістектомія, вишкрібання порожнини матки, адгезіолізис, міомектомія, апендектомія).

Після застосування програми ДРТ клінічна вагітність настала у 84% жінок основної групи та 76% жінок групи порівняння. На тлі застосування запропонованої схеми



Н.І. Геник

прегравідарної підготовки отримано такі результати дослідження: при ультразвуковому обстеженні ознаки загрози переривання вагітності (локальний гіпертонус міометрія, наявність відшарування хоріона у вигляді ретрохоріальної гематоми) спостерігались в основній групі у 8 (16%) вагітних, у групі порівняння – у 21 (42%). У контрольній групі сегментарних скорочень матки та ділянок відшарування хоріона не виявлено. Найбільша кількість ретрохоріальних гематом виявлено у терміні вагітності 8,2±1,2 тижня. Слід зазначити, що ця ознака спостерігалась у 15 (30%) жінок основної групи, а у групі порівняння – у 7 (14%). Загибель ембріона встановлено у 6 (12%) жінок основної групи та у 14 (26,9%) групи порівняння. Результати проведеного клінічного аналізу продемонстрували, що репродуктивні втрати переважають у ранні терміни вагітності (у 63,41% випадків), а саме у 5-7 тижні вагітності. Ефективність застосування запропонованої схеми прегравідарної підготовки підтверджують дані лабораторних досліджень. Гормональні, імуноферментні та імунологічні тести проводили в різні терміни вагітності. При оцінці гормонального статусу жінок виявлено зниження рівня прогестерону та підвищення рівнів естрадіолу і β-хоріонічного гонадотропіну в обох групах, проте такі коливання показників менш виражені в основній групі. За даними імунологічного аналізу встановлено істотне підвищення рівня інтерлейкіну Іβ та фактора некрозу пухлин (TNF) у вагітних групи порівняння, особливо у жінок із виявленою ретрохоріальною гематомою на 5-7 тижні вагітності. Натомість кількість протизапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну 4, який сприяє нормальній імплантації та плацентації, була більшою у вагітних основної групи, порівняно з жінками групи порівняння. Також проведено аналіз маркерів ендотеліальної дисфункції. Згідно з результатами дослідження, рівень ендотеліну-1 був підвищений у вагітних обох груп із істотною перевагою у жінок групи порівняння. Концентрація оксиду азоту була вищою у жінок основної групи.

Важливою складовою прегравідарної підготовки жінок основної досліджуваної групи було застосування мультівітамінно-мінерального препарату Елевіт® Пронаталь фармацевтичної компанії «Байер» протягом 3 міс. За рахунок 12 вітамінів, 3 мінералів та 4 мікроелементів цей лікарський засіб забезпечує оптимальний рівень мікроелементів в організмі матері та плода, які необхідні для коректного обміну речовин, синтезу вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот та протеїнів. Ці сполуки є структурними компонентами амінокислот, колагену та нейротрансмітерів. У результаті оцінки ефективності та безпеки препарату Елевіт® Пронаталь встановлено, що його застосування в період планування вагітності як складової прегравідарної підготовки, а також протягом 3 міс під час вагітності істотно знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки, вроджених вад серцево-судинної, сечовидільної, травної та опорно-рухової систем. Крім того, вітамінно-мінеральна підтримка за рахунок оптимального вмісту фолієвої кислоти та заліза у складі препарату запобігає розвитку анемії. Застосування лікарського засобу Елевіт® Пронаталь сприяє полегшенню нудоти та блювання на ранніх термінах вагітності.

Отже, запропонована схема прегравідарної підготовки із включенням мультівітамінно-мінерального препарату Елевіт® Пронаталь у жінок з індукованою вагітністю за рахунок збалансування імунологічних та ендотеліальних факторів покращує мікроциркуляторні процеси, дозволяє прискорити регрес ознак загрози переривання вагітності та сприяє успішній пролонгації вагітності у жінок із порушеннями плацентації.

Підготувала Ілона Цюпа

Ефективність німесулід у лікуванні масталгії

Біль у грудних залозах (масталгія) є однією з найчастіших причин звернення до гінеколога. Цей симптом може бути пов'язаний із наявністю багатьох специфічних захворювань, зокрема запальних процесів, великих кіст, ектазії проток (перидуктальний мастит), склерозуючого аденозу, раку, наслідків травми тощо. Проте здебільшого масталгія обумовлена фіброзно-кістозною мастопатією або невідомими причинами (функціональна, або ідіопатична, масталгія).

Чітких рекомендацій щодо лікування ідіопатичної масталгії не розроблено, по суті, воно є симптоматичним і зазвичай включає анагететики та загальнооздоровчі заходи. У дослідженнях різних гормональних і негормональних методів, у яких застосовувалась суб'єктивна оцінка болю, ефективність лікування варіювала від 0 до 75%, при цьому відносно більш виражений ефект продемонстрували бромекриптин, даназол, олія примули вечірньої і тамоксифен. Однак у більшості цих досліджень частота рецидиву масталгії після припинення лікування сягала 50%. Проте якщо оцінювались об'єктивні параметри, ефективність симптоматичних або «імовірно етіотропних» методів лікування не перевершувала таку плацебо. Слід зазначити, що фіброзно-кістозна мастопатія більше не вважається передраковим станом і в разі безсимптомного перебігу не потребує специфічного лікування; знеболювальні засоби доцільно використовувати лише за наявності скарг на біль у грудних залозах.

У низці досліджень за участю пацієнтів з різними патологічними станами німесулід порівняно як із плацебо, так і з іншими нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) продемонстрував виражені знеболювальний і протизапальний ефекти та практично не викликав побічних реакцій. Метою цього дослідження було вивчити ефективність німесулід у лікуванні ідіопатичної масталгії.

Матеріал і методи

У дослідження включили 100 жінок віком від 25 до 45 років, які звернулися до гінеколога за консультацією з приводу помірної або тяжкої масталгії (інтенсивність болю ≥ 5 балів за візуальною аналоговою шкалою – ВАШ) як основного симптому, незалежно від того, чи отримували вони якесь попереднє лікування. Для включення специфічної причини болю всі пацієнти пройшли фізикальне та мамографічне обстеження. Крім специфічної етіології масталгії, іншими критеріями включення були використання пероральних контрацептивів або ін'єкційних засобів пригнічення овуляції. Жінкам пояснили мету та методи дослідження; всі пацієнтки надали інформовану згоду на участь.

До початку лікування жінки заповнили спеціальну анкету, в якій зокрема зазначили такі параметри болю:

- інтенсивність за 10-бальною ВАШ;
- локалізація: біль в усій грудній залозі, лише в одному квадранті, лише в соску; одно- або двобічний;
- частота: постійний, непостійний або передменструальний біль.

Біль у грудних залозах під час фізикального обстеження оцінювали таким чином:

- біль не заважає обстеженню/відсутній;
- пацієнтка скаржиться на біль;

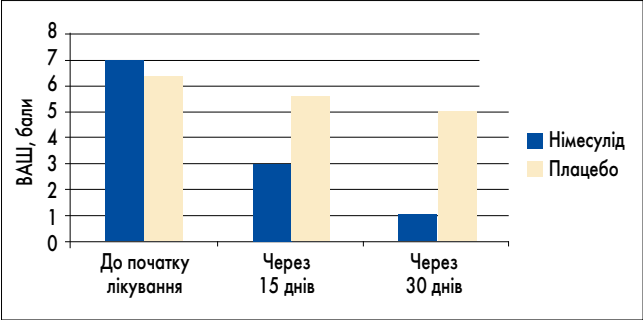


Рис. 1. Інтенсивність болю за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою

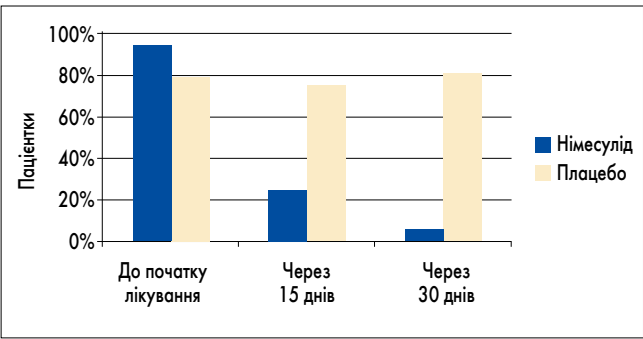


Рис. 2. Частота болю в грудній залозі під час фізикального обстеження

- пацієнтка виявляє захисну реакцію;
 - пацієнтка відмовляється від пальпації грудних залоз.
- Жінок рандомізували на дві групи для прийому німесулід (100 мг 2 рази на добу) або аналогічного вигляду плацебо.

Пацієнтки отримали індивідуальні контрольні картки, які містили такі дані:

- роз'яснення щодо належного використання бюстгальтера та необхідності обмеження вживання ментилксантинів (чаю, кави);
- схему та спосіб прийому досліджуваного препарату;
- дату та місце проведення наступного обстеження.

Контрольні обстеження здійснювали після 15 і 30 днів лікування¹. Під час візитів пацієнток до клініки оцінювали комплаєнс шляхом перевірки невикористаного препарату, визначали інтенсивність та інші параметри болю, наявність побічних реакцій, об'єктивні зміни за даними фізикального огляду.

Результати

У дослідження було включено 100 жінок, по 50 у кожну групу. Середній вік пацієнток у групі німесулід становив $31 \pm 2,65$ року, групи плацебо – $32 \pm 3,2$ року. За результатами мамографії групи не відрізнялись щодо наявності підвищеної щільності або фіброзної гіперплазії грудної залози.

У таблиці 1 наведено характеристики болю на момент включення пацієнток у дослідження. У пацієнток групи німесулід відзначали значно довший анамнез масталгії та більш виражену реакцію на фізикальне обстеження грудної залози ($p < 0,05$); за іншими параметрами групи статистично не відрізнялись.

У групі німесулід середня інтенсивність болю до початку лікування становила $7 \pm 1,5$ бала за ВАШ. Після

Таблиця 1. Характеристика болю в пацієнток на момент включення в дослідження		
Характеристика болю	Група німесулід (n=50)	Група плацебо (n=50)
Тривалість	228-345 днів	160-221 день
Інтенсивність	$7 \pm 1,5$ бала	$6,33 \pm 1,11$ бала
Локалізація		
Двобічний біль	62%	75%
Однобічний біль	38%	25%
Поширеність		
Біль у всій залозі	33%	38%
Біль у частині залози	67%	62%
Кількість днів із болем на місяць	18 ± 10	$12,5 \pm 11,74$

Таблиця 2. Зміна реакції на фізичний огляд у пацієнток із масталгією			
Реакція	До лікування	Після 15 днів лікування	Після 30 днів лікування
Група німесулід (n=50)			
Відмовились від огляду	33%	0%	0%
Захисна реакція	31%	0%	0%
Скарги	30%	25%	0%
Немає болю	6%	75%	94%
Група плацебо (n=50)			
Відмовились від огляду	12%	10%	10%
Захисна реакція	16%	18%	16%
Скарги	51%	47%	55%
Немає болю	21%	25%	19%

15 днів лікування цей показник зменшився до $3 \pm 2,6$ бала, через 30 днів – до 1 ± 1 бала ($p < 0,001$; рис. 1). Після 15 днів 19% пацієнток відзначили повну відсутність болю, лише одна пацієнтка мала незначний дискомфорт. На початку дослідження двобічний біль турбував 62% жінок, після 15 днів лікування німесулідом – 44%. Позитивна динаміка також відзначалась щодо поширеності болю: на біль в усій залозі до лікування скаржились 33% пацієнток, після 15 днів лікування – 25%, після 30 днів – 0%.

Зміна реакції на фізикальний огляд представлена в таблиці 2. На 15-й день лікування 75% пацієнток не відчували жодного болю під час пальпації грудної залози, на 30-й день таких жінок було 94% (рис. 2).

У групі плацебо інтенсивність болю до лікування становила $6,33 \pm 1,11$ бала за ВАШ. Через 15 днів цей показник майже не змінився і становив $5,61 \pm 2,85$ бала, через 30 днів – до $4,98 \pm 2,12$ бала (різниця статистично незначуща; рис. 2). Після 15 днів лікування лише 9% пацієнток відзначили повну відсутність болю, після 30 днів таких жінок було 6%. На початку дослідження на двобічний біль скаржились 75% жінок, через 15 і 30 днів ця частка практично не змінилась (68 і 63% відповідно). Біль у всій залозі до лікування відзначали 38%, через 15 і 30 днів – 32 і 30% відповідно (різниця статистично незначуща). На 15-й день лікування під час пальпації грудної залози болю не відчували лише 25% жінок, на 30-й день – 19% (табл. 2, рис. 2).

Німесулід характеризувався доброю переносимістю. Протягом періоду спостереження побічних реакцій, потенційно пов'язаних із досліджуваним препаратом, не реєстрували.

Обговорення

Більшість фармакологічних методів лікування ідіопатичної масталгії потребують тривалого прийому лікарських засобів для досягнення відчутного ефекту, що обумовлює підвищений ризик побічних реакцій. Серед останніх – нудота, блювання, запаморочення, головний біль, печія (інгібітори пролактину, зокрема бромекриптин), збільшення маси тіла, порушення менструального циклу, акне, себорея, приливи (даназол, прогестагени), депресія, тахікардія (тамоксифен) тощо. З огляду на це найбільш раціональним методом лікування ідіопатичної масталгії вважається короточасне призначення НПЗП.

Німесулід відрізняється від інших НПЗП унікальним профілем терапевтичних ефектів. Крім селективного інгібування синтезу простагландинів, німесулід зменшує продукцію супероксидного аніона поліморфно-ядерними лейкоцитами, інгібує агрегацію тромбоцитів, пригнічує вивільнення гістаміну, інгібує протеїназу С, еластазу та колегеназу, сповільнює деградацію хрящового матриксу. Завдяки швидкій абсорбції, яка не змінюється у присутності їжі, досягається швидкий знеболювальний ефект. Німесулід є безпечним НПЗП. За результатами аналізу клінічних досліджень, частота побічних ефектів німесулід була порівнянна з такою плацебо.

Німесулід також продемонстрував ефективність у лікуванні дисменореї. Так, у дослідженні Pulkkinen та співавт. (1991) значний знеболювальний ефект у жінок із дисменореєю досягався вже через 30 хв після прийому препарату. У дослідженні Giasovazzo і співавт. (1993) була доведена ефективність німесулід у жінок із менструальною мігренню.

Важливими перевагами німесулід в гінекологічній практиці є рівномірний розподіл у тканинах жіночих статевих органів (концентрація наближається до такої в плазмі крові), а також зменшення рівня простагландину F2 α , що корелює з більш вираженим знеболювальним ефектом.

Проведене плацебо-контрольоване дослідження показало, що в жінок з функціональною (ідіопатичною) масталгією німесулід забезпечує значний знеболювальний ефект. Важливо, що суб'єктивне покращення стану пацієнток у групі німесулід – зниження інтенсивності болю за ВАШ – асоціювалось із об'єктивним покращенням, а саме – зменшенням болючості грудних залоз і негативної реакції жінок під час пальпації грудних залоз.

Список літератури знаходиться в редакції.

Pierart P.J., Pierart Z.C., Schalper C.K. Eficacia de la Nimesulida en el tratamiento de la mastalgia. Rev Chil Cir 2003; 55(4): 326-334.

Переклад з іспанської **Олексій Терещенко**

¹ Згідно з сучасними рекомендаціями, максимальна тривалість курсу лікування німесулідом (Німесил®) становить 15 діб.

3 M I C T

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**«Простір жіночого здоров'я»
(Woman's Health Space):
освітній проект для гінекологів України**
Т.Ф. Татарчук.....17-18

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Особенности тактики ведения беременных
с узловым зобом и раком щитовидной железы**
А.В. Каминский 6-8

Гиперпролактинемия: патогенетически обоснованный подход к медикаментозной терапии
Т.А. Ермоленко 13

**Реальная клиническая практика
глазами акушеров-гинекологов**
Е.Ю. Гурженко, И.Н. Никитина, Н.В. Новик и др.26-27

**Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України
та науково-практична конференція
з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія
та репродуктологія: освіта, клініка, наука»
В.М. Запорожан, О.Г. Резніков, Т.Ф. Татарчук та ін.28-30**

Тромбопрофілактика в Україні: сучасні світові тенденції
С. Константінідес, С.М. Кузнєцова, В.В. Батушкін та ін. 34

**Современный взгляд на лечение
идиопатической тромбоцитопенической пурпуры 36-37**

Фармакогенетика и фармакология фолатов.	
Подходы XXI века к профилактике врожденных пороков и осложнений беременности	
А.В. Зайченко	38-39

Опыт применения натурального витамина Е (Енат 400) для лечения диффузных дисгормональных мастопатий В.Ф. Завизион, Н.А. Зализняк	50-51
--	-------

**Комплексный подход к лечению
ВПЧ-индуцированных заболеваний кожи**
М.Р. Анфилова.....52-53

**Відновлення сексуальної активності
як одне із завдань післяпологової
реабілітації жінок після епісіотомії**
Ю.В. Давидова, А.О. Огородник, В.В. Баранова та ін.54-55

Патогенез и лабораторная диагностика синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в акушерстве А.А. Мельник	56-59
--	--------------

АКУШЕРСТВО

Ефективність препарату Елевіт® Пронаталь у профілактиці порушень плацентації	
Н.І. Генік	3

**Звичне невинишування: що необхідно
робити і чого робити не слід**
І.А. Жабченко. 10-11

**Полівітамінно-мінеральний комплекс
у прегравідарній підготовці жінок
з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом**
В.І. Пирогова, І.І. Охабська, С.О. Шурпяк.....14-15

**Успешный исход беременности:
микронизированный прогестерон**
С.Н. Занько, С.И. Жук, А.Г. Резников.....19

Современные аспекты проблемы гемолитической болезни плода и новорожденного О.Б. Демченко	20-21
--	-------

ГІНЕКОЛОГІЯ

Современная концепция ведения женщин в период перименопаузы	
З.М. Дубоссарская	24-25

Детоксикация и эндометриоз: выбор метода медикаментозной терапии Н.Ф. Захаренко	31
---	----

Лікування запальних захворювань нижніх відділів статевих шляхів у жінок: антибіотики чи протизапальна терапія?	
I.A. Жабченко.	35

Новые аспекты в лечении микст-инфекции в гинекологической практике	
В.А. Бенюк	43

Клиническая эффективность препарата Ревмалгин при болевом синдроме в амбулаторной гинекологической практике В.В. Бобрицкая	49
--	-----------

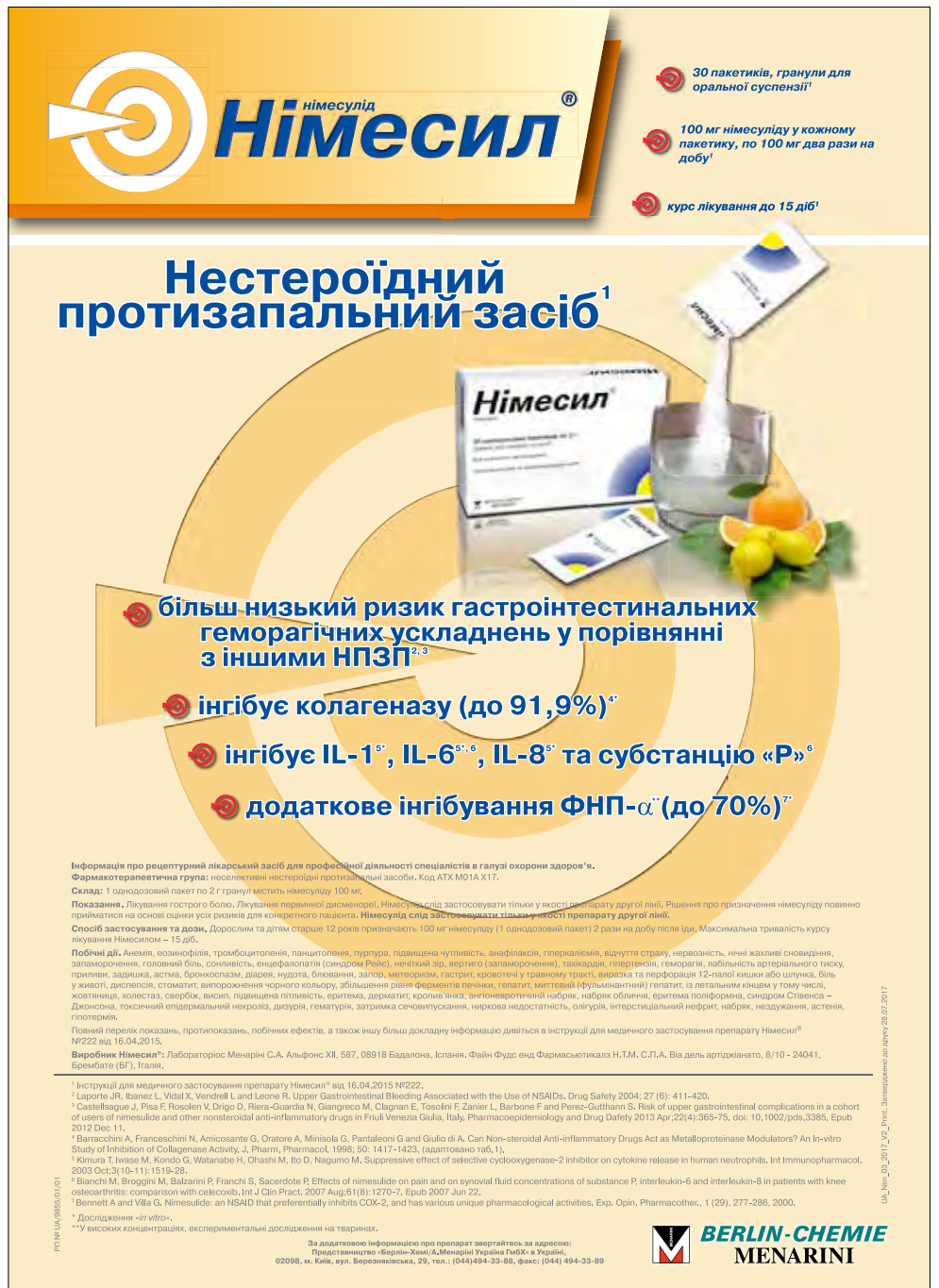
МАМОЛОГІЯ

Ефективність німесулідів в лікуванні масталгії	
Х. П'єрарт, К. П'єрарт, К. Шальпер, Чилі	4

**Доброкачественные заболевания молочной железы
с высоким риском развития инвазивного рака**
А.А. Ковалев 23

РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

Индукция овуляции	
Е.Н. Носенко	44-48



А.В. Каминский, д. мед. н., заведующий отделом радиационной эндокринологии
ГН «Национальный научный центр радиационной медицины АМН Украины», г. Киев

Особенности тактики ведения беременных с узловым зобом и раком щитовидной железы

В Украине достаточно часто выявляют заболевания щитовидной железы (ЩЖ). Наиболее распространенными среди них являются доброкачественные образования и опухоли, объединяемые клиническим понятием «узловой зоб». В украинской популяции его диагностируют в среднем у 12,3-23,2% обследованных лиц [1], а частота рака ЩЖ составляет примерно 0,07% у взрослых и 0,00001% у детей (9:100 000).



А.В. Каминский

«Узловой зоб» — собирательный клинический термин, который подразумевает наличие в ЩЖ (одного или нескольких) каких-либо патологических очаговых (дополнительных) образований (наиболее часто — аденом), которые являются потенциально доброкачественными. В 3-5% случаев узлового зоба имеет место скрытый рак. По данным ведущей американской клиники «Mayo Clinic», распространенность рака ЩЖ составляет 4,2% от числа выявленных случаев узлового зоба [2] или 10-15% от количества лиц, которым была произведена пункция. Узел ЩЖ всегда имеет собственную капсулу, чаще всего диагностируется при ультразвуковом исследовании (УЗИ), которое считается наиболее информативным методом.

Формирование узлового зоба связано с длительным действием на организм различных негативных факторов: наследственной предрасположенности, дефицита йода и селена, табакокурения, массового использования химических соединений в быту и продуктах питания. Также оказывают влияние наличие инсулинорезистентности и связанное с ней увеличение концентрации факторов роста при ожирении. Все эти изменения в комбинации способствуют возникновению ряда мутаций в тиреоцитах и формированию доброкачественной или злокачественной опухоли. Такая опухоль развивается из одной единственной клетки и постепенно увеличивается в размерах, если не устраняется первичный повреждающий фактор (например, йодный дефицит).

В зависимости от количества выявленных образований выделяют одноузловой (солитарный) и многоузловой (два узла и более) зоб. При выявлении любого узла на фоне нормальных размеров (объемов) ЩЖ в диагнозе указывают «зоб I степени» (согласно классификации ВОЗ, 1994). Большинство узлов являются доброкачественными, однако половина из них склонны к росту и появлению новых множественных образований в ЩЖ. Существует несколько потенциальных рисков, из-за которых узловой зоб рассматривается как угроза:

- 3-5% узлов могут быть злокачественными и служить источником метастазирования;

- в исходно доброкачественном узле может произойти мутация с развитием рака;

- узел может быстро расти в размерах (увеличение на 20% или более за 6 мес), достичь большого объема (более 60 см³), что приводит к сдавливанию окружающих тканей (нервно-сосудистого пучка: сонная артерия, яремная вена и т.д.);

- длительно существующий доброкачественный или злокачественный узел может подвергаться медленной трансформации и автономизации с формированием токсической аденомы в течение 15-25 лет, синтезировать огромное количество тиреоидных гормонов (токсическая аденома, болезнь Пламмера), что сопровождается клинической картиной гипертиреоза (тиреотоксикоза): тахикардия, слабость, колебания АД, эмоциональная лабильность, нарушение менструального цикла, прерывание беременности и т.д.

Доброкачественный узловой или многоузловой зоб не влияет на продолжительность жизни при условии отсутствия у больного токсической аденомы ЩЖ, но может быть поводом для хирургического вмешательства.

Патогенез нетоксического и токсического узлового зоба

На сегодняшний день основной причиной возникновения узлового зоба считается нехватка йода в рационе питания (йодный дефицит) или нарушение его усвоения [2], а главным методом профилактики — восполнение запасов йода, чаще всего за счет калия йодида: для взрослых среднесуточное потребление на протяжении года — 150 мкг/день (безопасная доза — до 1000 мкг/день/год); для беременных и кормящих женщин — 250 мкг/день/год (безопасная доза — до 500 мкг/день/год) [3].

Важную роль в развитии нетоксического узлового зоба играют генетические факторы: поликлональная и моноклональная гетерогенность генов нормальных фолликулярных клеток, приобретение новых унаследованных качеств путем репликации эпителиальных клеток. Они не являются определяющими в патогенезе узлового зоба, но существенно влияют на его распространенность и клинический

полиморфизм заболевания из-за изменения поглощения йода и его транспорта, синтеза тиреоглобулина и йодирования, йодотирозиновых связей, эндоцитоза и дегалогенизации. При узловом зобе происходит активная пролиферация пула опухолевых клеток, из которых постепенно формируется узел. Дефицит йода, который возникает в ЩЖ по разным причинам, или ухудшение метаболизма йода в ней приводят к локальной гиперплазии клеток за счет пролиферации более чувствительных тиреоцитов, которые растут быстрее, чем другие клетки.

Патогенез узлового зоба является стадийным процессом (рис.).

Вначале нехватка йода в рационе, а также действие зобогенных и аутоиммунных факторов вызывают диффузное увеличение объема ЩЖ (стадия 1). Затем при синтезе тиреоидных гормонов образуются продукты перекисного окисления (H₂O₂), которые через ряд непроизвольных мутаций вызывают повреждение ДНК, стимулируют синтез факторов роста: инсулиноподобного фактора роста (IGF-I), трансформирующего фактора роста (TGF-SS, TGF-1), эпидермального фактора роста (EGF) и т.д. (стадия 2). Некоторые из этих непроизвольных мутаций, на фоне которых, как правило, выявляются автономно функционирующие, «холодные» доброкачественные тиреоидные узлы, активируют каскад реакций с участием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), например, мутация рецепторов тиреотропного гормона (ТТГ), что непосредственно стимулирует рост и деление клеток ЩЖ (стадия 3) и приводит к активации функции тиреоцитов (стадия 4-5). Образуются множественные мелкие очаги, часть из которых трансформируются в узловые образования в ЩЖ (стадия 3). Следует отметить, что особенностью узлового зоба является то, что он становится резистентным к действию йода, количество которого внутри узла резко уменьшается (стадия 4).

Образование узлов может происходить без диффузного увеличения ЩЖ, подобно развитию рака вследствие наличия генов *RET* (синдром множественной эндокринной неоплазии II типа), *PTEN* (болезнь Коудена), *APC* (семейный полипоз кишечника), *PKA* (синдром Гарднера).

Развитие автономии при узловом зобе является последовательным процессом. Сначала дефицит йода приводит к снижению синтеза левовращающих (активных) изомеров тироксина, что вызывает компенсаторную гиперплазию клеток ЩЖ. Клональная пролиферация и аутокринные факторы способствуют увеличению репликации, дальнейшему разрастанию тиреоидных клеток, вызывают у них отдельные соматические мутации рецептора ТТГ. Автономная гиперактивность является следствием возникновения соматических мутаций (например, D727E)

в рецепторах ТТГ (в 20-80% случаев) в уже существующем узловом зобе на фоне йодного дефицита. Сотовые клоны в дальнейшем формируют множественные узлы. Чем больше узлов, тем выше вероятность развития токсической аденомы ЩЖ (стадия 5).

Особенности течения узлового зоба у беременных

У беременных вследствие большей потребности в йоде и действия других факторов, например, эстрогенов, значительно чаще нарушается функция ЩЖ или может происходить непредсказуемое увеличение размеров самой ЩЖ или узлов в ней. В бельгийском исследовании 60% узлов у женщин во время беременности увеличились в размерах в 2 раза [4]. В другом исследовании, проведенном в Германии, показано, что у 11-20% беременных, у которых в I триместре был один узел, в течение беременности число узлов возросло до двух [5]. Поэтому наличие любой патологии ЩЖ у беременных, в том числе узлового зоба, требует более тщательного и частого клинико-лабораторного контроля.

Увеличение размера или количества узлов у беременных связано с повышенной физиологической потребностью в йоде (примерно 250 мкг/день/год вместо 150 мкг/день/год), нарастающим йодным дефицитом у тех, кто не восполняет его нехватку путем приема таблетированных форм оригинальных препаратов йодида калия, связанной с ними чрезмерной тиреотропной стимуляцией и другими факторами. Всем беременным, вне зависимости от наличия какой-либо патологии ЩЖ, ВОЗ и Американская тиреоидная ассоциация (АТА, 2015-2017) рекомендуют, особенно в зоне йодного дефицита, восполнение нехватки йода в дозе не менее 150 мкг/день/год. Это позволяет достаточно надежно исключить увеличение объема ЩЖ и узлового зоба у беременных, эффективно удовлетворяя увеличенную физиологическую потребность.

Мониторинг беременных с узловым зобом

У всех беременных и небеременных женщин с узлами в ЩЖ необходимо определять уровень ТТГ [3], который является основным скрининговым маркером функции ЩЖ. У небеременных женщин субнормальный уровень ТТГ в сыворотке (субклинический гипертиреоз, ТТГ <0,4 мМЕд/л) может указывать на наличие функционирующего автономного узла. Оценка таких случаев у беременных связана с определенными трудностями, поскольку у них граница эталонного диапазона ТТГ находится ниже, особенно в I триместре (0,1-2,5 мМЕд/л), что затрудняет дифференциацию автономного узла, а до родов скинтиграфия (с техникой или радиойодом) противопоказана.



Рис. Этапы развития эндемического и узлового зоба (йододефицитного процесса)

Таблица 1.Эндокринологический календарь по ведению беременной с узловым зобом						
Клиническо-лабораторные исследования	3-6 мес до планируемой беремен-ности	Начало беремен-ности	12 недель	24-28 недель	36-40 недель	После родов через 4-6 недель, кормление грудью
ТТГ	+	+++	+	+	+	+
FT4		+	-/+	-/+	-/+	-/+
FT3		-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
АТПО	+	-	-	-	-	-
АТТГ	-/+	-	-	-	-	-
Тиреоглобулин	+	+	-/+	+	-/+	-/+
Кальцитонин	однократно					
АТ-рТТГ	при гипертиреозе по потребности 1 раз в 6 мес					
Кальций ионизированный	по потребности					
Паратгормон	однократно/по потребности					
УЗИ ЩЖ	+	+	+	+	+	+
Глюкоза	+	+	-	-	-	-
Пероральный тест толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы	-	-	-	+	-	-

Мониторинг узлового зоба у беремен-ных заключается в периодическом контро-ле лабораторных показателей (при эути-реозе: каждые 3 мес определение концен-трации в крови ТТГ, FT4, тиреоглобулина, а при гипотиреозе: ежемесячно – ТТГ, FT4), а также проведении каждые 3 мес контрольного ультразвукового исследова-ния ЩЖ (табл. 1).

Определение уровня базального каль-цитонина в крови позволяет выявлять медулярный рак на ранних стадиях, однако эксперты АТА не могут реко-мендовать или быть против рутинного измерения уровня кальцитонина в сы-воротке крови беременных с узловым зобом [3], и, как правило, этот тест про-водят однократно. Другими дополни-тельными тестами, которые целесо-образно проводить у беременных, явля-ются аутоиммунные маркеры (АТПО, иногда – АТТГ; АТ-рТТГ определяют при снижении уровня ТТГ). Определе-ние уровней ионизированного кальция и паратгормона позволяют выявлять

аденому или гиперплазию паращито-видных желез (ПЖ) при ее локализации внутри ткани ЩЖ.

УЗИ ЩЖ проводят всем больным с уз-ловым зобом или подозрением на его на-личие. Этот метод позволяет получить объективную информацию о размерах уз-лов и их изменениях в динамике, структу-ре, экзогенности, дополнительных вклю-чениях. Он также является основой для выявления признаков злокачественности и скорейшего проведения тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ). УЗИ позволяет провести диффе-ренцированную диагностику с опухолья-ми ПЩ ПЗ или аутоиммунными заболе-ваниями, имитирующими наличие зоба, а также выявить метастазы опухолей в ре-гионарных лимфатических узлах шеи.

Существуют косвенные критерии рис-ка, которые могут свидетельствовать о злокачественности узла при проведении УЗИ ЩЖ (табл. 2).

ТАПБ является наиболее объективным и эффективным методом для оценки

Таблица 2. Косвенные критерии риска, которые могут свидетельствовать о доброкачественности или злокачественности узла при УЗИ ЩЖ (США, 2011)
УЗ-признаки доброкачественного узла
изоэхогенный, губчатый (микрокистозная дегенерация объемом >50% узла)
простая киста с тонкими четкими краями
преимущественно кистозный (>50%) узел, содержащий коллоид (гиперэхогенные пятна «хвост кометы»)
«яичная скорлупа» (кальцификаты вокруг периферии узла)
УЗ-признаки злокачественного узла
папиллярный рак
значительно гипоэхогенный узел (по отношению к мышцам), расположенный впереди ЩЖ или щитообразного хряща узел, который может содержать гиперэхогенные вкрапления без затенения (микрокальцификаты)
значительно гипоэхогенный узел, с интранодулярной васкуляризацией, и отсутствие периферического гало
вытянутый вверх по отношению к ширине узел
гипоэхогенный узел с нечетким или дольчатым краем
изоэхогенный или слегка гипоэхогенный однородный узел с интранодулярной васкуляризацией и четко определяемым гало
фолликулярная опухоль (или фолликулярная аденома, или рак)
гипоэхогенная масса с нарушением контура кальцификации и расширение ткани за пределы кальцинированного края
УЗ-признаки сомнительного узла
изоэхогенный или гиперэхогенный узел с гипоэхогенным гало
умеренно гипоэхогенный (по отношению к окружающей паренхиме) узел с четким краем
периферическая васкуляризация
изоэхогенная макрокальцификация

Таблица 3. Рекомендации АТА по проведению ТАПБ у беременных (2017) [3]	
№ рекомендации	Рекомендация
56	Женщинам, у которых выявлены низкие уровни ТТГ в сроке более 16 нед беременности, ТАПБ клинически соответствующего узла ЩЖ может быть отложена до окончания беремен-ности. В это время (после родов), если уровень ТТГ остается низким, сканирование изотопа-ми для оценки функции узлов может быть выполнено, если женщина не кормит грудью
58	ТАПБ, как правило, рекомендована при обнаружении новых узлов у беременных с нормальным уровнем ТТГ. Определение того, наличие каких узлов требует ТАПБ, должно быть основано на ультразвуковой картине подозрительного узла. Сроки проведения ТАПБ зависят от клинической оценки риска развития рака и преимуществ для пациентки
60	Беременные с цитологически доброкачественными узлами ЩЖ не требуют специальных стратегий наблюдения во время беременности, их ведение следует осуществлять согласно с руководящими принципами АТА для взрослых пациентов с узлами ЩЖ и дифференциро-ванным тиреоидным раком
61	Беременные с цитологически неопределенными (AUS/FLUS, SFN или SUSP) узлами, при отсутствии цитологически злокачественных лимфатических узлов или других признаков метастатического заболевания, обычно не требуют хирургического вмешательства во время беременности

Таблица 4. Подбор дозы препаратов L-тироксина в зависимости от стратификации риска после хирургического лечения рака ЩЖ (АТА)		
Группа риска	Признаки	Целевой уровень ТТГ, мМЕд/л
Низкий	• локальное и дистанционное метастазирование; • агрессивные гистологические варианты папиллярного рака, фолликуляр-ного рака, сосудистой инвазии; • инвазии опухоли в локорегионарные ткани или структуры; • у которых удалена вся видимая часть; • у которых не наблюдается накопление йода вне ложа ЩЖ при первом сканировании после проведенного лечения	0,3-2,0
Средний	• микроскопическая инвазия опухоли до мягких тканей, которые окружа-ют железу, при первичном хирургическом вмешательстве; • метастазы в шейные лимфатические узлы или накопление ¹³¹ I вне ложа ЩЖ после абляции ее остатков; • гистологически агрессивная опухоль или сосудистая инвазия	0,1-0,5
Высокий	• макроскопическая инвазия опухоли; • неполная резекция опухоли; • установленные или вероятно отдаленные метастазы; • повышенный уровень тиреоглобулина после операции	0,1-0,5

доброкачественности узлового зоба у бе-ременных, ее результаты – основанием для принятия решения по объему хирур-гического вмешательства. Рак ЩЖ обыч-но обнаруживают у 9-13% лиц, которым проведена пункция. Пункцируют, как правило, узлы размером от 10 мм, но, со-гласно обновленным рекомендациям, пунктируют подозрительные узлы разме-ром от 5 мм (по данным ультразвукового или других исследований). Следует отме-тить, что ТАПБ может давать ложно-от-рицательные и ложно-положительные результаты (>25-50%) при наличии кистозного компонента или локализации уз-лового зоба на задней поверхности ЩЖ.

ТАПБ у беременных может выполнять-ся после I триместра при сниженном уровне ТТГ ниже нормы или ее отклады-вают до окончания беременности и пре-кращения лактации [3], когда может быть выполнено радиоизотопное сканирова-ние для оценки функции узлов (табл. 3).

Узлы, доброкачественность которых доказана данными ТАПБ и которые про-должают расти или имеют признаки зло-качественности, выявляемые при УЗИ, должны оцениваться при проведении повторной ТАПБ. При отсутствии бы-строго роста доброкачественных узлов узловой зоб не требует хирургического вмешательства во время беременности.

Тактика лечения беременной с доброкачественным узловым зобом

В существующих условиях йодного де-фицита на всей территории Украины бе-ременные и кормящие женщины вынуж-дены восполнять его физиологические количества в дозе не менее 150 мкг/день/год, допустимо назначение препаратов калия йодида 200 мкг/день ежедневно. Это полезно и для предупреждения йодо-дефицитной патологии у плода и ново-рожденного. Восполнение запасов йода также является профилактической мерой относительно фолликулярного рака ЩЖ и появления новых узлов при уже существующих. В рекомендации АТА (2016) № 26 [6] говорится, что пациенты

с доброкачественными или твердыми уз-лами должны потреблять адекватное ко-личество йода, а в случае предполагаемо-го или доказано неадекватного поступле-ния этого микроэлемента рекомендован прием добавок (препаратов), содержа-щих 150 мкг йода.

Методы лечения узлового зоба путем введения этанола или лазерная терапия не одобрены к применению в США и не могут быть использованы у беремен-ных. Чрескожную инъекцию этилового спирта нельзя проводить при солидных узлах размером более 16 мм независимо от их функциональной активности, а так-же при многоузловом зобе [6].

При крупных и осложненных формах зоба может потребоваться хирургическое лечение. Последнее является целесо-образным и при токсической аденоме ЩЖ. При наличии подтвержденного диагноза онкологического заболевания запрещено использовать любые альтерна-тивные хирургическому лечению методы.

Оценку эффективности лечения доб-рокачественного узлового зоба рекомен-дуется осуществлять у беременных каж-дые 3 мес – клинический осмотр, УЗИ, определение уровня ТТГ.

У беременных с узловым зобом при на-личии подозрительной цитологической картины может быть рассмотрено назна-чение препаратов L-тироксина в таких дозах, которые позволяют удерживать уровень ТТГ в пределах 0,1-1,0 мМОд/л (АТА, 2009).

В ранние сроки беременности (до 3-4 мес) плод функционирует только за счет гормонов ЩЖ матери. Данный пе-риод внутриутробного развития, особенно первые 4 недели после зачатия, является наиболее критичным. В эти сроки проис-ходит наибольшее число выкидышей, свя-занных с дефицитом йода или гипотирео-зом у матери. Поэтому своевременное вы-явление гипотиреоза или гипертиреоза яв-ляется первостепенной задачей. Наличие гипотиреоза будет провоцировать рост

Продолжение на стр. 8.

А.В. Каминский, д. мед. н., заведующий отделом радиационной эндокринологии
ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины АМН Украины», г. Киев

Особенности тактики ведения беременных с узловым зобом и раком щитовидной железы

Продолжение. Начало на стр. 6.

Таблица 5. Рекомендации АТА по ведению беременных с раком ЩЖ (2017) [3]	
№ рекомендации	Рекомендация
59	Радионуклидная скintiграфия или определение накопления радиоактивного йода не должны выполняться во время беременности
64	При обнаружении папиллярной карциномы ЩЖ на ранних сроках беременности ее следует контролировать посредством сонографических методов диагностики (УЗИ). Если она увеличилась до 24-26 нед беременности или обнаружены цитологические признаки злокачественных изменений в шейных лимфатических узлах, следует рассмотреть возможность хирургического вмешательства во время беременности. Однако если течение болезни остается без изменений в середине беременности или она диагностируется во второй половине беременности, операция может быть отсрочена на период после родов
65	Влияние беременности на женщин с впервые выявленной медулярной карциномой или анапластическим раком неизвестно. Однако задержка в лечении может оказать негативное влияние на конечный результат. Таким образом, в этих случаях операция должна быть выполнена после оценки всех клинических факторов по жизненным показаниям
66	Беременные с раком ЩЖ должны получать лечение для достижения целевого уровня ТТГ в пределах нормальных значений для небеременных. ТТГ следует контролировать примерно каждые 4 нед до 16-20 нед гестации и по крайней мере один раз в период 26-32 нед беременности
67	Беременность следует отложить в течение 6 мес после того, как женщина получила терапию радиоактивным йодом (¹³¹ I)
68	УЗИ и мониторинг тиреоглобулина во время беременности не требуются у женщин, у которых ранее проводилась терапия дифференцированного рака ЩЖ, наблюдались нормальные уровни тиреоглобулина (при отсутствии АТГ), классифицированные отсутствием биохимических и структурных признаков заболевания до беременности
69	УЗИ и мониторинг тиреоглобулина во время беременности необходимы при диагностировании дифференцированного рака ЩЖ, когда не получен полный ответ на терапию (в биохимическом или структурном отношении), или у пациенток, у которых имеется активная или остаточная форма заболевания
70	Ультразвуковой мониторинг ЩЖ у матери должен проводиться каждый триместр во время беременности у женщин с диагнозом рака, которые находятся под активным наблюдением

узлового зоба. Лечение гипотиреоза у беременных препаратами L-тироксина начинают при уровне ТТГ более 2,5 мМЕд/л в I-II триместре или 2,5-3,0 мМЕд/л в III триместре, с последующим целевым уровнем компенсации ТТГ в диапазоне 0,5-1,5 мМЕд/л.

Тактика ведения беременной с диагностированным раком ЩЖ

Рак ЩЖ — группа родственных злокачественных образований, развивающихся из тиреоидных эпителиальных клеток. Наиболее частой формой рака ЩЖ является папиллярная карцинома (в 80% случаев), которая, как правило, высококодифференцирована и наименее агрессивна.

Хирургическое лечение является основным методом лечения при раке ЩЖ. Тем не менее у беременных принятие решения о хирургическом вмешательстве всегда связано со сложным выбором между угрозой здоровью матери и плода. При неагрессивном течении рака ЩЖ оптимальным решением является отсрочка операции до достижения послеродового периода. Если это невозможно, то лучшим временем для хирургического лечения рака во время беременности будет II триместр, а выполнение операции поручают только опытному хирургу.

Также следует учитывать обязательные послеоперационные риски гипотиреоза и гипопаратиреоза. Такая женщина обязана получать адекватные степени тяжести заболевания дозы препаратов L-тироксина для того, чтобы уровень ТТГ не снижался ниже минимального предела для каждого триместра беременности, т.е. был 0,1-0,3 мМЕд/л (табл. 4).

Таким образом, ведение беременной с узловым зобом или раком ЩЖ требует особенного и частого клиничко-лабораторного

контроля — не реже 1 раза в каждый триместр беременности. УЗИ ЩЖ и ТПАБ рассматриваются как абсолютно безопасные и информативные методики обследования. Препараты калия йодида должны использоваться в рекомендованных ВОЗ дозах (не менее 150 мкг ежедневно) на всем протяжении беременности и кормления грудью независимо от наличия узлового зоба. Хирургическое лечение патологии ЩЖ рассматривается как исключительная мера, проводится по обоснованным показаниям с учетом рисков для жизни матери и плода. Изотопная диагностика и лечение у беременных не применяются. При подборе дозы тироксина у беременных с узловым зобом, раком ЩЖ или после проведенного хирургического лечения ежемесячно контролируют уровень ТТГ в крови с целью удерживать его как можно ниже по отношению к границе эталонного диапазона, соответствующего триместру беременности.

Литература

1. Каминский О.В., Копилова О.В., Афанасьев Д.С., Пронин О.В., Домбровська Н.С. Незлоякісні захворювання ендокринної системи через 30 років після аварії на ЧАЕС // Проблеми ендокринної патології. — 2016. — № 3 (57). — С. 22-32.
2. American Thyroid Association 2017. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum / Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. // Thyroid. — Vol. 27. — № 3. — 2017. — P. 315-340.
3. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions / Glincoer D., Soto M.F., Bourdoux P. et al. // J Clin Endocrinol Metab. 1991. 73: 421-427.
4. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation / Kung A.W., Chau M.T., Lao T.T., Tam S.C., Low L.C. // J Clin Endocrinol Metab. 2002. 87: 1010-1014.
5. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. // Thyroid. 2016, Jan; 26(1): 1-133.



Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія» Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.В. Давидова**, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечникова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний гастроентеролог МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія» Засновник — Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво — ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко** Свідоцтво КВ № 17674-6524Р від 04.04.2011 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова** Передплатний індекс 89326
ШЕФ-РЕДАКТОР **Антон Вовчек**

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
Редакція (044) 521-86-98
Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати
та розповсюдження (044) 364-40-28

Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.
Підписано до друку 31.10.2017 р.
Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Ін'єкційна ефективність в таблетках*1

при інфекціях
статевої системи²



Вільпрафен Солютаб

джозаміцин

Вільпрафен Солютаб – макролід,
що активний по відношенню
до 100% штамів «атипових»
збудників ЗПСШ^{3, 4}

* Антибіотики у лікарській формі «таблетки, що диспергуються» забезпечують створення у крові концентрації активної речовини, що співставна з ін'єкційними лікарськими формами, і, як наслідок, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, що співставна з ефективністю парентеральних форм лікарських засобів.

1. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4-6.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Вільпрафен Солютаб (П.П. №UA/4350/02/01 від 12.06.2017).
3. Дослідження антибіотикорезистентності in vitro (зразки біоматеріалу 164 пацієнтів) M. hominis та U. urealyticum виявлені у 15,2% та 5,4% пацієнтів з інфекціями органів репродуктивної системи, відповідно. Всі ізоляти M. hominis та U. urealyticum були чутливими до доксицикліну та джозаміцину. Адаптовано з Saigal K. et al. Indian J Pathol Microbol. 2016 Apr-Jun; 59 (2): 194-6.
4. Дослідження антибіотикорезистентності in vitro (26 ізолятів C.trachomatis). Найбільша чутливість, виходячи з оцінки мінімальної інгібуючої концентрації, всіх ізолятів хламідій — до джозаміцину, у порівнянні до еритроміцину та азитроміцину (0,04-0,32 мкг/мл, 0,5-16 мкг/мл та 0,5-16 мкг/мл, відповідно. Адаптовано з Zhu H. et al. Andrologia. 2010 Aug; 42(4): 274-80.



Р.П. UA/4350/02/01 від 12.06.2017

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу ВІЛЬПРАФЕН СОЛЮТАБ (WILPRAFEN SOLUTAB®)

Склад: діючі речовини: джозаміцин; 1 таблетка містить джозаміцину (у вигляді джозаміцину пропіонату) 1000 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, натрію докунат, аспартам, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, ароматизатор полуничний. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, довгастої форми, солодкі, з запахом полуниці, з надписом IOSA та рискою з одного боку і надписом «1000» — з іншого. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТХ J01F A07. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Препарат застосовувати для лікування бактеріальних інфекцій; бактеріостатична активність джозаміцину, як і інших макролідів, зумовлена інгібуванням синтезу білка бактерій. Джозаміцин є високоактивним щодо внутрішньоклітинних мікроорганізмів (Chlamydia trachomatis та Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Legionella pneumophila); грампозитивних бактерій (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes та Streptococcus pneumoniae (pneumococcus), Corynebacterium diphtheriae, грамнегативних бактерій (Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis), а також проти деяких анаеробних бактерій (Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium perfringens). Незначно впливає на ентеробактерії, тому мало змінює природну бактеріальну флору шлунково-кишкового тракту. Ефективний при резистентності до еритроміцину. Резистентність до джозаміцину розвивається рідше, ніж до інших антибіотиків групи макролідів. **Фармакокінетика.** Джозаміцин є кислостійкою речовиною, після прийому внутрішньо він швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті та досягає максимальної концентрації в плазмі через 1-2 години після прийому. Приблизно 15 % зв'язується з білками плазми. Джозаміцин добре проникає через біологічні мембрани і накопичується у різних тканинах: у легеневій, лімфатичній, піднебінних мигдаликах, органах сечовидільної системи, шкіри та м'яких тканинах. Джозаміцин метаболізується у печінці та повільно виводиться з жовчю, а в незначній кількості (менше 15 %) — із сечею. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозаміцину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини чи до компонентів препарату або до інших речовин подібних за хімічною структурою; тяжкі порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів. Через вміст аспартаму препарат протипоказаний пацієнтам з фенілкетонурією. Одночасне застосування з ерготаміном, дигідроерготаміном, цизапридом, пімозидом, івабрадином, колхіцином. У жінок під час годування груддю дитини, яка отримує цизаприд. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. **Протипоказані комбінації** **Ерготамін та дигідроерготамін:** можливий розвиток ерготизму з ризиком розвитку некрозу кінцівок (внаслідок зниженої печінкової екскреції ерготаміну/дигідроерготаміну). Одночасне застосування алкалоїдів ріжків може спричинити підвищену вазоконстрикцію, скорочення судин. Тому слід уникати одночасного застосування алкалоїдів ріжків та у випадку наявності периферичних проявів та симптомів ерготизму, припинити застосування препарату та застосовувати відповідне лікування, таке як місцеве тепло та застосування вазодилаторів. **Цизаприд:** підвищений ризик виникнення шлункової аритмії, включаючи аритмію типу torsade de pointes. **Пімозид:** підвищений ризик виникнення шлункової аритмії, включаючи аритмію типу torsade de pointes. **Івабразид:** підвищення концентрації івабразину в плазмі крові та розвиток побічних реакцій (внаслідок зниженого метаболізму в печінці у зв'язку з дією джозаміцину). **Колхіцин:** підвищений ризик побічних ефектів колхіцину аж до можливого летального наслідку. Комбінації джозаміцину з іншими лікарськими засобами, що не рекомендуються **Ебастин:** підвищений ризик шлункової аритмії в схильних пацієнтів (вроджений синдром подовженого інтервалу QT). Похідні ріжків допамінергічної дії (бромокриптин, каберголін, лізурид, перголід): підвищення концентрації дофаміну в плазмі з можливим підвищенням рівня його активності або появи симптомів передозування. Джозаміцин може підвищувати дію бромокриптину мезилату та спричиняти сонливість, запаморочення, атаксії, та інші побічні реакції. У випадку виникнення інтоксикації бромокриптину мезилату рекомендовано тимчасово припинення застосування останнього. Триазолам: джозаміцин може підвищувати дію триазоламу та спричиняти сонливість. У випадку передозування триазоламу рекомендовано тимчасово припинити застосування препарату. Повідомлялось про підвищену частоту деяких побічних реакцій (розлади поведінки). Галофантрин: підвищений ризик виникнення шлункової аритмії, включаючи аритмію типу torsade de pointes. При можливості припинити застосування макролідів. Якщо необхідне одночасне застосування даних лікарських засобів, необхідно перед застосуванням визначити тривалість інтервалу QT з подальшим регулярним контролем ЕКГ. **Дизопірамід:** ризик збільшення побічних ефектів дизопіраміду: тяжка гіполікемія, подовження інтервалу QT та тяжка форма шлункової аритмії, включаючи аритмію типу torsade de pointes. При необхідності одночасного застосування даних лікарських засобів, лікування слід проводити під регулярним проведенням клініко-біологічних досліджень та контролем ЕКГ. **Такролімус:** підвищення рівня концентрації такролімусу досягаючи концентрації, що призводять до пошкодження нирок. Необхідно регулярно контролювати рівень такролімусу в крові. Терфенадин та астемізол: одночасне застосування джозаміцину та антигістамінних засобів, що містять терфенадин чи астемізол, можуть спричинити затримку екскреції антигістамінних засобів, що може призвести до аритмії, що загрожує життю (див. розділ «Особливості застосування»). Комбінації джозаміцину та інших засобів, що вимагають особливих застережень Карбамазепін: підвищення концентрації карбамазепіну в плазмі крові та розвиток побічних реакцій (внаслідок зниження концентрації карбамазепіну в плазмі крові та зниженні дози при необхідності. Циклоспорин: підвищення рівня циклоспорину та креатиніну в крові, підвищуючи нефротоксичний ризик. Необхідно регулярно контролювати концентрацію циклоспорину в крові, функцію нирок та проводити корекцію дози циклоспорину під час та після застосування макролідів. Пероральні антикоагулянти: джозаміцин може підвищувати дію пероральних антикоагулянтів, таких як варфарин та його похідних, що являються антагоністами вітаміну К. Джозаміцин знижує синтез вітаміну К бактеріями кишечника. У випадку виникнення кровотечі, може бути рекомендовано припинити застосування джозаміцину та/чи пероральних антикоагулянтів та застосовувати вітамін К в залежності від тяжкості кровотечі чи ступеня коагулопатії на підставі протромбінового часу чи міжнародного нормалізованого відношення. Силденафіл: підвищення концентрації силденафілу з ризиком зниження артеріального тиску. У разі одночасного застосування з джозаміцином на початку лікування слід призначити мінімальні дози силденафілу. Взаємодія, які слід брати до уваги: Теофілін (та по екстраполяції амінофілін): існує ризик підвищення теофіліну в плазмі крові, особливо у дітей. Рівень теофіліну може підвищуватися внаслідок подовженого періоду напіввиведення. У разі токсичності теофіліну, слід відповідним чином змінити прийом додаткових доз теофіліну та керуватися рівнем концентрації теофіліну в крові. **Особливі випадки зміни МНВ.** В пацієнтів, які застосовують антибіотики, виявлені чисельні випадки підсилення дії антагоністів вітаміну К. У разі наявності інфекційного та запального процесу складно встановити причину зміни МНВ. Визначеними факторами ризику зміни МНВ є вік, загальний стан пацієнта. Хоча зміни МНВ можуть виникати у випадку застосування деяких антибіотиків: фторхінолонів, макролідів, циклінових антибіотиків, ко-тримазолу та деяких цефалоспоринов. **Особливості застосування.** **Тяжкі шкірні побічні реакції** В деяких пацієнтів після застосування джозаміцину відмічалися тяжкі шкірні побічні реакції такі, як токсичний епідермальний некроліз та синдром Стивенса-Джонсона. При виникненні тяжких шкірних реакцій, слід припинити застосування джозаміцину та призначити лікування та/чи прийняти відповідні заходи. **Дисфункція печінки** Застосування джозаміцину не рекомендовано у пацієнтів з порушенням функції печінки. У пацієнтів з печінковими розладами можливе підвищення рівня препарату в крові. Тому у пацієнтів з дисфункцією печінки слід з обережністю застосовувати джозаміцин. При необхідності застосування слід регулярно контролювати показники функції печінки з можливим зниженням дози. Як правило, при тривалості лікування понад 15 днів у пацієнтів із захворюваннями печінки і жовчовивідних шляхів необхідно контролювати функцію печінки. **Гіперчутливість до еритроміцину та інших макролідних антибіотиків** Слід застосовувати з обережністю при відомій гіперчутливості до еритроміцину чи інших макролідних антибіотиків. **Перехресна стійкість антибіотиків типу макролідів** Слід враховувати можливість перехресної стійкості до різних антибіотиків групи макролідів (наприклад, мікроорганізми, що є стійкими до лікування спорідненими за хімічною структурою антибіотиками, можуть бути також резистентними і до джозаміцину). **Резистентність до препарату** Як і при застосуванні інших макролідів, застосування джозаміцину, особливо протягом тривалого періоду, може призвести до розвитку резистентних мікроорганізмів чи грибкової інфекції; в таких випадках застосування лікарського засобу слід припинити та призначити відповідне лікування. **Псевдомембранозний коліт** При застосуванні джозаміцину повідомлялось про розвиток псевдомембранозного коліту (див. розділ «Побічні реакції»), тому даний діагноз важливо брати до уваги у пацієнтів із розвитком тяжкої діареї під час чи після застосування джозаміцину. У разі виникнення псевдомембранозного коліту застосування лікарського засобу слід припинити та почати відповідне лікування. В даній ситуації протипоказані лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечника. **Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами** Як правило, не рекомендоване одночасне застосування джозаміцину та ебастину, похідних ріжків допамінергічної дії (бромокриптин, каберголін, лізурид, перголід), триазоламу, галофантрину, дизопіраміду, такролімусу, терфенадину та астемізолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** **Вагітність** Існують обмежені дані щодо застосування джозаміцину у період вагітності. Відсутні докази при проведенні досліджень на тваринах щодо тератогенності чи затримки розвитку при застосуванні препарату в терапевтичних дозах. Препарат слід застосовувати у вагітних жінок чи у жінок з підозрою на вагітність тільки у випадку, коли потенційна користь для матері перевищує ризик застосування у плода. **Годування груддю** Джозаміцин виділяється з грудним молоком. Слід проконсультуватися з лікарем щодо годування груддю, який оцінить користь застосування препарату для матері та можливий ризик для плода. Існують докази проникнення більшості макролідів, включаючи джозаміцин, в грудне молоко. Хоча кількість препарату, яку отримує новонароджений, є низька. Основний ризик полягає в порушенні мікрофлори кишечника у дитини. Таким чином, грудне вигодовування можливе. У разі виникнення у дитини змін з боку шлунково-кишкового тракту (кандидоз кишечника, діарея) необхідно припинити грудне вигодовування (чи прийом препарату). У разі призначення цизаприду немовлятам чи новонародженим, мати, яка годує груддю, не повинна приймати макроліди через потенційний ризик побічної дії на плода (torsades de pointes). **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами.** Негативного впливу на здатність керувати автомобілем і механізмами не виявлено. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза для дорослих становить 1,5-2 г. У тяжких випадках дозу можна бути збільшити до 3 г. Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми. Рекомендована доза для дітей (віком від 5 років) становить 40-50 мг/кг маси тіла на добу, розділена на 2-3 прийоми. Таблетки дисперговані можна приймати двома різними способами: їх можна або ковтати цілими, запиваючи водою, або попередньо розчинити таблетку у воді. Таблетки слід розчиняти як мінімум у 20 мл води. Перед застосуванням ретельно перемишати отриману суспензію. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Лікування слід продовжувати протягом 48 годин після зникнення симптомів захворювання та нормалізації температури тіла. **Діти.** Препарат застосовують дітям віком від 5 років. Дітям віком до 5 років препарат призначають у вигляді суспензії. **Передозування.** Симптоми передозування джозаміцину можуть спричинити розвиток таких шлунково-кишкових розладів, як нудота та діарея із проведенням відповідного лікування. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: дискомфорт в животі, діарея, нудота, стоматит, блювання, вздуття живота, гастралгія, біль в животі. **Загальні розлади та зміни в місці введення:** набряк обличчя. **Гепатобіліарні розлади:** порушення з боку функції печінки та жовтяниця, що типово характеризується, але не обмежується, холестатичними реакціями з помірним пошкодженням печінки, підвищення активності печінкових трансамінз та лужної фосфатази, холестатичний гепатит та цитолітичний гепатит. **Розлади з боку імунної системи:** реакції гіперчутливості, такі як шок, анафілактичні реакції, задишка, сироваткова хвороба, кропив'янка та свербіж. **Інфекції та інвазії:** псевдомембранозний коліт. **Метаболізм та розлади травлення:** анорексія, зниження апетиту. **Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини:** ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, мультиформна еритема, пурпура, шкірний васкуліт, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка, інші реакції з боку шкіри, такі як еритематозні та макулопапульозні висипи. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 5 таблеток, що диспергуються, у блістері; по 2 блістери в упаковці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Фамар Ліон, Франція/Famar Lyon, France. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** 29 Avenue Шарль де Голь, 69230 Сен-Жені-Лаваль, Франція/ 29 Avenue Charles de Gaulle, 69230 Saint-Genis-Laval, France. **Заявник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди/Astellas Pharma Europe B. V., the Netherlands. **Місцезнаходження заявника.** Сильвіуссвер, 62, 2333 BE Лейден, Нідерланди/Sylviusweg, 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands. Представництва в Україні Астеллас Фарма Юроп Б.В.: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, оф. 41. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, оф. 41, тел.: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26. Інформація для фахівців охорони здоров'я. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.com.kiev.ua>

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

WLS/2017/0007/UA/Oct/Logos

І.А. Жабченко, д. мед. н., професор, завідувач відділення патології вагітності та пологів
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Звичне невиношування: що необхідно робити і чого робити не слід

Проблема збереження здоров'я нації в Україні сьогодні стоїть дуже гостро. В умовах соціально-економічної напруженості в нашій державі значно погіршуються медико-демографічні показники. Серед чинників, що визначають здоров'я нації, найвпливовішими є невиношування й недоношування вагітності, адже саме новонароджені від передчасних пологів формують показники перинатальної захворюваності та смертності, інвалідності з дитинства.

Незважаючи на підвищення якості надання акушерської допомоги, частота невиношування вагітності, зокрема екстремально ранніх передчасних пологів, не має тенденції до зниження. Як свідчать літературні джерела, частота невиношування й недоношування вагітності залишається високою – на рівні 10–30%. Більше того, у загальній популяції породіль за останні роки значно зросла частота передчасних пологів, що, на думку багатьох дослідників, зобов'язує акцентувати увагу на питанні невиношування вагітності як на одному з найбільш значущих у сучасному акушерстві.

З огляду на значущість цієї проблеми особливої важливості набуває питання підготовки та ведення вагітності у жінок зі звичним невиношуванням.

Звичним невиношуванням (ЗН), за визначенням ВООЗ, є наявність в анамнезі жінки 3 та більше мимовільних абортів поспіль (за дефініцією American Society for Reproductive Medicine (2015) – 2) у термін до 22 тижнів вагітності.

Вітчизняний клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності» (наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р.) також визначає ЗН як наявність в анамнезі жінки 2 та більше мимовільних абортів поспіль у термін до 22 тижнів вагітності, але додатково вводить такі поняття, як вторинний звичний викидень (якщо серії викиднів передувало нормальне успішне виношування

вагітності) та первинний звичний викидень (якщо успішного виношування вагітності не було).

При зверненні до лікаря жінки, яка щойно втратила чергову вагітність, одразу виникає низка питань щодо подальшої тактики ведення такої пацієнтки. Такі проблеми впродовж десятиліть досліджують фахівці в різних країнах світу, але й досі немає єдиної думки щодо їх вирішення. У таблиці згруповано рекомендації спеціалістів провідних акушерсько-гінекологічних установ і спільнот світу з питань прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок із ЗН, а саме: Королівського коледжу акушерства та гінекології (RCOG), Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM) та Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE).

Розбіжності думок щодо проблеми ЗН починаються вже з питання, через який час після викидня слід планувати наступну вагітність. Розповсюджена думка, що наступну вагітність жінкам слід планувати через 6–12 міс після викидня. Однак останнім часом з'явилися переконливі дані щодо скорочення цього терміну. Так, за даними E.R. Love та співавт. (2010), період «спокою» слід скоротити, а оптимальний час для настання нової вагітності – 3–6 міс після мимовільного аборт (МА). За даними авторів, у цей час істотно нижчою є частота виникнення повторного

МА, ектопічної вагітності, передчасних пологів, гіпотрофії плода, кесаревого розтину й індукованих пологів.

L.F. Wong та співавт. (2015) взагалі вважають, що немає доведеного зв'язку несприятливих результатів вагітності як зі скороченням інтервалу між МА та новим зачаттям до 3 міс, так і з його подовженням до 6 міс.

Змінилися пріоритети й у розумінні етіології ЗН, хоча й досі приблизно у половині випадків остаточно визначити її не вдається. На сьогодні відомими причинами ЗН вважають генетичні (13%), анатомічні (10–15%), ендокринні, імунні, інфекційні чинники, «чоловічий фактор» тощо. За останні 10–15 років значно змінились погляди на антифосфоліпідний синдром як причину ЗН у 15% жінок із ЗН. Вважається, що більшість спорадичних ранніх МА пов'язані з хромосомними аномаліями плода і не є ознаками проблем в організмі жінки. Водночас залишаються незмінними погляди на істотну роль у розвитку ЗН таких негативних чинників, як куріння, вживання алкогольних напоїв, наркоманія, низький соціально-економічний статус, дефіцит/надлишок маси тіла, стрес.

Привертають увагу дані щодо зв'язку між віком жінки та здатністю до народження живих дітей після МА. Так, після першого раннього МА 70–80% молодих здорових жінок мають сприятливий прогноз



І.А. Жабченко

щодо наступної вагітності, а після 40 років сприятливий прогноз мають лише 30%. З кожним наступним МА прогноз погіршується на 5–10%. Вірогідність народження живої дитини у жінок із ЗН навіть після ретельного обстеження та прегравідарної підготовки становить не більше 60%!

І все ж основним для акушерів-гінекологів при веденні жінок із ЗН є sacramентальне питання: що робити?

Узагальнюючи дані й думки провідних фахівців світу з цього питання, можна сформулювати ключові рекомендації щодо ведення пацієнток із ЗН. До них слід включити прегравідарну підготовку жінок із ЗН в анамнезі, що має бути комплексною та передбачати:

- генетичне обстеження, починаючи з другого МА (каріотипування залишків плодового яйця та медико-генетичне консультування пари);
- рутинне призначення препаратів прогестерону у II фазі кожного менструального циклу до зачаття та впродовж вагітності задля покращення репродуктивних результатів;
- корекцію «чоловічого фактора»: залучення до репродуктивної реабілітації подружжя уролога-андролога дозволяє знизити частоту ранніх МА у 3 рази, вроджених вад розвитку у плода – у 4 рази, перинатальну смертність – на 6%;
- корекцію психоемоційних порушень у подружньої пари із залученням психолога/психотерапевта;
- корекцію анатомічних дефектів жіночих репродуктивних органів, що на I етапі має включати діагностику поза вагітністю (ультразвукове дослідження, гістероскопія, гістеросальпінгографія) та на II етапі за необхідності – хірургічне лікування, а саме: видалення внутрішньоматкових перетинків, синехій, поліпів, лейоматозних вузлів, які деформують порожнину матки, видалення гідросальпінксу та міжм'язової міоми понад 4 см в діаметрі, що значно покращує результат наступної вагітності (C.R. Jaslow, W.H. Kuten, 2013).

Окремим аспектом у проблемі ЗН вагітності стоїть визначення тактики при АФС у жінки. Не можна недооцінювати значення цієї патології в розвитку ЗН, але також неприпустимими є і гіпердіагностика АФС та призначення недоцільних дороговартісних досліджень і лікування. Однак саме лікування АФС, яке є добре розробленим та ефективним, може надати можливість жінкам з цією патологією виносити та народити здорових дітей. Тобто АФС є однією з найважливіших причин ЗН, що піддається корекції.

Отже, АФС – це поєднання несприятливого закінчення вагітності або тромбозу (венозного/артеріального) з підвищенням титру антифосфоліпідних антитіл: вовчакового антигену, антитіл (АТ) до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну-1. Діагноз АФС можна встановити лише за наявності 1 клінічного та 1 лабораторного критеріїв (Австралійські критерії, 2006); наявність цього діагнозу є показанням до направлення на консультацію гематолога.

Таблиця. Рекомендації щодо ведення пацієнток із ЗН вагітності			
Дослідження або лікування	Протокол RCOG	Протокол ASRM	Протокол ESHRE
Каріотипування батьків	Не рекомендується	Рекомендується	Рекомендується
Каріотипування плода	Рекомендується	Рекомендується	Потрібні дослідження
Дослідження порожнини матки	Рекомендується	Недостатньо доказів	Рекомендується
Резекція перетинки матки	Недостатньо доказів	Потрібні дослідження	–/–
Дослідження АФС (АФА і ВАК)	Рекомендується	Рекомендується	Рекомендується
Лікування АФС із використанням гепарину та ацетилсаліцилової кислоти	Рекомендується	Рекомендується	Недостатньо доказів
Дослідження лютеїнової фази	–/–	Не рекомендується	Недостатньо доказів, потрібні дослідження
Терапія ХГЛ	Недостатньо доказів	–/–	–/–
Дослідження на БВ	Рекомендується при мимовільному аборті у II триместрі	Не рекомендується	Рекомендується
Терапія антикоагулянтами при вродженій тромбофілії	Недостатньо доказів	–/–	Недостатньо доказів
Дослідження функції щитоподібної залози	–/–	Рекомендується	Рекомендується
Тест на толерантність до глюкози	–/–	–/–	Рекомендується
Визначення рівня пролактину	–/–	Рекомендується	–/–
Дослідження на TORCH-інфекції	Не рекомендується	Не рекомендується	Не рекомендується
Алоімунне тестування	Не рекомендується	Не рекомендується	Недостатньо доказів
Імунотерапія	Не рекомендується	Не рекомендується	Недостатньо доказів
Психологічна підтримка	Недостатньо доказів	Рекомендується	Рекомендується
Дієта, відмова від куріння та вживання алкогольних напоїв	–/–	–/–	Рекомендується
Терапія фолієвою кислотою при гіпергомоцистеїнії	–/–	–/–	Недостатньо доказів
Прийом вітамінів	–/–	–/–	Не рекомендується
Терапія кортикостероїдами	Не рекомендується	Не рекомендується	Не рекомендується

Примітка. АФС – антифосфоліпідний синдром; АФА – антифосфоліпідні антитіла; ВАК – вовчаковий антикоагулянт; ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини; БВ – бактеріальний вагіноз.

Клінічні критерії:

- судинний тромбоз в анамнезі;
- невиношування вагітності:
 - 1 МА або більше у термін від 10 тижнів з підтвердженою нормальною морфологією плода, або
 - 1 передчасні пологи чи більше у термін від 34 тижнів вагітності з нормальною морфологією новонародженого в результаті тяжкої прееклампсії, еклампсії, плацентарної недостатності, або
 - 3 МА або більше у термін до 10 тижнів вагітності за винятком анатомічних, гормональних і генетичних причин невиношування вагітності.

Лабораторні критерії:

- виявлення одного з маркерів (двічі з інтервалом не менш ніж 12 тижнів):
- наявність вовчакового антикоагулянту у плазмі крові, або
- помірний/високий титр антикардіоліпінових АТ (імуноглобулін (Ig) G/IgM) у сироватці/плазмі крові, або
- АТ до β_2 -глікопротеїну-1 (IgG/IgM) у сироватці/плазмі крові.

Рекомендації щодо медикаментозного лікування АФС сьогодні зводяться до призначення комбінації низькомолекулярного гепарину з ацетилсаліциловою кислотою у низьких дозах, що дозволяє знизити ризик виникнення МА на 54%. Водночас доведено, що монотерапія ацетилсаліциловою кислотою не є ефективною, а застосування преднізолону або інших кортикостероїдів жодною мірою не покращує результат вагітності, але при цьому підвищує ризик розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та гестаційного цукрового діабету.

Ще одим важливим аспектом є лікувальна тактика щодо спадкових тромбофілій (ТФ) та їх зв'язок із ЗН. Загальне «захоплення» цією проблемою призводить до гіпердіагностики та перенавантаження пацієнтів непотрібними лабораторними дослідженнями та зайвим витрачанням чималих коштів. Сучасні дані переконливо доводять, що рутинний скринінг на наявність спадкових ТФ проводити недоцільно.

Обстеження слід призначити жінкам, у яких:

- родичі першої лінії мають високий ризик ТФ;
- в анамнезі є ідіопатичний артеріальний тромбоз у молодому віці, ідіопатична венозна тромбоемболія, епізоди венозної тромбоемболії після впливу помірних чинників ризику, понад 3 МА у термін до 10 тижнів, 1 чи більше — після 10 тижнів вагітності, прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти;
- наявний високий ризик ТФ: гомозиготні мутації генів *G1691A* (фактора V, лейденівська мутація) та *G20210A* (фактора II, протромбіну) та їх поєднання;
- мутації в генах фолатного циклу *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, асоційовані з порушенням метаболізму фолатів і розвитком гіпергомоцистеїнемії, що саме по собі може підвищувати ризик тромбозів та акушерських ускладнень; при їх виявленні показане застосування препаратів, які містять фолієву кислоту (ФК), вітаміни B₆ та B₁₂.

Вітаміни та мікроелементи жінкам із ЗН слід призначати ще на етапі прегравідарної підготовки. Найбільше доказів про необхідність такої «дотації» наведено щодо ФК. Застосування фолатів є обов'язковим впродовж 3 міс. преекнацепційного періоду та I триместру вагітності для профілактики гіпергомоцистеїнемії й анемії у матері та вад розвитку нервової трубки у плода. Оптимальним є призначення фолатів у складі комплексів у дозі 400-800 мкг/добу. Водночас з обережністю слід призначати ФК у високих

дозах (1000 мкг і більше) без наявності показань впродовж тривалого часу, оскільки це підвищує ризик розвитку злоякісних пухлин і неврологічних ускладнень.

Відомо, що споживання ФК щоденно у дозі 400 мкг знижує рівень гоомоцистеїну на 20%. Водночас ФК є синергістом вітаміну B₁₂. Реакції метилювання ДНК, що відбуваються за участю вітаміну B₁₂, сприяють зниженню рівня гоомоцистеїну ще додатково на 7%.

Доведено також позитивний вплив призначення ФК статевому партнеру: кожні 100 мкг ФК щоденно знижують частку аномальних сперматозоїдів на 3,6%.

Ще одним важливим для настання та виношування вагітності мікроелементом є йод. На етапі планування вагітності його надходження в організм жінки у складі мінерально-вітамінних комплексів має становити не менше ніж 150 мкг/добу, а її партнера — 100 мкг/добу впродовж 3 міс. В ендемічних за йододефіцитом районах цю дозу підвищують до 300 мкг/добу.

Препарати заліза призначають на підставі оцінювання показників червоної крові та вмісту заліза в організмі. При прихованому/явному дефіциті заліза в преекнацепційний період його призначають у дозі 60 мг/тиждень.

Цим вимогам повністю відповідає вітамінно-мінеральний комплекс Гесталідер, до складу якого входять ФК (400 мкг), вітамін B₁₂ (2,5 мкг), залізо (21 мг) та йод (225 мкг).

Саме така доза ФК (400 мкг) у поєднанні з ціанокобаламіном (2,5 мкг) є дієвим профілактичним чинником щодо вроджених вад розвитку нервової трубки у плода та забезпечує нормальний рівень гоомоцистеїну в організмі жінки. Таким чином, це дозволяє запобігти мікротромбозам судин матково-плодово-плацентарного басейну та репродуктивним втратам у жінок з ожирінням, у яких завжди підвищений ризик гіперкоагуляційних ускладнень.

Достатня доза заліза (21 мг) забезпечує надійну профілактику анемії у вагітних, а доза йоду (225 мкг) задовольняє добову потребу вагітної в цьому мікроелементі.

Вітамін D з метою профілактики його дефіциту в преекнацепційний період застосовують у дозі 600-800 МО/добу, після настання вагітності — 800-1200 МО/добу (при концентрації в крові менше ніж 75 нмоль/л, або 30 нг/мл).

Принципове значення для настання успішної вагітності має корекція інфекційного чинника.

Діагностичні маніпуляції слід проводити в преекнацепційний період, особливо це стосується таких важливих для встановлення діагнозу методів, як полімеразна ланцюгова реакція, бактеріологічні та бактеріоскопічні методи, пайпель-біопсія ендометрія.

Серед запальних захворювань статевих шляхів найбільш значущим для подальшого розвитку хронічного ендометриту (ХЕ) є цервіцит. Ця патологія у 27% випадків призводить до розвитку ендометриту, тому підлягає обов'язковій етіотропній терапії. Серед його збудників найчастіше виявляють *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, рідше — збудники токсоплазмозу, кору, краснухи, вірус простого герпесу, цитомегаловірусу, віруси Коксаки та *Listeria monocytogenes*.

При виявленні ознак ХЕ проводять етіотропну терапію з елімінацією збудника, після чого відновлюють морфологічний потенціал ендометрія.

У разі підтвердження автоімунного характеру ХЕ основними завданнями лікування є: знизити активність запалення (за допомогою нестероїдних протизапальних засобів); відновити рецептивність та імунну відповідь ендометрія за рахунок нормалізації співвідношення

естрогени/гестагени; покращити кровообіг в органах малого таза (за допомогою фізіо- та бальнеотерапії).

Після нормалізації функції ендометрія та створення умов для успішної імплантації у жінок із ЗН на прегравідарному етапі слід продовжити корекцію ендокринних порушень. Для цього рутинно призначають препарати прогестерону у II фазі кожного менструального циклу до зачаття та впродовж усього терміну гестації для покращення результатів вагітності. Препаратом вибору є різні форми (сублінгвальна, інтравагінальна) мікронізованого прогестерону (Лютеїна, «Адамед», Польща). Він не пригнічує овуляцію та не перешкоджає настанню вагітності. Мікронізований прогестерон під час прегравідарної підготовки у жінок із ЗН призначають сублінгвально/інтравагінально по 200-300 мг/добу з 17 до 26-го дня менструального циклу. Після настання вагітності Лютеїну продовжують призначати інтравагінально в дозі 200-400 мг/добу до терміну 34 тижні (після 22 тижнів — при високому ризику передчасних пологів).

Важливими перевагами мікронізованого прогестерону, представленого у двох зазначених вище лікарських формах, є відсутність побічних реакцій з боку печінки, що зумовлює можливість його тривалого та безпечного застосування. Крім того, за своїми властивостями він максимально наближений до ендогенного прогестерону, що значно підвищує його біодоступність та терапевтичний ефект.

Ще однією перевагою вагінальної форми Лютеїни є те, що вона розроблена з урахуванням нормального рН піхви, а саме: містить підкислювальний компонент і підтримує рН у нормі для розвитку лактофлори. Це дуже важливо для якісного запліднення, оскільки саме кисле середовище піхви (рН 3,5-4,5) виконує

роль «еволюційного фільтра»: подолати кислотний бар'єр може тільки найбільш рухливий і здоровий сперматозоїд. Якщо ж відбувається олужнення піхви, ця функція втрачається, і яйцеклітина може запліднити і неповноцінний сперматозоїд.

Для настання та подальшого нормального перебігу вагітності у жінок із ЗН не тільки необхідно знати, що потрібно таким пацієнткам, а й чого слід уникати при їх веденні.

Слід уникати необґрунтованих і невірних призначень: додаткових обстежень, лікарських препаратів тощо.

При збалансованому раціоні харчування необхідно уникати призначення харчових добавок та інших фортифікаторів аліментарного статусу.

Також слід уникати поліпрагмазії — одночасне введення 5 препаратів і більше вже потребує консультування клінічного фармаколога.

Не потрібно проводити і так звану профілактичну санацію піхви без лабораторного підтвердження вагініту/БВ, тому що це створює умови для активації умовно-патогенної флори. Оскільки лактобактерії піхви відновлюють свою популяцію дещо повільніше, ніж інша резидентна мікрофлора, це може стати передумовою розвитку БВ.

Таким чином, лише раціональний підхід до ведення пацієнток із ЗН на прегравідарному етапі та в період вагітності, що ґрунтується на достатній сучасній доказовій базі, може надати їм можливість народити здорових дітей. Безумовно, твердження у цій статті не є істиною в останній інстанції, але в ній представлено узагальнені дані, надані багатьма дослідниками з різних країн.

Список літератури
знаходиться в редакції.



Лютеїна

Мікронізований прогестерон

Сучасні форми мікронізованого натурального прогестерону

"Жінка носить дитину —
9 місяців в собі,
2 роки на собі,
все життя в серці"

Сублінгвальна форма
швидкий ефект¹

♥ Ефект вже через
30 хвилин

Ранні та пізні терміни^{1,2}

Доказова медицина

Вагінальна форма
тривалий ефект²

♥ Ефект протягом 24 годин ♥
Інноваційна форма 200 мг ♥

ШВИДКА ТА МАКСИМАЛЬНА БІОДОСТУПНІСТЬ ПРИ БУДЬ-ЯКОМУ СПОСОБІ ЗАСТОСУВАННЯ¹

ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ №20, 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг, 100 мг та 200 мг з алікатором. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометриоз матки, безпліддя, звичні і загрозові викидні, недостатність лютеїнової фази передменструального періоду, а також у гормональний замісний терапії та у програмі штучного запліднення. Побічні реакції: після застосування Лютеїни, вагінальних таблеток, що містять прогестерон, денітний ендокринний гормон, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, злоякісні пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01, UA/5244/01/02, UA/5244/01/03.

ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування ендокринного дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторних циклів, передменструального синдрому, дисфункціональних маткових кровотеч, при штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеїновою недостатністю, звичному невиношуванні та загрози мимовільного абортів при дефіциті прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинній аменореї, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, при гормональному замісній терапії). Побічні реакції: у подібних випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період годування груддю, підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів, невизначені кровотечі зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.

Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.
Ліцензійний фармацевтичний завод
Польща А.Т., Польща. Завантажено: ТОВ «АДАМЕД»,
Польща. Представництво в Україні:
01015, м. Київ, вул. Радянська, 10.
Телефон: (044) 280-67-10, 280-67-64

1. Хомкін Н.В. Мамчур В.И. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности // Здоровье женщины. — 2014. — № 4(90).
2. Инструкция для медицинского использования препарата Лютеина.
*Коротка інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.



ДОСТИНЕКС®

оригінальний каберголін



- ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ*
- ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ, ВКЛЮЧАЮЧИ АМЕНОРЕЮ, ОЛІГОМЕНОРЕЮ, АНОВУЛЯЦІЮ, ГАЛАКТОРЕЮ
- ОРИГІНАЛЬНИЙ КАБЕРГОЛІН З БІЛЬШ НІЖ 11-РІЧНИМ ДОСВІДОМ УСПІШНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В УКРАЇНІ**

ДОСТИНЕКС (каберголін) таблетки по 0,5 мг; 2 або 8 таблеток у скляному флаконі.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування: Інгібування фізіологічної післяпологової лактації одразу після пологів або для пригнічення лактації, що встановилася, у таких випадках: після пологів, якщо мати вирішила не годувати дитину груддю або коли годування груддю протипоказано матері чи дитині з медичних причин; після народження мертвого плода або аборт. Лікування гіперпролактинемічних станів – порушень, пов'язаних з гіперпролактинемією, у т. ч. аменореї, олігоменореї, ановуляції та галактореї. Лікування пацієнтів з пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза (мікро- та макропролактиноми), ідіопатичною гіперпролактинемією або із синдромом «порожнього» турецького сідла з супутньою гіперпролактинемією – основними патологічними станами, що зумовлюють вищезгадані клінічні прояви. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до каберголіну, до будь-яких допоміжних речовин препарату або будь-яких алкалоїдів ріжків. Неконтрольована гіпертензія. Наявність в анамнезі фіброзних захворювань легенів, перикарда та заочеревинного простору. **Для довготривалого лікування:** ознаки ураження клапанів серця, що визначаються за допомогою ехокардіографії до початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»). **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована стартова доза – 0,5 мг 1 раз/тиждень або 1/2 таблетки по 0,5 мг 2 рази/тиждень (наприклад, у понеділок та четвер). Підвищувати тижневу дозу слід поступово, бажано – на 0,5 мг/тиждень щомісяця до досягнення оптимальної терапевтичної ефективності. Зазвичай терапевтична доза – 1 мг/тиждень і може коливатися в діапазоні 0,25 мг – 2 мг/тиждень. Для лікування пацієнтів з гіперпролактинемією Достинекс застосовували в дозах до 4,5 мг/тиждень. Максимальна доза препарату не має перевищувати 3 мг/добу. Якщо призначена доза >1 мг/тиждень, рекомендується ділити тижневу дозу на декілька прийомів. **Побічні ефекти:** Загалом, дозозалежні. Найчастіші: безсимптомне зниження артеріального тиску, постуральна

артеріальна гіпертензія, запаморочення/вертиго, нудота, головний біль, сонливість, біль у животі/диспепсія/гастрити, відчуття серцебиття, ураження клапанів серця та споріднені розлади, астения/стомлюваність, запори, блювання, припливи, біль у молочних залозах, депресія, порушення сну. **Особливості застосування:** Достинекс треба застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Рейно, з тяжкою печінковою недостатністю (Child-Pugh клас C), пептичною виразкою або шлунково-кишковими кровотечами, або з серйозними, особливо психічними, захворюваннями в анамнезі. При тривалому прийомі препарату необхідне регулярне спостереження у гінеколога, а також моніторинг розвитку захворювань клапанів серця або фіброзу. Перед початком лікування Достинексом гіперпролактинемії слід провести діагностику стану гіпофіза. До початку застосування Достинексу слід виключити наявність вагітності, а після закінчення – запобігати її виникненню протягом щонайменше 1 місяця, лактацію під час застосування препарату слід припинити. Необхідно утримуватися від керування автомобілем або роботи, що потребує підвищеної уваги. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Тривала супутня терапія з іншими алкалоїдами ріжків, супутня терапія з антагоністами дофамінових рецепторів, макролідними антибіотиками не рекомендується. **Фармакологічні властивості:** Каберголін – дофамінергічне похідне ріжків із сильним і тривалим пролактинзнижувальним ефектом. **Категорія відпуску:** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/5194/01/01 від 23.01.2014, Наказ МОЗ України № 1267 від 22.11.2016. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні, 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizon Park» Тел. (044) 391-60-50.



Література:

*- С.Ю. Калиниченко. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Практическая медицина. Москва 2010. - 90с.

** - реєстраційне посвідчення на лікарський засіб Достинекс, таблетки 0,5 мг №3708 від 27.08.2004

WUKDOS0215026



Гиперпролактинемия: патогенетически обоснованный подход к медикаментозной терапии

Продолжая обзор самых интересных докладов, представленных на Пленуме Ассоциации акушеров-гинекологов Украины и научно-практической конференции с международным участием «Акушерство, гинекология и репродуктология: образование, клиника, наука» (г. Одесса, 21-22 сентября 2017 г.), рассмотрим ключевые аспекты в прогнозировании эффективности лечения гиперпролактинемического гипогонадизма.

Этой теме было посвящено выступление доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета Татьяны Алексеевны Ермоленко.



— В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, первым исследованием, проводимым у женщины с нарушением репродуктивной функции (после исключения мужского фактора бесплодия), должно быть определение концентрации пролактина.

Пролактин (ПРЛ) — это полипептидный гормон, секретируемый преимущественно лактотрофными клетками передней доли гипофиза, располагающимися в его заднелатеральной области; имеет молекулярную массу 23 кДа, содержит 199 аминокислотных остатков. ПРЛ участвует более чем в 80 биологических процессов в организме, что значительно больше, чем все гипофизарные гормоны вместе взятые. ПЛР идентифицирован как отдельный гормон человека только в 1970 г. (Г.А. Мельниченко и соавт., 2007; С.Ю. Калинин, 2010).

Секретция ПРЛ происходит в лактотрофных клетках аденогипофиза, составляющих 20-25% гипофизарных клеток, а также в плаценте, эндометрии (в лютеиновой фазе) и миометрии, шишковидной железе, Т-лимфоцитах, эпителиальных клетках тонкого кишечника и раковых клетках в случае онкологической патологии легких или почек.

Как правило, уровень ПРЛ в сыворотке крови не имеет устойчивых показателей и характеризуется постоянными колебаниями на протяжении суток. Так, наименьшее его содержание в сыворотке крови отмечается утром, между 8 и 12 часами, на протяжении дня уровень ПРЛ возрастает и максимальных значений достигает ночью, во время сна.

Отдельно следует отметить роль ПРЛ в углеводном и жировом обмене. Так, этот гормон участвует в регуляции активности ферментов и транспортных факторов в жировой ткани, является модулятором строения и массы тела. Зачастую на первый взгляд беспричинное, быстрое увеличение массы тела и развитие ожирения ассоциированы именно с высоким уровнем ПРЛ. Кроме того, ПРЛ повышает активность β-клеток поджелудочной железы, приводя к снижению толерантности к глюкозе и развитию инсулинорезистентности.

Повышение уровня ПРЛ — гиперпролактинемия (ГПРЛ) — это приспособительная реакция на стресс, причиной которого могут быть различные патологические процессы в репродуктивной и эндокринной системах, приводящие к метаболическим и гормональным нарушениям (S.S. Yen, R.B. Jaffe, 1999). При этом в роли основных причин развития ГПРЛ выступают не только патологические факторы, но также и фармакологические (прием определенных препаратов) и/или физиологические. К примеру, высокий уровень ПРЛ может наблюдаться не только во время сна, как говорилось ранее, но и во время полового акта (у женщин), приема пищи (богатой белками), в результате физической нагрузки, на фоне стресса или состояния гипогликемии, а также в поздней фолликулярной и лютеиновой фазах менструального цикла, в период беременности (в 7-10 раз) и в первые 3-4 недели после родов. Кроме того, известно, что уровень ПРЛ повышается и в период кормления грудью.

Наряду с физиологически обусловленным повышением уровня ПРЛ у женщин также следует учитывать возможность наличия патологической ГПРЛ, которая встречается в 10-35% случаев и характеризуется стабильным повышением концентрации ПРЛ в сыворотке крови при отсутствии беременности или послеродовой лактации. При этом у каждой 4-й пациентки с патологической ГПРЛ диагностируется аденома гипофиза — пролактинома.

Метаболические эффекты, ассоциированные с наличием ГПРЛ, нельзя сбрасывать со счетов, поскольку их влияние распространяется практически на все органы и системы женского организма:

- снижается плотность костей, непосредственно и опосредованно подавляется стероидогенез в яичниках;
- повышается активность β-клеток поджелудочной железы, приводя к снижению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности;
- снижается синтез половых стероидсвязывающих глобулинов посредством влияния на рецепторы ПРЛ в печени;
- происходит задержка воды из-за воздействия на ПРЛ-зависимые рецепторы в почках, потенцируется эффект антидиуретического гормона, альдостерона;

- повышается синтез андрогенов в надпочечных железах;
- угнетается функция щитовидной железы, стимулируется секреция кальцитонина;
- подавляется влияние гонадотропинов на стероидогенез и уменьшается чувствительность к ним яичников вследствие конкурентного связывания ПРЛ с рецепторами этих гормонов.

У женщин одним из наиболее серьезных осложнений, возникающих на фоне ГПРЛ, является гипофункция яичников — уникальный «женский» фактор риска развития патологии костной и сердечно-сосудистой систем. У женщин репродуктивного возраста с ГПРЛ повышенная секреция ПРЛ и гипогонадизм выступают в роли ключевых факторов риска развития остеопенического синдрома.

Синдром ГПРЛ всегда ассоциирован не только с повышенным уровнем ПРЛ: в 95% случаев также выявляют аменорею и другие нарушения цикла, в 85% — гипоплазию половых органов, в 25% — аденому гипофиза, а в 99% — бесплодие.

Основными признаками ГПРЛ являются аменорея с галактореей. При этом аменорея отмечается на фоне выраженной эстрогенной недостаточности в сочетании с гиперплазией молочных желез, а также регистрируется незначительное расширение турецкого седла. Возможно внезапное прекращение менструаций у женщин молодого возраста, ранее имевших нормальный цикл. В случае непродолжительной аменореи при ГПРЛ может отмечаться резко выраженная гипоплазия матки, эстрогенная недостаточность и слабая пигментация ареолы при достаточном развитии молочных желез. Менструальный цикл у женщин с достаточным развитием молочных желез может быть удлинен с наличием признаков гипоплазии матки.

Алгоритм диагностики ГПРЛ предусматривает поэтапность действий. В первую очередь следует определить уровень ПРЛ в сыворотке крови (J.A. King et al., 2006). После выявления повышенного уровня нужно исключить медикаментозные и анамnestические факторы и, если причина не была установлена, необходимо повторить анализ уровня ПРЛ и провести тест на концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ). Повышенный уровень ТТГ при этом указывает на нормальную функцию щитовидной железы, в то время как высокий ПРЛ и нормальные показатели ТТГ обуславливают необходимость дополнительного проведения магнитно-резонансной или компьютерной томографии. В случае если магнитно-резонансная или компьютерная томография (КТ) не позволили выявить органическую патологию, следующим этапом должно быть определение уровня лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Лечение при ГПРЛ должно быть направлено на нормализацию уровня ПРЛ и менструального цикла, восстановление фертильности, замедление роста аденомы, устранение психовегетативных, эндокринно-обменных и эмоционально-личностных нарушений.

Наиболее целесообразным подходом при ГПРЛ является медикаментозная терапия с назначением ПРЛ-ингибирующих лекарственных средств, в частности препаратов группы антагонистов дофамина. ПРЛ-снижающая активность лекарственных средств данной группы не одинакова, в частности в отношении длительности эффекта. Как показано в исследовании Г.А. Мельниченко (2007), в котором сравнивались три разных представителя группы антагонистов дофамина, каберголин характеризуется продолжительностью терапевтического эффекта более 7 дней, в то время как бромкриптин и хинаголид — только 9 и 24 ч соответственно.

Эффективность применения каберголина была оценена в нашем исследовании, выполненном на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета. Целями этого исследования являлись оптимизация ранней диагностики и обоснование системы лечебно-профилактических мероприятий для коррекции структурно-функциональных изменений, выявленных методом КТ, которые обусловлены ГПРЛ, с учетом патогенетических особенностей заболевания.

Под нашим наблюдением находились 98 женщин репродуктивного возраста, из них 78 — пациентки с диагнозом функциональной ГПРЛ (основная группа), 20 — здоровые женщины (контрольная группа).

Всем участницам основной группы для лечения ГПРЛ был назначен каберголин. После нормализации уровня ПРЛ

пациентки прошли курс комплексной антирезорбтивной и заместительной гормональной терапии по схеме: 17β-эстрадиол в дозе 2 мг, дидрогестерон — 10 мг, а также препараты кальция — 1000 мг и витамина D — 400 МЕ ежедневно.

По результатам обследования пациенток с ГПРЛ в начале исследования нами было определено 4 типа секреции гонадотропных гормонов (ГГ) по уровням ЛГ, ФСГ: 1-й — уровни ЛГ и ФСГ снижены; 2-й — уровень ЛГ повышен, а ФСГ ниже базального; 3-й — уровень ЛГ снижен, а ФСГ — повышен; 4-й — уровни ЛГ и ФСГ высокие.

У всех участниц контрольной группы отмечен правильный ритм менструального цикла, содержание в крови ПРЛ, ФСГ, эстрогенов соответствовало репродуктивному периоду. Выявление 4 типов секреции ГГ при ГПРЛ свидетельствует о наличии патогенетических особенностей данной патологии.

Определена также прямая зависимость между степенью снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и длительностью аменореи. Следовательно, отсутствие своевременной патогенетически обоснованной терапии в ранние сроки возникновения эстрогендефицита при ГПРЛ приведет к более выраженному снижению МПКТ с последующим повышением риска переломов. Состояние МПКТ оценивали путем определения уровня С-терминального телопептида (СТх) — маркера резорбции костной ткани.

При 1-м типе секреции ГГ содержание СТх было повышено у 42% обследованных, что свидетельствовало об ускоренной потере МПКТ. При этом у 18% из этих женщин выявлена остеопения, у 24% МПКТ была в пределах нормы, но ниже, чем у пациенток контрольной группы ($p > 0,05$). Уже через 3 мес лечения уровень СТх снизился на 28% ($p > 0,05$), что указывало на выраженный антирезорбтивный эффект терапии. При 2-м типе секреции ГГ содержание СТх превышало верхнюю границу нормы у 35% женщин ($p < 0,05$), из них у 15% — с остеопенией и у 20% — с нормальной МПКТ. Уровень СТх исходно был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). На фоне 3-месячной терапии каберголином уровень СТх снизился на 32% ($p < 0,05$), что свидетельствовало о ее эффективности.

При 1 и 2-м типах секреции ГГ у женщин с остеопенией достоверных различий индекса костной прочности (Stiffness index, STI) не выявлено, он составил $80,3 \pm 1,5\%$; через 12 мес лечения этот показатель повысился на 3,4%, составив $83,0 \pm 1,8\%$. У женщин с нормальной МПКТ STI повысился на 3,2%.

После нормализации уровня ПРЛ, в результате чего произошло восстановление менструального цикла, пациентки были переведены со схемы лечения каберголином на препараты кальция с витамином D. Положительная динамика уровня СТх, прирост МПКТ свидетельствовали о замедлении и прекращении процесса потери костной массы под влиянием терапии.

При 3-м типе секреции ГГ повышенный уровень СТх зафиксирован у 47% пациенток ($p > 0,05$). При 4-м типе секреции ГГ ускоренная резорбция костной ткани выявлена у 64% женщин (из них у 43% — с остеопенией и у 21% — с нормальной МПКТ). У пациенток с ускоренным снижением МПКТ при 3 и 4-м типах секреции ГГ уровень СТх составил $0,78 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,05$), однако через 3 мес терапии ожидаемый эффект от достоверного снижения содержания СТх отмечен не был. STI исходно равнялся $79,5 \pm 1,3\%$, а после 12 мес лечения, несмотря на нормализацию уровня ПРЛ, снизился на 2,3%, через 24 мес — еще на 2,2%. Учитывая отсутствие положительной динамики уровня СТх у пациенток с 3 и 4-м типами секреции ГГ и гипофункцией яичников, для получения антирезорбтивного эффекта назначали заместительную гормональную терапию. При ГПРЛ каберголин применяли в сочетании с заместительной гормональной терапией, при нормопролактинемии проводили только заместительную гормональную терапию. Исходно уровень СТх был повышен, через 3 мес терапии он снизился на 27%. STI исходно равнялся $78,3 \pm 1,6\%$, через 12 мес лечения — $80,9 \pm 0,8\%$ (увеличился на $3,3 \pm 0,5\%$), через 24 мес — $83,7 \pm 0,6\%$ (увеличился на $3,4 \pm 0,3\%$).

Таким образом, эффективность лечения каберголином пациенток с гипофункцией яичников и структурно-функциональными изменениями при ГПРЛ, выявленными методом КТ, зависит от патогенетических особенностей заболевания и уровня ГГ. Характер взаимосвязи уровней ГГ при ГПРЛ определяет состояние МПКТ и интенсивность костного ремоделирования. Это позволяет применять дифференцированный подход к оценке состояния МПКТ, прогнозировать восстановление процессов ремоделирования костной ткани под воздействием патогенетически обоснованного лечения, а также своевременно назначать комплексную антирезорбтивную терапию.

Подготовил **Антон Вовчек**

В.І. Пирогова, д. мед. н., професор, **І.І. Охобська**, к. мед. н., **С.О. Шурпак**, кафедра акушерства, гінекології та перинатології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Полівітамінно-мінеральний комплекс у прегравідарній підготовці жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом

Нині у світі накопичено значний досвід застосування полівітамінно-мінеральних комплексів у вагітних, що стало стандартом ведення пацієнток як з фізіологічним, так і з ускладненим перебігом вагітності. На фармацевтичному ринку України, як і інших країн світу, представлена значна кількість безрецептурних препаратів, які містять комбінації вітамінів, мінералів і мікроелементів, рекомендованих для прегравідарної підготовки, застосування у період вагітності та годування груддю. Будь-який препарат, призначений для використання під час вагітності, має характеризуватися збалансованим за кількістю компонентів і їх дозуванням складом, високим профілем безпеки та хорошою переносимістю [3, 4].

Збалансована за співвідношенням білків, жирів і вуглеводів різноманітна їжа є запорукою отримання організмом усіх необхідних речовин, у тому числі вітамінів і мікроелементів. Однак проведені на сьогоднішній день розрахунки показують, що навіть оптимально підібраний раціон, розрахований на 2500 ккал на день (середні енерговитрати), характеризується дефіцитом більшості вітамінів, принаймні на 20%. Недостатнє надходження, незбалансоване споживання життєво важливих вітамінів і мікронутрієнтів є факторами негативного впливу на здоров'я, розвиток, формування та функціонування органів і систем у різні вікові періоди. Мінеральні речовини в організмі забезпечують кислотно-лужний баланс, сталість процесів всмоктування, кровотворення, згортання крові, справляють регулюючий вплив на активність ферментних систем і гормонів. Дефіцит певних вітамінів і мінералів у вагітної може зумовлювати не тільки випадки вроджених вад плода, а й інші ускладнення гестаційного процесу. Недостатність вітамінів, встановлена за їх вмістом у крові, має місце у значної частини обстежених вагітних незалежно від пори року та місця проживання [1, 5, 14].

Згідно з даними літератури, всіма вітамінами забезпечено близько 8-10% жінок. У більшості обстежених (70-80%) спостерігається поєднаний дефіцит трьох і більше вітамінів, незалежно від віку, пори року, місця проживання та професійної діяльності. Дефіцит вітамінів групи В виявляють у 20-50% обстежених, вітаміну С – у 13-21%, вітамінів В₂ і D – у 49-66%. Водночас недостатність вітамінів А й Е менш поширена – 4,3-13% [2, 4, 10, 13].

Нині існує думка, що вирішення проблеми покращення вітамінного і мікронутрієнтного балансу можливе за рахунок збільшення споживання овочів, фруктів і деяких інших продуктів. Проте щоб отримати необхідну добову норму вітамінів і мікронутрієнтів, потрібно спожити такий обсяг їжі, який неможливо засвоїти без шкоди для здоров'я. Таким чином, недостатнє споживання вітамінів – масовий і постійний чинник, який справляє негативний вплив на здоров'я та життєздатність кожної людини [6, 8].

Сьогодні полівітамінна недостатність відзначається у більшості населення, однак забезпечити потребу у вітамінах і мікроелементах тільки за рахунок навіть найбільш збалансованого раціону на практиці неможливо [4, 14]. Прегравідарна підготовка та вагітність – критичні періоди, в які жінка все-таки потребує додаткової мікронутрієнтної підтримки, що необхідно для забезпечення неускладненого перебігу вагітності та народження здорових дітей [5].

Мета дослідження – вивчення впливу, ефективності та переносимості полівітамінного комплексу FertilCare™ на етапі преконцепційної підготовки жінок з обтяженим гінекологічним та акушерським анамнезом.

Матеріали та методи дослідження

На першому етапі дослідження на основі вивчення щоденників харчування, який було запропоновано вести протягом двох тижнів 120 жінкам з обтяженим акушерським і гінекологічним анамнезом на етапі планування вагітності, оцінено калорійність харчування, кількість споживання продуктів, які могли б забезпечити достатнє надходження в організм вітамінів і мікронутрієнтів. Зокрема експерти FIGO (2015) рекомендують

оцінювати рівень кальцію за кількістю молочних продуктів, які щоденно споживаються [9].

На підставі вивчення щоденників харчування, наданих обстеженою групою жінок, встановлено не тільки недостатню калорійність раціону, а й мінімальний рівень вживання продуктів, які можуть слугувати джерелом мікронутрієнтів і вітамінів: молока і кисломолочних продуктів, риби та морепродуктів, яєць, печінки тварин, яловичини, горіхів, сухофруктів (ізюм, курага), фруктів (окрім яблук), каш (гречана, пшоняна). У раціоні пацієнток переважали макаронні вироби, свинина, курятина, ковбасні вироби, м'ясні напівфабрикати, овочі (капуста, картопля, буряки). Аналіз макро- та мікронутрієнтного складу раціонів харчування невагітних фертильного віку, за даними щоденників харчування, засвідчив недостатнє споживання білків у 30% жінок. Споживання жирів (з відповідністю фізіологічній нормі рослинних жирів) відповідало нормі тільки у 42% жінок. Отже, за екстрапольованою оцінкою, вміст вітамінів і мінералів у вивчених раціонах був недостатнім. Таким чином, харчування жінок дітородного віку характеризується розбалансованістю основних складників, дефіцитом вітамінів і мікронутрієнтів, що узгоджується з даними різних авторів [7, 10, 14].

У полівітамінних препаратах вітаміни містяться в профілактичних дозах, які близькі до фізіологічної потреби організму, забезпечують вітамінну повноцінність раціону та знижують ризик нестачі вітамінів [3]. Завданням мікронутрієнтної підтримки в період прекоцепції, вагітності та годування груддю є не тільки забезпечення оптимального нутрієнтного статусу, а й запобігання небажаним ефектам.

На другому етапі спостерігали 30 жінок віком 23-31 рік з обтяженим репродуктивним анамнезом, які протягом 3 міс під час підготовки до вагітності отримували полівітамінний комплекс FertilCare™ по 1 таблетці 1 раз на добу (основна група).

20 жінок з аналогічним анамнезом, які не приймали полівітамінні комплекси і отримували щоденно впродовж 3 міс по 1 таблетці препарату Folio (містить 400 мкг фолієвої кислоти і 200 мкг калію йодиду), увійшли до контрольної групи. Пацієнтки обох груп на етапі прекоцепції вагінально застосовували мікронізований прогестерон (у формі таблеток) по 100 мг 2 рази на добу у другу фазу (з 14-го по 26-й день) менструального циклу.

Полівітамінний комплекс FertilCare™ (виробник Babystart Limited, Великобританія) містить L-аргінін (100 мг), L-таурин (50 мг), вітаміни А (бета-каротин; 2 мг), D₃ (10 мкг), Е (12 мг), К (70 мкг), С (80 мг), В₁ (тіамін; 5 мг), В₂ (рибофлавін; 2 мг), В₃ (ніацин; 20 мг), В₅ (кальцію пантотенат; 6 мг), В₆ (10 мг), В₁₂ (6 мкг), фолієву кислоту (400 мкг), біотин (150 мкг), кальцій (200 мг), магній (150 мг), залізо (17 мг), цинк (15 мг), мідь (1 мг), селен (50 мкг), йод (140 мкг) із зазначенням відсотку від референтного споживання. Збалансований склад полівітамінного комплексу FertilCare™ відповідає рекомендаціям експертів щодо необхідної кількості фолатів, які щоденно повинні отримувати жінка групи низького ризику на етапі планування вагітності (не менше 400 мкг протягом 3 міс до зачаття). При цьому найбільш доцільним є надходження фолатів з вітамінного комплексу, який додатково містить вітаміни В₆ і В₁₂, оскільки обидва вітаміни беруть



В.І. Пирогова

участь у фолатному циклі і необхідні для адекватного засвоєння фолатів [3, 8, 9]. Забезпеченість аскорбіною кислотою також є важливим фактором підтримки гормонального балансу. Вітамін С покращує засвоєння заліза, бере участь в обміні тирозину, біотрансформації фолатів, є активним антиоксидантом. Аскорбінова кислота необхідна для нормального здійснення процесів стероїдогенезу, в тому числі синтезу найважливішого попередника вітаміну D – холестерину. Вона відіграє важливу роль в утворенні в печінці транспортної форми вітаміну D – 25-гідрокси-вітаміну D (25(OH)D) і в нирках – активних гормональних форм вітаміну D (1,25(OH)₂D і 24, 25(OH)₂D). Необхідною умовою здійснення вітаміном D своїх функцій є повноцінне забезпечення організму людини всіма вітамінами, потрібними для утворення гормонально-активної форми вітаміну D.

Надзвичайно цінною є наявність у препараті FertilCare™ L-аргініну з огляду на значну біологічну роль цієї амінокислоти. В організмі аргінін метаболізується в оксид азоту (II), орнітин і пролін, які необхідні для повноцінного стероїдогенезу, дозрівання яйцеклітини, запліднення та підтримки низки фізіологічних процесів під час вагітності. Важливою є наявність у складі полівітамінного комплексу FertilCare™ селену та цинку. Цинк є есенціальним мікронутрієнтом, необхідним для активації процесів експресії генів, тому дефіцит цинку призводить до порушень процесів росту клітин і гормонального балансу жінки. Недостатність цинку слід усувати до настання вагітності, оскільки під час вагітності це підвищує ризик вад розвитку плода. У зв'язку з участю в активному центрі глутатіонпероксидази (ферменту біосинтезу основного ендogenous антиоксиданту – глутатіону) селен чинить виражений антиоксидантний ефект, сприяє дозріванню гаметоцитів [2].

На відміну від інших препаратів, полівітамінний комплекс FertilCare™ містить у своєму складі L-таурин. Таурин (2-аміноетансульфонова кислота) є кінцевим продуктом обміну амінокислот, що містять сірку (метіоніну, цистеїну, гомоцистеїну, цистину). Джерелом таурину для людини в основному є тваринна їжа, оскільки в рослинах цієї речовини немає. Таурин вважається основним осморегулятором клітин, мембранним протектором, регулятором внутрішньоклітинного кальцію, який володіє властивостями антиоксиданту, детоксикатора, бере участь в обміні жирів і жиророзчинних вітамінів, впливає на мітохондріальний синтез білка, блокує дію гомоцистеїну.

Об'єктивне загальносоматичне, гінекологічне обстеження проводили рутинними методами до і після 3-місячного прийому FertilCare™. Загальноклінічне дослідження включало фізикальне обстеження з визначенням індексу маси тіла, вимірюванням артеріального тиску, загальні аналізи крові та сечі, визначення рівнів глюкози, білірубину, загального білка, електролітів, сечовини у крові, коагулограму. Поряд із загальноклінічними методами застосовували спеціальні методи дослідження. Ультразвукове дослідження молочних залоз, щитоподібної залози, органів малого таза проводили в режимі реального часу за стандартними методиками на ультразвуковому апараті Sono Ace 9900. Рівні тропних гормонів гіпофіза, стероїдних гормонів яєчників у сироватці крові визначали на 3-5-й і 20-22-й день менструального циклу імунохемілюмінесцентним методом з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000.

Рівень 25(OH)D3 у венозній крові пацієнток досліджували імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія). D-статус оцінювали згідно з рекомендаціями експертів, за якими за норму приймали рівень 25(OH) D 30-50 нг/мл, як близький до оптимального – 20-30 нг/мл, дефіцит вітаміну D – 10-19,9 нг/мл, дуже тяжкий дефіцит вітаміну D – менше 5 нг/мл [12, 13].

Оцінювали переносимість полівітамінного комплексу FertilCare™, наявність і вираженість побічних ефектів, комплаєнс пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

В анамнезі у пацієнток, включених у дослідження, зафіксовано порушення менструального циклу (26,0%); вторинне безпліддя (30,0%), доброякісні проліферативні захворювання статевих органів (32,0%), оперативні втручання на органах репродуктивної системи (22,0%), невиношування вагітності (42,0%), аутоімунний тиреоїдит у поєднанні з дифузною гіперплазією щитоподібної залози (22,0%). На момент включення у дослідження у пацієнток відзначалися регулярний менструальний цикл, еутиреоїдний стан, підтверджена проходність і функціональна спроможність маткових труб, відсутність порушень фертильності у партнера. Сформовані клінічні групи були однорідними за віком, місцем проживання, перенесеними захворюваннями.

Індекс маси тіла пацієнток основної групи коливався від 20,6 до 25,9 кг/м² (у середньому 24,4±3,7 кг/м²). Після закінчення прийому FertilCare™ достовірних змін маси тіла не виявлено.

Відхилен від норми в показниках сечі, глюкози, білірубину, загального білка, електролітів, сечовини у крові, коагулограми до і після застосування полівітамінного комплексу FertilCare™ не виявлено, простежувалась тенденція до підвищення рівня гемоглобіну, особливо у жінок з рівнем гемоглобіну нижче 120 г/л (рис. 1).

У препараті FertilCare™ вміст заліза становить 17 мг, що відповідає 121% рекомендованої щоденної референсної дози, тому цей полівітамінний комплекс можна рекомендувати для профілактики дефіциту заліза у пацієнток з початковим рівнем гемоглобіну не нижче 110 г/л [11], оскільки отримані дані свідчать, що комбінація вітамінів і мікроелементів у ньому може справляти позитивний вплив на гемопоез.

Дефіцит вітаміну D за рівнем 25(OH)D3 у сироватці крові (21,6±5,8 нг/мл) виявлено у 63,3% пацієнток

основної групи і 65,0% (24,3±1,7 нг/мл) контрольної; тільки у 36,7% пацієнток основної групи і 35% контрольної вміст вітаміну D був близький до оптимального (28,5±2,4 нг/мл).

Рівень 25(OH)D3 у сироватці крові пацієнток основної групи після 3 міс застосування FertilCare™, який містить рекомендовану щоденну дозу вітаміну D (10 μg), характеризувався тенденцією до зростання – 26,1±4,4 нг/мл (рис. 2). Доза холекальциферолу 10 мкг (400 МО) у препараті FertilCare™ хоч і є недостатньою для усунення тяжкого дефіциту вітаміну D, однак ефективна для підтримання нормального D-статусу.

Достовірних змін гормонального балансу у пацієнток обох груп після тримісячного лікування і спостереження не виявлено.

Одна пацієнтка (2%) скаржилась на нудоту після вживання препарату, однак після зміни схеми прийому (застосування через 30 хв після їди) нудота перестала турбувати. Випадків відмови від прийому препарату не було.

83,3% пацієнток відзначили покращення загального стану, сну, «приплив енергії» на тлі прийому полівітамінного комплексу FertilCare™.

Впродовж наступних 4 міс після закінчення прийому полівітамінного комплексу FertilCare™ у пацієнток основної групи діагностовано 7 маткових вагітностей, контрольної групи – 2. До терміну 9±2 тижні вагітності перебігали без ускладнень.

Висновки

1. Застосування полівітамінного комплексу FertilCare™ в поєднанні з іншими обґрунтованими лікувальними заходами на прекоцепційному етапі у жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом сприяє досягненню запланованої вагітності та її неускладненому перебігу.

2. Препарат FertilCare™, який містить рекомендовану щоденну профілактичну дозу вітаміну D (10 μg), сприяє підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові і є ефективним для підтримання нормального D-статусу.

3. Побічні ефекти після прийому полівітамінного комплексу FertilCare™ розвиваються вкрай рідко, переважно з боку шлунково-кишкового тракту (нудота).

4. Отримані результати дають підставу рекомендувати полівітамінний комплекс FertilCare™ для прегравідарної підготовки.

Список літератури знаходиться в редакції.

3v

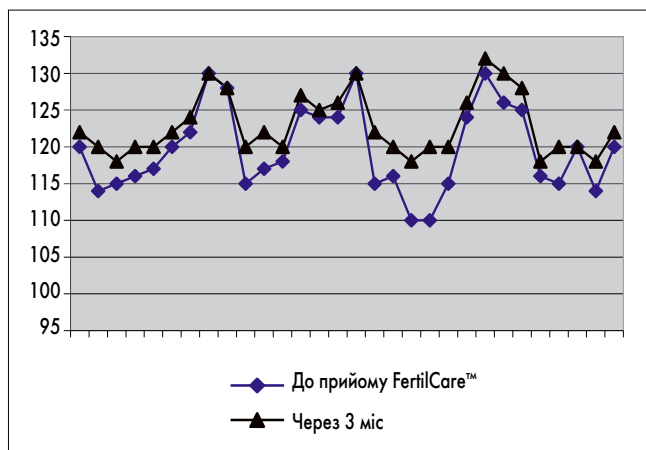


Рис. 1. Рівень гемоглобіну у пацієнток, які приймали полівітамінний комплекс FertilCare™

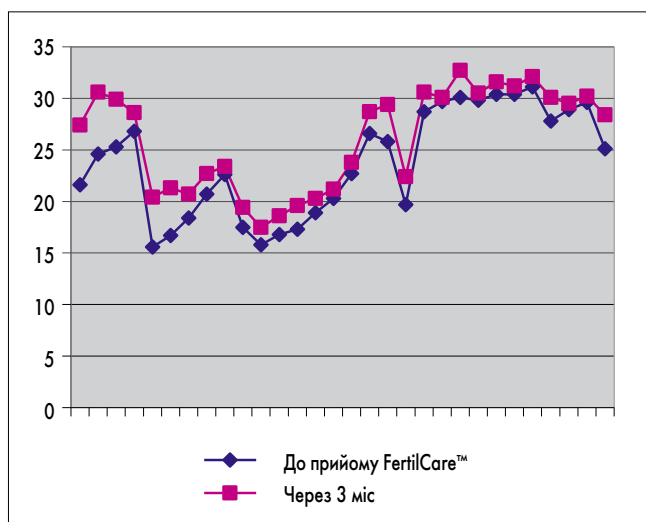


Рис. 2. Показники рівня 25(OH)D3 у пацієнток, які приймали полівітамінний комплекс FertilCare™

ЩАСТЯ СТАТИ МАМОЮ

babystart®
Наша місія: Допомогати парам
ставати родинами!

FertilCare™

вітамінно-мінеральний комплекс,
посилений L-аргініном та L-таурином
для жінок, які планують вагітність

start taking before
Conception
and right through pregnancy

30 Days Supply Suitable for vegetarians

www.fertilcare.com.ua

Виробник: BabyStart (Великобританія)

Women's health space

ПРОСТІР

ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я

Ми з вами добре знаємо, як важливо для нас сьогодні мати **доступ до найактуальнішої зарубіжної інформації** у сфері медицини та гінекології, що **сприяє нашому професійному розвитку і удосконаленню підходів до лікування пацієнтів**. Тому ресурси, які надають таку інформацію у зручний для нас спосіб, є особливо цінними і стають нашими надійними партнерами у професійному навчанні і процесі здобуття нових знань та навичок.



Татарчук Т.Ф.

Доктор медичних наук, професор;
президент асоціації гінекологів-ендокринологів України;
завідуюча відділенням ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства і гінекології України



Веб-портал «Простір жіночого здоров'я» поєднує в собі:
матеріали, що розкривають останні тенденції гінекології;
найактуальніші зарубіжні публікації, міжнародні протоколи лікування;
останні новини в області гінекології.



Мета цього порталу – стерти кордони для українських спеціалістів у здобутті професійної інформації і наблизити їх до найновітніших світових досягнень.



Переваги проекту

Досліджуй
запропонований контент

Проходь тест

Отримуй навчання!



Найактивніші учасники проекту отримають можливість відвідати найбільш популярні серед нашої спільноти науково-освітні конференції і семінари з гінекології в Україні, щоб долучитись до найсучасніших досягнень медицини та гінекології.



РЕЄСТРУЙТЕСЬ НА НАШОМУ ПОРТАЛІ
та отримуйте ключ до нового професійного життя!

www.health-space.com.ua



«Простір жіночого здоров'я» (Woman's Health Space): освітній проект для гінекологів України

Сьогодні надзвичайно важливим є доступ до найбільш актуальної зарубіжної інформації у сфері медицини та в гінекології зокрема, оскільки сприяє професійному розвитку і вдосконаленню підходів до лікування пацієнтів. Тому ресурси, які надають таку інформацію у зручний спосіб, мають виняткову цінність, вони стають надійними партнерами лікарів у процесі здобуття нових знань та формування необхідних навичок.

У рамках освітнього проекту працює веб-портал «Простір жіночого здоров'я», що охоплює сучасні матеріали, в яких розкрито актуальні тенденції гінекології, останні зарубіжні публікації, міжнародні протоколи лікування, а також новини у сфері медицини та, зокрема, в гінекології.

Мета цього portalу – стерти кордони для вітчизняних спеціалістів в отриманні актуальної професійної інформації, наблизивши їх до новітніх світових досягнень. Освітній проект «Простір жіночого здоров'я» передбачає конкурс, переможці якого зможуть відвідати науково-практичні конференції і/або семінари для гінекологів, які проводитимуть на території України. Лікарі – учасники конкурсу – мають ознайомитися з інформаційними та науково-практичними матеріалами та пройти тестування, за результатами якого буде визначено переможців.

Член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, гінекології та акушерства НАМН України», завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, гінекології та акушерства НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Теофанівна Татарчук.

— Вельмишановні колеги, реалії сьогодення зумовлюють потребу застосовувати сучасні інформаційні технології в галузі медичної освіти. З цією метою започатковано новий освітній проект, складовою якого є освітній портал «Простір жіночого здоров'я», створений безпосередньо для лікарів — акушерів та гінекологів. Цей портал містить матеріали, що розкривають актуальні тенденції в гінекології. Серед найбільш обговорюваних сьогодні у світі тем — питання щодо ролі вітамінів та мікроелементів у збереженні репродуктивного здоров'я жінки. Саме з цієї теми ми розпочинаємо роботу portalу. Дослідивши запропонований контент та успішно пройшовши тестування, найбільш активні учасники проекту матимуть можливість відвідати спеціалізовані наукові заходи в Україні: конференції, школи, семінари. Реєструйтесь на нашому порталі та отримайте інструмент для досягнення вищого професійного рівня.

Освітній портал розпочав свою роботу з висвітлення проблеми дефіциту заліза. У цьому розділі розглянуто основні аспекти, які потрібно враховувати при веденні пацієнтів із залізодефіцитною анемією (ЗДА), та головну увагу приділено діагностиці цього порушення.

Згідно з статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 1,62 млрд людей у світі мають ЗДА і понад 3 млрд — прихований (латентний) дефіцит заліза (рис.). Важливо, що переважна більшість із них — це жінки репродуктивного віку та діти (F. Branca et al., 2014). Експерти ВООЗ доказово постулюють високу кореляцію між помірною і тяжкою анемією і кровотечами під час пологів і в післяродовому періоді, які загалом у світі спричиняють 23% материнських смертей (J.A. Kvale et al., 2008). Зауважимо, що в 50% з них непрямою причиною є саме ЗДА (R. Lozano et al., 2010). Отже, ліквідація залізодефіцитних станів у жінок репродуктивного віку закономірно призведе до зниження материнської смертності (B.Е. Радзинський та співавт., 2015).

Чому залізо важливе?

Залізо необхідне для належного психічного та фізичного здоров'я людини, підтримання рівня енергії та забезпечення нормального функціонування імунної системи. За нестачі заліза пацієнти можуть почуватися виснаженими, сонливими та апатичними; у них також можуть спостерігатися низка інших симптомів/проявів різних системних ефектів низького рівня заліза.

Крім того, клінічні дослідження продемонстрували, що низький вміст заліза може негативно позначатися на якості життя людини як із соціальної, так і економічної точки

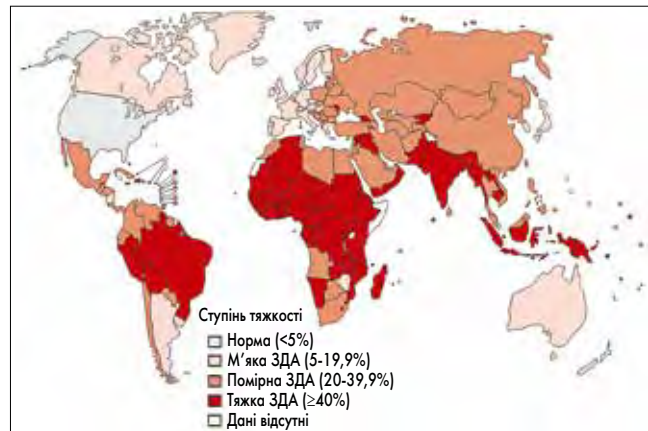


Рис. Всесвітня поширеність ЗДА за ступенем тяжкості

зору. Дефіцит заліза може діагностуватися як супутній стан при хронічних захворюваннях і може бути показником негативного прогнозу для здоров'я пацієнта.

Метаболізм заліза

Залізо — це один з основних мікроелементів, необхідних для багатьох процесів в організмі людини. Насамперед воно необхідне для утворення гемоглобіну, який переносить кисень у еритроцитах з легень до інших органів. Крім того, залізо бере участь у багатьох ферментативних реакціях, наприклад, в енергетичному обміні та синтезі ДНК, а також у підтриманні нормального функціонування імунної системи. Залізо в організмі людини наявне у складі гемоглобіну, а також у значних кількостях міститься в макрофагах та міоглобіні м'язів. Надлишок заліза зберігається переважно в печінці, а також у вигляді феритину в інших тканинах.

Абсорбція заліза відбувається переважно у дванадцятипалій кишці як із рослинних, так і з м'ясних/рибних продуктів харчування (відповідно, джерел гемового та негемового заліза). Баланс заліза в організмі регулюється споживанням продуктів, що містять залізо, та суворим контролем засвоєння заліза з їжі у дванадцятипалій кишці. Екскреція заліза не регулюється організмом. У здорових людей залізо втрачається лише через відмирання поверхневих клітин слизової оболонки або шкірних покривів, а також внаслідок кровотечі.

Залізо у плазмі крові переносить транспортний білок трансферин, який доправляє його у кістковий мозок для еритропоезу. Останній стимулює гормон еритропоетин, який виділяють нирки. Залізо спочатку включається в гем-групу, яка має здатність зв'язувати кисень, а потім сполучається з іншими білковими компонентами, утворюючи гемоглобін в еритроцитах.

Еритроцити, життєвий цикл яких завершився, поглинають та перетравлюють макрофаги печінки та селезінки, а залізо виділяється для повторного використання чи зберігання у гепатоцитах печінки.

Про дефіцит заліза, з анемією і без неї

Баланс надходження заліза та потреби в ньому може порушуватися з різних причин, що призводить до дефіциту заліза.

Дефіцит заліза без анемії має місце, коли запаси заліза в організмі знижені (концентрація сироваткового феритину <15 мкг/л), але рівні гемоглобіну перевищують значення верхньої межі норми для анемії (Hb >12 г/дл). З часом дефіцит заліза може призвести до залізодефіцитної анемії, за якої не лише знижені запаси заліза (концентрація сироваткового феритину <15 мкг/л), а й рівні гемоглобіну падають нижче верхньої межі норми (Hb <12 г/дл).

Дефіцит заліза — найпоширеніший дефіцит мікронутрієнтів у світі. Ризик виникнення дефіциту заліза вищий у жінок та дітей, ніж у чоловіків, через їх більшу потребу в залізі внаслідок крововтрати під час менструації, а також росту.

Функціональний та абсолютний дефіцит заліза

Дефіцит заліза можна розділити на дві категорії — функціональний дефіцит заліза та абсолютний дефіцит заліза. За абсолютного дефіциту заліза його запаси в організмі знижені чи вичерпані і надходження заліза низьке, а це означає нестачу заліза для еритропоезу. Абсолютний дефіцит заліза можна констатувати, якщо рівень феритину в сироватці нижче 15 мкг/л. За наявності функціонального дефіциту заліза організм має достатні запаси заліза, проте воно не може бути швидко мобілізовано до кісткового мозку для еритропоезу. У пацієнта з функціональним дефіцитом заліза може бути нормальний або підвищений рівень феритину



Т.Ф. Татарчук

в сироватці крові, але в його крові більша кількість еритроцитів з меншою концентрацією гемоглобіну і/або зниженим рівнем гемоглобіну в молодих еритроцитах (ретикулоцитах).

Чому важливо лікувати дефіцит заліза?

Встановлення дефіциту заліза та його належне лікування можуть істотно поліпшити якість життя пацієнта завдяки усуненню або полегшенню проявів, пов'язаних із дефіцитом заліза (втоми та ін.). Це сприятиме підвищенню продуктивності його праці, соціалізації та покращенню самопочуття.

Окрім загального стану, лікування дефіциту заліза може також покращити статус супутніх захворювань пацієнта. Наприклад, в одному з досліджень показано, що довгостроковий прогноз для пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю є більш позитивним для пацієнтів без анемії, ніж для пацієнтів з анемією, а результати іншого дослідження свідчать, що пацієнти з онкологічними захворюваннями без анемії почуваються сильнішими та проявляють вищу здатність продовжувати лікування раку, ніж пацієнти з анемією.

Діагностика анемії та дефіциту заліза

У разі виникнення підозри щодо наявності дефіциту заліза з анемією або без неї для підвищення ефективності діагностики слід комбінувати фізикальне обстеження, вивчення анамнезу та проведення діагностичних тестів.

Фізикальне обстеження може виявити клінічні ознаки та симптоми дефіциту заліза.

Анамнез

Вивчення анамнезу пацієнта може включати:

- ☞ дієтологічний анамнез, наприклад, дотримання вегетаріанської/веганської дієти;
- ☞ історію менструацій та вагітності;
- ☞ основні захворювання, такі як захворювання шлунково-кишкового тракту, хронічна ниркова хвороба, хронічна серцева недостатність, та онкологічні захворювання;
- ☞ інформацію про застосування будь-яких препаратів;
- ☞ сімейний анамнез спадкових захворювань, які можуть спричинити анемію, наприклад, наявність серповидно-клітинної анемії та таласемії;
- ☞ види діяльності/хобі, у тому числі обсяг фізичної активності;
- ☞ історію закордонних подорожей для визначення ризику виникнення паразитарних захворювань, малярії або гельмінтозів.

На додаток до вивчення анамнезу для підтвердження або виключення анемії та для визначення основної причини проводять діагностичні тести: загальний аналіз крові; TSAT, або рівень насичення залізом трансферину сироватки крові; аналіз феритину — показника депонування заліза; вимірювання рівня сироваткового заліза, тобто загальний вміст заліза в сироватці крові; 333С — дослідження загальної залізосполучної здатності сироватки крові.

Якщо у хворого виявлено дефіцит заліза, слід також з'ясувати його першопричину. Якщо у пацієнта анемія за відсутності залізодефіцитної анемії, потрібно враховувати додаткові причини анемії (анемія хронічних захворювань, пов'язана з хронічними запalenнями, хронічними інфекціями та злоякісними новоутвореннями; гемолітична анемія; анемія, зумовлена дефіцитом вітаміну B₁₂ і/або фолієвої кислоти; ниркова анемія, коли нирки не виробляють достатньо еритропоетину).

Кожен конкретний пацієнт потребує індивідуально підбраного лікування. Існує декілька можливих варіантів лікування залізодефіцитної анемії.

Продовження на стор. 18.

«Простір жіночого здоров'я» (Woman's Health Space): освітній проект для гінекологів України

Продовження. Початок на стор. 17.

Патологічні стани, що сприяють дефіциту заліза

На баланс потреби організму в залізі та його надходження можуть впливати багато патологічних станів та факторів способу життя людини. Причиною порушення балансу заліза в організмі можуть бути декілька факторів: крововтрата і спричинена нею втрата заліза, мальабсорбція та запалення, підвищена потреба у залізі, недостатність харчування.

Хронічна серцева недостатність

Хронічна серцева недостатність (ХСН) може впливати на різні органи, у тому числі на шлунково-кишковий тракт, змінюючи його морфологію, проникність та абсорбцію. З ХСН можуть бути пов'язані зміни у механізмі переносу заліза у дванадцятипалій кишці. У приблизно 50% пацієнтів із серцевою недостатністю спостерігається та чи інша форма дефіциту заліза, з анемією або без неї. Набряк у шлунку та кишечнику у хворих на серцеву недостатність може призвести до гіпокінезії шлунково-кишкового тракту, яка може спричинити втрату апетиту, наслідком якої може бути недостатність харчування. Крім того, причиною недостатності харчування може бути ятрогенна анорексія. Важливо стежити за станом пацієнта та наявністю у нього дефіциту заліза при ХСН, оскільки симптоми дефіциту заліза пов'язані зі погіршенням якості життя, зниженням здатності до фізичних навантажень і підвищеним ризиком смертності хворих на ХСН.

Запальні захворювання кишечника

До запальних захворювань кишечника (ЗЗК) відносять виразковий коліт і хворобу Крона — два аутоімунні стани, що спричиняють запалення шлунково-кишкового тракту. Виразковий коліт, головним чином, вражає товсту кишку (товстий кишечник), тоді як хвороба Крона може вражати будь-яку ділянку шлунково-кишкового тракту — від ротової порожнини до заднього проходу. Кишкова кровотеча — один з основних симптомів ЗЗК. При виразковому коліті крововтрата може проявлятися у вигляді ректального кровотечі та неоформленого кров'янистого калу (мелена), натомість при хворобі Крона кровотеча, як правило, є прихованою. Крововтрата також можлива через анальні тріщини, які є загальним ускладненням при хворобі Крона. Численні дослідження показали, що у 36-76% хворих на ЗЗК спостерігається залізодефіцитна анемія. Внаслідок запалення слизової оболонки дванадцятипалої кишки та верхнього відділу тонкої кишки у таких хворих може знизитися засвоєння заліза з їжі або інших джерел надходження заліза. Хворі на ЗЗК можуть уникати споживання деяких продуктів, що містять залізо, наприклад, таких як зелені овочі, оскільки вони посилюють симптоми збоку черевної порожнини.

Целякія

Кровотечі в шлунково-кишковому тракті з будь-яких причин можуть призвести до дефіциту заліза. Однією з можливих причин шлунково-кишкових кровотеч є целиакія, також відома як глютеніт ентеропатія, — аутоімунне запальне захворювання тонкого кишечника. У хворих на целиакію при вживанні глютену може виникнути хронічне запалення у тонкому кишечнику, яке призводить до атрофії ворсинок і вирівнювання слизової оболонки. Дослідження показали, що атрофія ворсинок може спричинити приховані крововтрата збоку шлунково-кишкового тракту у 25-54% хворих на целиакію. Поширеність залізодефіцитної анемії в осіб з целиакією становить приблизно 10-15%. Запалення слизової оболонки кишечника й атрофія ворсинок, спричинені імунною реакцією пацієнтів із целиакією на глютен, можуть зменшити засвоєння з їжі заліза та інших поживних речовин, таких як фолієва кислота та вітамін В₁₂.

Пацієнти, яким проводилася баріатрична хірургія

Баріатрична хірургія — це проведення операцій для забезпечення зниження ваги при ожирінні. Існує декілька варіантів баріатричної хірургії, такі як шлунковий бандаж, шунтування шлунку, білопанкреатичне шунтування та ін. Деякі типи шлункової хірургії пов'язані з різним ризиком розвитку дефіциту заліза. Як правило, процедури шунтування шлунку з більшою ймовірністю призводять до дефіциту заліза, ніж шлунковий бандаж. Шлункові бандажі та шлункові шунтування можуть зменшити кількість заліза, що поглинається з їжі, шляхом зменшення виділення шлункової кислоти, необхідної для розщеплення харчових продуктів і перетворення

заліза в засвоювану форму, а у випадку шлункового шунтування також через мальабсорбцію. Процедура шунтування шлунку запобігає проходженню їжі через ділянки тонкого кишечника, де зазвичай відбувається поглинання заліза. Загалом у 50% людей, яким проведено баріатричну операцію, виникає дефіцит заліза протягом одного року після хірургічного втручання. Цей показник збільшується до 62% протягом 4-12 років після операції. Після баріатричної хірургії пацієнти іноді змушені скоротити споживання деяких залізовмісних продуктів, особливо червоного м'яса, через їх непереносимість.

Інші захворювання, пов'язані з шлунково-кишковою кровотечею

Внутрішні кровотечі в шлунково-кишковому тракті з будь-яких інших причин також можуть призвести до дефіциту заліза. Наприклад, у хворих на залізодефіцитну анемію можуть з'являтися пептичні виразки, у тому числі виразки дванадцятипалої кишки, виразки шлунку та анастомозу. Ангiodисплазія є ще однією причиною шлунково-кишкової кровотечі.

Хронічна хвороба нирок

У пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) часто наявна шлунково-кишкова кровотеча, вони потребують частого проведення аналізу крові, через що регулярно втрачають залізо. Якщо стан пацієнта вимагає гемодіалізу, можливі подальші втрати заліза внаслідок затримки крові в діалізному фільтрі та системі, кровотечі при доступі та, за наявності, хірургічному втручанні. Приблизно половина пацієнтів із стадіями 2-5 ХХН мають ту чи іншу форму дефіциту заліза. У пацієнтів із ХХН можливе порушення абсорбції заліза з їжі у кишечнику. Причиною може бути надлишок гормону гепсидину, який відповідає за підтримання системного гомеостазу заліза. Виділення гепсидину активується внаслідок запалення при багатьох хронічних захворюваннях. Крім зменшення поглинання заліза з їжі, гепсидин може також блокувати мобілізацію наявних запасів заліза пацієнта. Крім того, пацієнти з ХХН можуть перебувати на дієті з низьким вмістом заліза. Еритропоетинстимулюючі агенти (ЕСА) можуть бути призначені пацієнтам із ХХН, оскільки їхні нирки мають меншу здатність виробляти достатню кількість еритропоєтину. ЕСА стимулюють еритропоез, збільшують потребу в залізі та зменшують кількість циркулюючого заліза. Дефіцит заліза є основною причиною зниженої реакції на ЕСА у хворих на ХХН, тому вони часто потребують терапії препаратами заліза.

Рак та лікування раку

Шлунково-кишковий або колоректальний рак може спричинити внутрішні кровотечі, а деякі гінекологічні онкологічні захворювання, такі як рак яєчника або рак шийки матки, можуть призвести до значної крововтрати; при цьому в таких пацієнтів підвищений ризик залізодефіцитної анемії. При всіх типах раку приблизно у 30-45% пацієнтів виникає дефіцит заліза. Пацієнтам, які проходять курс міелосупресивної хіміотерапії, можуть бути призначені ЕСА. Вони зменшують пул циркулюючого заліза шляхом збільшення еритропоезу, тому часто виникає потреба в одночасній терапії препаратами заліза.

Ревматоїдний артрит

У пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) хронічні крововтрата можливі через кишкові кровотечі, якщо вони отримують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У пацієнтів з активним РА може порушуватись абсорбція заліза в тонкому кишечнику. Анемія хронічного захворювання (АХЗ) також сприяє обтяженню анемії у пацієнтів із РА та виявляється у 30-70% з них.

Синдром «непокоїлих ніг»

Синдром «непокоїлих ніг» (СНН) — порушення сну, що характеризується неприємними відчуттями свербіж, поколювання або печіння у кінцівках, особливо на ногах, у стані спокою. Це може спонукати людину рухати ногами, оскільки неприємні відчуття часто полегшуються або частково зникають під час рухів. Оскільки симптоми СНН часто проявляються протягом ночі, це може спричинити розлади сну, що призводить до підвищеної втомлюваності та погіршення самопочуття. У приблизно 2-15% населення усіх вікових груп спостерігається СНН, однак він майже вдвічі частіше виникає у жінок, ніж у чоловіків. Безпосередня причина СНН поки що не з'ясована, проте існують докази, які доводять певну роль дофаміну в його виникненні. СНН також пов'язаний з дефіцитом заліза. Особи з підвищеним

ризиком розвитку дефіциту заліза, а саме: вагітні, пацієнти з ХХН, ті, які проходять гемодіаліз, і хворі на целиакію — також більш схильні до розвитку СНН. Дефіцит заліза, однак, не є достатньою або необхідною причиною розвитку СНН.

Недостатність харчування

Вегетаріанці та вегани

Гемове залізо, отримане з продуктів тваринного походження, легше засвоюється, ніж негемове залізо, яке містять продукти рослинного походження. Крім того, біодоступність негемового заліза може бути зниженою у разі одночасного споживання чаю, кави та молочних продуктів. Оскільки раціон вегетаріанців включає негемові джерела заліза, вони, ймовірно, не отримують з їжею достатньої кількості заліза для задоволення потреби організму в ньому. Тому вони можуть потребувати дієтичних добавок і/або додаткового прийому препаратів заліза. Продукти харчування, насичені аскорбіновою кислотою (вітаміном С), покращують здатність засвоювати негемове залізо.

Пацієнти з ожирінням

Одне з досліджень, проведених у США, показало, що в американських дітей із високим індексом маси тіла (ІМТ) вдвічі частіше спостерігається дефіцит заліза, ніж у їхніх однолітків з нормальною вагою; подальші дослідження, в яких порівнювали дорослих людей з ожирінням та без ожиріння, підтвердили, що високий ІМТ може мати негативний вплив на статус заліза в організмі. Незважаючи на достатню кількість калорій, споживання висококалорійних продуктів харчування, бідних на поживні речовини, може призвести до дефіциту поживних речовин. Раціон людини може складатися з продуктів, які містять недостатню кількість заліза та речовин, що посилюють його абсорбцію (продукти, що містять вітамін С), але водночас мають у своєму складі інгібітори абсорбції заліза, такі як таніни (в чаї тощо) або кальцій (в молочних продуктах). У людей з високим ІМТ та ожирінням абсорбція заліза також знижена. Це може бути пов'язано з тим, що із збільшенням ІМТ запалення посилюється, тому у пацієнтів з ожирінням може бути та чи інша форма хронічного запалення. Хронічне запалення призводить до посиленого вивільнення гепсидину, що, у свою чергу, може знизити засвоєння заліза.

Пацієнти після баріатричної хірургії

Після баріатричної хірургії пацієнти іноді змушені скоротити споживання деяких залізовмісних продуктів, особливо червоного м'яса, через їх непереносимість.

Люди літнього віку

Різні дослідження показали, що поширеність анемії у популяціях літніх людей становить 10-45%. Причин виникнення анемії у людей літнього віку багато, серед них — наявність одного або кількох тривалих хронічних станів, у тому числі хронічного захворювання нирок. Значна частка цих анемії (приблизно 34%) може бути пов'язана з недостатністю харчування, а саме з нестачею заліза, фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂.

Веб-портал «Простір жіночого здоров'я» поєднує в собі:

- матеріали, що розкривають останні тенденції гінекології;
- найактуальніші зарубіжні публікації, міжнародні протоколи лікування;
- останні новини в області гінекології.

Мета порталу — стерти кордони для українських спеціалістів у здобутті професійної інформації і наблизити їх до найновітніших світових досягнень.

Переваги проекту



Найактивніші учасники проекту отримують можливість відвідати найбільш популярні серед нашої спільноти науково-освітні конференції та семінари з гінекології в Україні, щоб долучитись до найсучасніших досягнень медицини та гінекології.

Підготував **Антон Вовчек**

Детальніше з інформацією щодо проекту «Простір жіночого здоров'я», умовами конкурсу та останніми даними стосовно діагностики та лікування залізодефіцитної анемії ви можете ознайомитися на порталі <http://health-space.com.ua>

Інформацію надано компанією **ООО «Такеда Україна»**

Успешный исход беременности: микронизированный прогестерон

Решение проблемы невынашивания беременности является одним из приоритетов современного здравоохранения. В программе Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, проходившего 21-22 сентября 2017 г. в г. Одессе, особое место было уделено обсуждению превентивных мер, направленных на снижение риска потери плода и обеспечение успешного исхода беременности. В докладах научного форума неоднократно отмечалось, что использование микронизированного прогестерона является признанной лечебной и профилактической стратегией, включенной в международные рекомендации, протоколы ведения женщин в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в период беременности, с доказанной безопасностью для матери и плода.



В докладе «Преждевременные роды: не-реализованные возможности первой половины беременности» заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Сергей Николаевич Занько рассказал об особенностях ведения пациенток группы риска преждевременных родов (ПР).

— Несмотря на огромный перечень факторов риска невынашивания и ПР, доказанными предикторами угрозы прерывания беременности являются преждевременные роды в анамнезе, короткая шейка матки, а также высокое внутриматочное давление (крупный плод, многоводие, многоплодие, особенно после экстракорпорального оплодотворения) при несостоятельной шейке матки.

Что же касается короткой шейки матки (синдрома короткой шейки матки), то с точки зрения патогенетического значения, тактики и отношения к этому феномену остается много неясного, вплоть до того, что сегодня мы не можем отрицать, что короткая шейка матки может быть как ранним признаком истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), так и/или самостоятельным явлением.

С внедрением в широкую клиническую практику метода ультразвуковой диагностики, особенно трансвагинальной методики, частота выявления этой патологии значительно увеличилась. По нашим данным, частота определения короткой шейки матки в общей популяции беременных в Республике Беларусь составляет около 25%. Эти цифры вполне сопоставимы со статистикой выявления в нашем регионе ИЦН в сроке беременности после 18 недель. Перспективные исследования показывают, что именно эти пациентки составляют большинство (более 80%) беременных, у которых в сроках 12-20 недель возникает самопроизвольный аборт, имеется клиника угрозы невынашивания, прогрессирующая картина короткой шейки матки и ИЦН.

Анализ факторов риска и возможных причин формирования короткой шейки матки показывает их несомненное сходство с таковыми при клинически выраженной ИЦН, что подтверждает сделанное выше предположение.

Группы риска развития синдрома короткой шейки матки

- Травмы шейки матки в анамнезе
- Дисплазия соединительной ткани
- Гиперандрогения
- Прогестероновая недостаточность
- Генитальный инфантилизм
- Беременность, наступившая после индукции гонадотропинами

Если расценивать это состояние как раннюю форму ИЦН, становится понятно, что его ранняя диагностика и коррекция являются перспективным направлением как профилактики и лечения ИЦН, так и снижения риска ПР в целом.

Высокая частота выявления синдрома короткой шейки матки, высокий риск развития на его фоне ИЦН и ПР обуславливают необходимость поиска новых методов коррекции этих состояний, особенно на сроках гестации 12-20 недель.

Для пациенток с синдромом короткой шейки матки терапевтическая активность необходима не в сроках беременности >22 недель, а 12-18 недель — в период активной плацентации.

В качестве основной особенности гормональной поддержки в период беременности докладчик отметил следующую (сославшись на ставшее хрестоматийным издание по фармакологии В.Г. Кукеса): вводимый гормон должен быть идентичным секретиремому в организме веществу по химической структуре и биологическому действию.

В связи с этим важным преимуществом препаратов микронизированного прогестерона (в частности, препарата Утрожестан®) является широкий спектр биологических эффектов, реализуемый благодаря наличию активных метаболитов. В настоящее время известно, что 5α/β-восстановленные метаболиты прогестерона могут оказывать значительное влияние на стабильность беременности, обеспечивая защиту плода от эксайтотоксичности вследствие острогипоксического стресса.

В то же время строение молекул синтетических гормонов таково, что они прочно и надолго связываются с соответствующими рецепторами, это не может быть физиологичным в условиях быстро меняющейся ситуации при внутриутробном развитии плода.

Не менее значимым, по мнению белорусского эксперта, является преемственность в назначении сохраняющей терапии, а именно, использование одного препарата прогестерона на протяжении всей беременности. К сожалению, на практике нередко приходится сталкиваться с тем, что пациенткам было назначено два препарата прогестагенов одновременно. Данная тактика не имеет какого-либо логического обоснования, так как клиническая эффективность терапии в этом случае не увеличивается, в то время как риски возможных осложнений — несомненно.

Вместе с тем важным преимуществом вагинальной формы прогестерона является возможность его прекоцепционного

применения, а также обеспечения преемственности сохраняющей терапии с ранних сроков до 36 недель беременности (с целью профилактики ПР у пациенток групп риска).

Также представляется важным напомнить о необходимости использования адекватных доз микронизированного прогестерона на ранних сроках беременности, к примеру препарата Утрожестан®, который заслуживает особого внимания, поскольку разрешен к применению у пациенток с клиникой угрозы выкидыша в двух режимах — вагинальном и пероральном, что дает возможность индивидуализировать выбор режима применения в целях улучшения качества оказания медицинской помощи в акушерстве.

Утрожестан у женщин с клиникой угрозы выкидыша и кровомазанием

При возникновении острых симптомов угрозы прерывания беременности (кровомазание — алые выделения, боль) рекомендуется использование до 600 мг микронизированного прогестерона в сутки с последующим переходом после купирования симптомов на дозу 400 мг, а после 12-16 недель — ее снижение до 200 мг.

Наличие кровянистых выделений не ограничивает вагинального применения и не снижает эффективности лечения.

С учетом стрессогенных факторов, сопутствующих угрозе невынашивания (Р.А. Nepomnaschy et al., 2006), возможно сочетанное применение препарата Утрожестан® (400 мг вагинально и 200 мг перорально) для усиления анксиолитического действия микронизированного прогестерона.



О новых данных в поддержку эффективности вагинальных форм микронизированного прогестерона у пациенток с высоким риском ПР рассказала в своем докладе профессор кафедры акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Светлана Ивановна Жук.

— На сегодняшний день имеется убедительное обоснование применения биоидентичного прогестерона с целью снижения риска ПР. В частности, достоверно известно, что прогестерон оказывает прямое действие на миометрий, а именно:

- обеспечивает локальную вазодилатацию и «покой» матки (снижение сократительной способности миометрия) через синтез оксида азота в децидуальной оболочке;
- угнетает образование щелевых контактов;
- способствует расслаблению матки путем взаимодействия с мембранными и ядерными рецепторами.

Имеющиеся данные позволяют утверждать, что вагинальное применение микронизированного прогестерона на ранних сроках беременности достоверно (уровень доказательности I) снижает риск ПР. Логичным подтверждением данного положения является включение микронизированного прогестерона в Рекомендации Европейской ассоциации перинатальной медицины (2016) в качестве средства первой линии терапии у пациенток с высоким риском ПР.

В 2017 г. медицинское сообщество получило новые данные, подтверждающие эффективность прекоцепционного вагинального применения прогестерона у пациенток с привычным невынашиванием. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (А.М. Ismail и соавт.) приняли участие 700 женщин с привычным невынашиванием неясного генеза. Участницы были рандомизированы на две группы, получавшие микронизированный прогестерон вагинально в дозе 400 мг или плацебо 2 раза в сутки, с этапа прегравидарной подготовки и до 28-й недели беременности. Как показали результаты, частота случаев потери беременности в группе вагинального прогестерона была статистически достоверно ниже ($p=0,001$), чем в группе плацебо, и составила 12,4 против 23,3% соответственно (рис.). Кроме того, у пациенток группы вагинального прогестерона отмечено статистически значимое (в 2 раза!) снижение частоты вагинальных кровотечений в I триместре. На сегодняшний день с уверенностью можно утверждать, что данное исследование является наиболее крупным и качественно организованным из когда-либо проводимых по оценке эффективности применения прогестагенов у пациенток с привычным невынашиванием, и его результаты соответствуют уровню доказательности I.

Прегравидарная подготовка в группе риска привычного невынашивания

А. В группе риска привычного невынашивания терапия микронизированным прогестероном показана с прегравидарного этапа (за 2-3 месяца до планируемой беременности).

Б. Назначение гестагенной поддержки пациенткам с привычным невынашиванием без прегравидарного этапа (в случае начала терапии после наступившей беременности) характеризуется меньшей эффективностью.

В. Преимущественный путь назначения прогестерона в группе привычного невынашивания — вагинальный, что связано

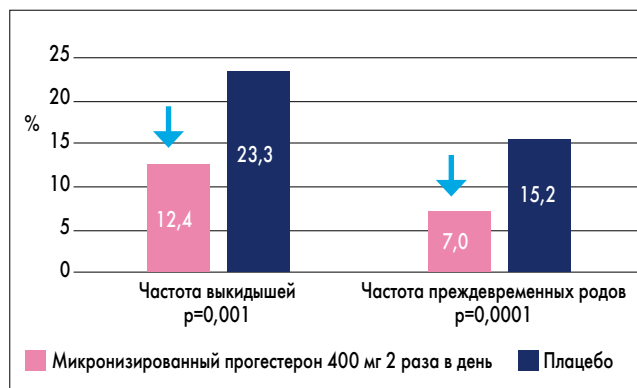


Рис. Вагинальный микронизированный прогестерон снижает риск возникновения выкидышей и ПР у пациенток с привычным невынашиванием

с таргетной доставкой в матку с достижением синхронной трансформации эндометрия. Рекомендуемая доза с прегравидарного этапа — 400 мг.



Академик Национальной академии медицинских наук Украины, заведующий отделом эндокринологии репродукции и адаптации Государственного учреждения «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Григорьевич Резников в своем докладе уделил особое внимание безопасности применения микронизированного прогестерона в период беременности.

— С точки зрения безопасности Утрожестан® является одним из наиболее изученных прогестагенов, опыт применения которого в клинической практике насчитывает более 35 лет. Окончательным подтверждением безопасности применения препарата в отношении неонатальных исходов стали данные мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, опубликованного в престижном международном издании The New England Journal of Medicine (A. Commorasan, 2015). В рамках утвержденного протокола пациенткам с привычным невынашиванием неясного генеза Утрожестан® назначался интравагинально в дозе 800 мг в сутки с момента получения положительного теста на беременность до 12 недель беременности. С позиций доказательной медицины было продемонстрировано (уровень доказательности I), что применение препарата в I триместре беременности не было связано с риском врожденных аномалий у новорожденных по сравнению с группой плацебо.

По данным крупномасштабного исследования OPRTIMUM, поражение головного мозга плода в группе беременных, получавших Утрожестан® в дозе 200 мг с целью профилактики ПР, встречалось вдвое реже по сравнению с таковым в группе плацебо. Наблюдение за детьми до двухлетнего возраста не изменило выводов о безопасности препарата (Norman et al., 2016).

Общие вопросы безопасности системного использования препарата Утрожестан® по различным медицинским показаниям освещены в многочисленных научных публикациях. В частности, показано, что Утрожестан® не оказывает негативного влияния на массу тела, жировой и углеводный обмен, коагуляционный потенциал крови и артериальное давление.

Подготовил **Антон Вовчек**



Утрожестан®

Один прогестерон на всю беременность

Препарат выбора* для успешной имплантации та збереження вагітності протягом усього періоду*

Одна лікарська форма - два шляхи введення: капсули для вагінального та перорального застосування 100 та 200 мг

* Для жінок групи ризику.

1. Utrogestan® CCDS Monograph, 2. Інструкція про медичне застосування лікарського засобу Утрожестан® PC UA/2651/01/01 та UA/2651/01/02 от 23.09.2013, 3. Fatemi 2007, 4. Palagiano A, et al. Ann NY Acad Sci 2004; 1034: 200-210, 5. Haas DM and Ramsey PS Cochrane Database Syst Rev. 2008, issue 2. Art. NoCD 003511, 6. Di Renzo GC et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2011, 7. Профилактика невынашивания и ПР в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках XVI Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека. Берлин, 18-25 марта 2015 года, 8. FIGO Committee report. Best practice in maternal-fetal medicine. International Journal of Gynecology and Obstetrics 128 (2015), 80-82.

Современные аспекты проблемы гемолитической болезни плода и новорожденного

(Клиническая лекция)

Продолжение. Начало в № 2 (26), 2017 г.

Ведение беременности у женщин с резус-отрицательным и АВ0 типом крови и диагностика изоиммунного конфликта регламентированы в Украине клиническими протоколами (№ 417, № 676). Всем беременным при взятии на диспансерный учет обязательно определяется группа крови и резус-принадлежность. Если беременная Rh⁻, а биологический отец будущего ребенка Rh⁺, необходимо определить титр антирезус-антител. Рекомендовано определять уровень анти-D-антител при неосложненном течении беременности только при первой явке и в 28 недель (приказ МОЗ Украины № 417).

В руководстве RCOG (2014) рекомендуется исследовать группу крови и резус-фактор на ранней стадии беременности, как правило, на 8-12-й неделе, с определением у резус-отрицательных пациенток наличия анти-D-антител. Независимо от резуса женщины на 28-й неделе беременности проводят дополнительную повторную проверку для определения ее группы крови и резус-фактора.

Беременным с D-отрицательным типом крови без признаков сенсибилизации должно быть предложено проведение стандартной дородовой анти-D-иммунопрофилактики. Важно определить уровень анти-D-антител до профилактической инъекции, поскольку после инъекции обнаруженные анти-D-иммуноглобулины (Ig) могут быть как пассивными, так и потенциально опасными (могут вызвать поражение плода). Существуют риски неправильной трактовки результатов анализа полученных антител. Важно дифференцировать, к какому классу относятся неполные анти-D-антитела — к I или к более агрессивному III классу, а также определить, пассивными или иммунными являются анти-D-Ig. Пассивные и иммунные анти-D-Ig качественно не отличаются по серологическим показателям. Концентрация пассивных анти-D-Ig будет снижаться со временем, тогда как концентрация иммунных анти-D-Ig будет стабильной или возрастет при повторных эпизодах ФМГ. В крови беременной пик концентрации пассивных анти-D-Ig достигается в течение 3-7 дней. Уровень антител определяется в МЕ/мл или титре. В образцах материнской крови после профилактики концентрация пассивных анти-D-Ig редко превышает 0,4 МЕ/мл, если доза введенного анти-D-Ig составляет не более 1500 МЕ. Период полураспада пассивных анти-D-Ig составляет до 5 недель. В результате ФГМ и воздействия D-позитивных клеток пиковая концентрация иммунных анти-D-IgG определяется только через 6-8 недель при условии отсутствия повторных эпизодов ФМГ.

Поскольку анти-D-антитела являются наиболее распространенной причиной развития тяжелых форм гемолитической болезни, образцы крови резус-негативных беременных должны быть протестированы для выявления анти-D-антител 1 раз в месяц до 28 недель и каждые 2 недели до родов после 28-й недели (рекомендации RCOG-2014). Клиническое решение следует принять в отношении более частого тестирования женщин, в анамнезе которых имеется сообщение о рождении детей с гемолитической болезнью. Оценивается также диапазон степени риска по уровню иммунных анти-D-антител. Он может быть низким, средним и высоким. Если уровень концентрации антител не превышает 4 МЕ/мл, то гемолитическая болезнь плода маловероятна; если составляет 10 МЕ/мл — риск средней степени; уровень антител 15 МЕ/мл и выше свидетельствует о высоком риске развития водянки плода. Риск ГБП высок в случае определения титра антител, который превышает 1:16

(по другим данным, 1:32) или повышается в 2 раза при последующих измерениях.

Когда концентрация анти-D-антител в сыворотке крови матери очень высокая, существует вероятность получения ложноотрицательного результата. При клинических признаках ГБП (это могут быть любые ультразвуковые маркеры ГБП) или отягощенном акушерском анамнезе по ГБН опытный врач-лаборант произведет исследование с разведением — и результат будет положительным. Следует также учитывать то, что методика определения анти-D-антител с использованием желатина менее чувствительна по сравнению с гелевым методом в 5 и более раз. Если финансовые возможности медицинских учреждений ограничены в том, чтобы определять уровень антител гелевым методом, то тестирование допустимо желатиновым методом с правильной интерпретацией полученных результатов.

Существуют доказательства того, что антитела, впервые обнаруженные после 28 недель беременности, с меньшей вероятностью вызовут клинически значимую гемолитическую болезнь плода и новорожденного. У беременных группы высокого риска развития ГБН до появления признаков угрозы для плода и повышения титра антител необходимо использовать современные, более чувствительные методы лабораторной диагностики изосенсибилизации и проводить резус-типирование с использованием NIPT-теста. Обязательна последующая консультация специалиста медицины плода с выработкой стратегии ведения беременной и рациональной лечебной тактики.

Существенную роль в диагностике ГБП играют ультразвуковые исследования, без которых невозможно ведение беременных с высоким риском изосенсибилизации и развития ГБП. К маркерам ГБП относятся: утолщение плаценты (увеличение толщины по сравнению с нормативной для данного срока беременности на 0,5-1,0 см, в ряде случаев гиперплазия плаценты является одним из первых признаков ГБП); гепато- и спленомегалия у плода. При мониторинговании имеет значение динамика роста размеров печени и селезенки плода и определение этой величины на верхней границе или выше нормы для данного гестационного возраста. Точная ультразвуковая диагностика возможна только при отечной форме, которая является наиболее диагностически неблагоприятным проявлением изосенсибилизации. Ультразвуковыми признаками отечной формы ГБ являются: выраженная плацентомегалия, гепатоспленомегалия, асцит, кардиомегалия, перикардальный выпот, гидроторакс, повышенная эхогенность стенки кишечника, «двойной» контур головки, отек туловища, конечностей, специфическая поза плода — «поза Будды», расширение вены пуповины (больше 10 мм), полигидрамнион. Выраженная анемия у плода сопровождается трикуспидальной регургитацией, которая может предшествовать асциту и отекам плода. Следует отметить, что пока



О.Б. Демченко

невозможно с высокой точностью использовать имеющиеся ультразвуковые маркеры для раннего прогноза ГБП, поскольку почти все они поздно проявляются, а методы их оценки характеризуются низкой чувствительностью и специфичностью.

Функциональное состояние плода у беременных с изосенсибилизацией оценивают с помощью кардиотокографии (КТГ) и биофизического профиля плода (БФП). Биофизический профиль целесообразно определять с 30-32-й недели беременности. Именно в этом сроке беременности заканчивается формирование систем организма плода, которые могут быть протестированы с помощью показателей БФП. При этом показатели, используемые в биофизическом профиле, такие как нестрессовый тест (оценка сердечной деятельности плода), двигательная активность, тонус, дыхательные движения плода, отражают состояние этих систем. КТГ и БФП используются до срока родоразрешения. При наличии признаков нарушения состояния плода мониторинг необходимо проводить ежедневно. На КТГ отмечаются характерные для гипоксии плода изменения в виде патологических типов кривых (монотонный, синусоидальный, проваливающийся тип). Эти изменения не являются специфичными для гемолитической болезни плода и появляются значительно позже признаков, выявляемых при доплерометрии среднечерепной артерии плода. Косвенным признаком снижения фетального гемоглобина может быть увеличение скорости кровотока в нисходящей части аорты плода. Этот признак анемии плода пока широко не применяется в практике. Допплерометрические исследования маточных артерий и артерий пуповины также неспецифичны для ГБП при иммуноконфликтной беременности. Изменения кровотока в маточных артериях и артериях пуповины могут быть неинформативны в связи с выраженной анемией и гемолизом эритроцитов или развитием ДВС-синдрома.

Особая роль в диагностике проявлений изосенсибилизации при иммуноконфликтной беременности отводится результатам доплерометрического исследования изменений кровотока в СМА плода. Несмотря на то что анемия плода не имеет патогномичных эхопризнаков, доплерометрический метод оценки кровотока в СМА плода позволяет выявить анемию у плода до появления других признаков ГБП. Еще 30 лет назад в исследовании (G. Mari, 1987) была показана высокая степень корреляции между максимальной скоростью кровотока в СМА плода и гематокритом. Таким образом, с начала XXI столетия на смену доминирующим ранее инвазивным пренатальным вмешательствам (амниоцентез и кордоцентез), используемым для оценки степени тяжести гемолитической болезни, пришла неинвазивная методика доплерометрической оценки кровотока в СМА плода, что дает возможность достаточно надежно мониторировать состояние плода. Увеличение максимальной скорости кровотока в СМА, выраженная в MoM (Multiples of Median) величиной более 1,55 MoM для данного срока гестации, с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода гипердинамического типа кровообращения, характерного для тяжелой анемии. Легкая степень анемии соответствует 1,29 MoM, средняя степень анемии — 1,5 MoM. Использование скорости кровотока в СМА как маркера степени тяжести ГБП позволяет на 70% снизить частоту инвазивных процедур, которые могут осложняться

усилением изоиммунизации и привести к потере беременности (в 2-4% случаев). Тактика ведения беременных зависит от оценки результатов исследования СМА. Если максимальная скорость кровотока в СМА соответствует уровню медианы значений для срока беременности, повторные измерения проводят через 2 недели, при увеличении скорости до 1,2 МоМ исследования повторяют через 7-10 дней, если скорость 1,2-1,4 МоМ — через 5-7 дней. Достижение максимальной скорости кровотока в СМА 1,5 МоМ является показанием для проведения кордоцентеза с целью диагностики степени анемии у плода и подбора донора. Некоторые авторы отмечают, что диагностическая ценность доплерометрии СМА плода резко снижается после 36 недель и в эти сроки следует проводить амниоцентез. Кордоцентез по-прежнему применяется как оптимальный диагностически-лечебный метод по показаниям и дает возможность антенатально определить резус-принадлежность плода, количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрита, билирубина, уровень сывороточного белка, количество ретикулоцитов, РН крови, провести пробу Кумбса. Одновременно провести по показаниям внутриутробное переливание крови (ВПК) плоду. Основная задача внутриутробного переливания отмытых эритроцитов — пролонгировать беременность, увеличить уровень гемоглобина и гематокрита. ВПК позволяет увеличить уровень гематокрита почти в 2 раза. ВПК плоду может проводиться неоднократно с 24-й недели до 32-34-й недели беременности. При нарастании признаков ГБП после 32-34-й недели, когда риски ВПК превышают риски постнатальных осложнений, может быть принято решение о досрочном родоразрешении.

Сроки и периодичность проведения ультразвуковых исследований (УЗИ) у беременных с резус-сенсibilизацией зависят от времени появления сонографических признаков заболевания, количества и степени выраженности этих признаков. С 18-20-й недели беременности до 32-й недели УЗИ проводят каждые 2-4 недели, затем каждые 1-2 недели. При позднем развитии тяжелой формы ГБП интервал между исследованиями составляет 1-3 дня. У каждой беременной периодичность проведения УЗИ определяется индивидуально.

Как уже отмечалось, сенсibilизация по резус-фактору — это процесс формирования иммунологической памяти иммунной системы материнского организма. Резус-конфликт — реализация специфического иммунного ответа иммунокомпетентными клетками материнского организма по отношению к эритроцитам плода. Предотвратить сенсibilизацию можно, но предотвратить развитие резус-конфликта у сенсibilизированной женщины в настоящее время невозможно. На сегодняшний день не существует способов лечения осложнений резус-конфликтной беременности. Не подтверждена клиническая эффективность применяемых ранее методов, таких как гемодиализ, барокамера, плазмаферез, пересадка кожного лоскута мужа, использование антигистаминных препаратов, сорбентов, кортикостероидов. Дискутируется вопрос о применении плазмафереза вне и во время беременности. Некоторые авторы считают, что плазмаферез позволяет достичь кратковременного эффекта снижения уровня анти-D-антител с последующим более выраженным иммунным ответом матери.

Родоразрешение беременной с Rh- типом крови при наличии изоиммунизации проводится досрочно в зависимости от уровня титра антител в крови беременной. При титре антител не более 1:8 родоразрешение рекомендуется в 37 недель беременности. Если титр повышается или нестабильный, родоразрешение проводится после 28-й недели с проводимыми одновременно подготовкой беременной к родам и профилактикой синдрома дыхательных расстройств у плода. Досрочное родоразрешение проводят при титре антител, равном или превышающим 1:64, в случае нарастания титра при повторном анализе в 4 раза; оптической плотности околоплодных вод (ОПВ) 0,35-0,7 отн. ед и выше; концентрации билирубина в амниотической жидкости 4,7-9,5 мг/л; ультразвуковых признаках ГБ у плода; наличии случаев мертворождения и рождения детей с гемолитической болезнью в акушерском анамнезе. Профилактика изосенсibilизации является одной

из важнейших задач современного акушерства. Анти-D-иммунопрофилактика проводится во время беременности и в послеродовом периоде только у несенсибилизированных женщин. В антенатальный период до 13 недель беременности доза анти-Rh0(D)-Ig составляет 75 мкг, при сроке беременности более 13 недель — 300 мкг. Согласно приказу МОЗ Украины от 31.12.2004 № 676, профилактика во время беременности при отсутствии иммунизации беременной должна быть проведена: в срок беременности 28-32 недели, а также в случае появления симптомов угрозы прерывания беременности до 28 недель; после амниоцентеза или биопсии хориона; после эвакуации пузырного заноса, эктопической беременности; при наличии детей с ГБ в анамнезе, а также после прерывания беременности (не позднее 48 ч после аборта); при медикаментозном аборте применение анти-D-профилактики зависит от срока прерванной беременности; в случаях редукции эмбриона при многоплодной беременности; после трансфузии Rh+ крови Rh- женщине; после переливания тромбоцитарной массы; отслойки плаценты или маточного кровотечения (неустановленной этиологии); при острой или тупой травме живота матери (например, в результате автомобильной катастрофы или по другой причине); при серкляже шейки матки в связи с истмико-цервикальной недостаточностью; во всех клинических случаях потенциальной ФМГ (в том числе при амниодренаже, внутриутробном шунтировании, акушерском повороте плода на головку). После установления диагноза внутриутробной гибели плода у резус-отрицательной несенсибилизированной беременной сразу вводится анти-D-иммуноглобулин независимо от времени наступления и завершения родов.

Расчет необходимых доз анти-D-Ig осуществляется следующим образом. По данным литературы известно, что из 1000 рождающих у 170 женщин будет резус-отрицательная кровь. Из них у 100 пациенток ребенок будет резус-положительным, т.е. на 1000 родов необходимо 100 доз препарата, если вводить его всем женщинам с резус-отрицательной кровью, родившим детей с резус-положительной кровью.

Данные о положительных результатах профилактического применения анти-Rh0(D)-Ig во время беременности были получены из Кокрановского обзора, включавшего 2 рандомизированных клинических исследования. Число участников этих исследований было более 4500 Rh- беременных. Большая часть участниц были беременны впервые. Сравнивались две группы Rh- беременных. В одной группе применяли профилактически анти-Rh0(D)-Ig во время беременности, во второй группе не применяли анти-Rh0(D)-Ig. В одном исследовании изучалась доза 500 ME, в другом — 250 ME на 28-й и 34-й неделе беременности. Известно было, что из 3902 беременностей более чем у половины участниц родились Rh+ дети (2297). Все женщины, родившие Rh+ детей, после родов получили стандартную профилактику анти-Rh0(D)-Ig. Первичным исходом было наличие антирезусных антител в крови женщин.

Доказательства с низким уровнем достоверности из Кокрановского обзора указывают на то, что у Rh- женщин, которые получили анти-Rh0(D)-Ig во время беременности, реже наблюдается положительная проба Клейхауэра (которая выявляет эритроциты плода в крови матери) во время беременности и на момент родов Rh+ плода.

Отсутствуют доказательства в отношении оптимальной дозы анти-Rh0(D)-Ig во время беременности. Применялись разные режимы введения. В настоящее время проводятся два исследования, упомянутые в Кокрановском обзоре, которые после завершения, возможно, помогут ответить на вопросы, касающиеся эффектов и дозирования. Принципы проведения профилактики иммунизации Rh- женщин сходны во многих странах, дозы анти-D-Ig варьируют, что отражено в последних национальных руководствах Канады, Австралии, Великобритании и США. В отношении постнатальной дозировки анти-Rh0(D)-Ig известно, что стандартная дозировка в США — 1500 ME; в Канаде — 500-600 ME; во многих европейских странах, кроме Великобритании, Ирландии и Франции, — 1000-1250 ME. Оптимальное

время для проведения постнатальной профилактики — первые 72 ч пуэрперального периода, допускается введение анти-Rh0(D)-Ig до 10 суток послеродового периода.

Для профилактики изосенсibilизации в мировой практике применяют анти-D-иммуноглобулин, выпускаемый несколькими фармкомпаниями. В Украине зарегистрированы и используются Резонатив®, производимый компанией АМАХА, и иммуноглобулин антирезус-D человека отечественного фармацевтического завода «Биофарма». Отечественный препарат изготавливается в одной дозировке — 300 мкг IgG в 1 мл, что соответствует титру антител к Rh0(D) 1:2000. Резонатив® выпускается в дозе 1 и 2 мл, что соответствует 625 ME (125 мкг) и 1250 ME (250 мкг). Препарат Резонатив®, производимый компанией АМАХА, используется более чем в 50 странах мира с 1968 г. За это время было введено более 2,3 млн доз. Эффективность и безопасность препарата Резонатив® подтверждены в крупных международных исследованиях. Инновационные технологии, внедренные в процесс инактивации вирусов, а они являются главной проблемой применения лекарственных препаратов на основе плазмы во всем мире, позволили обеспечить безопасность донорской плазмы. Что касается мер, принятых для предотвращения передачи инфекций в результате использования крови или плазмы человека, удовлетворительное сокращение количества вирусов было продемонстрировано в производственном процессе препарата Резонатив® и подтверждено результатами внешнего независимого аудита, регулярно проводимого международными организациями по контролю качества медицинских препаратов (WHO, FDA, EDQM, NIBSC). Доказано эффективное сокращение количества тестируемых вирусов, таких как ВИЧ, гепатит В и гепатит С, а также значительное снижение количества вируса гепатита А. Существует обнадеживающий клинический опыт в отношении отсутствия в препарате вируса гепатита А или парвовируса В19. Имеется информация о том, что IgG не ассоциируются с эмбрионально-фетальной токсичностью или канцерогенным потенциалом.

В Кокрановском обзоре указано, что проведение постнатальной профилактики имеет доказанную эффективность (с высоким уровнем достоверности) в отношении снижения частоты аллоиммунизации антигеном D во время последующих беременностей.

В 2017 году в рекомендациях экспертов ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности относительно антенатальной антирезусной профилактики указано следующее: «Назначение беременным на сроке 28-34 недели беременности для профилактики аллоиммунизации рекомендуется только в рамках научных исследований». Учитывая то, что ВОЗ разрабатывает рекомендации для стран с различным экономическим уровнем, то доводы в пользу применения антенатальной профилактики в основном в научных целях могут считаться убедительными. Эксперты ВОЗ объясняют свою позицию следующим образом. Во-первых, только у 60% Rh- женщин во время первой беременности будет Rh+ ребенок, следовательно, у 40% Rh- женщин во время беременности будет проведена ненужная профилактика анти-Rh0(D)-Ig. Во-вторых, одна доза анти-Rh0(D)-Ig стоит примерно от 50 (500 ME) до 87 долларов США (1500 ME) в зависимости от производителя и местных налогов. Следовательно, стоимость двух доз по 500 ME для профилактики во время беременности у одной женщины может составить 100 долларов США. Дополнительные расходы включают определение Rh-принадлежности в условиях, где это исследование в настоящее время не проводится. В-третьих, анти-Rh0(D)-Ig требует хранения в холодильнике при температуре 2-8 °C, что может быть невыполнимо в некоторых странах. Вероятно, этих рекомендаций экспертов ВОЗ следует придерживаться при определенных условиях с учетом особенностей системы здравоохранения своей страны.

На сегодняшний день приоритетом научных исследований является определение распространенности аллоиммунизации антигеном D и связанных с ней неблагоприятных материнских и перинатальных исходов, а также разработка стратегий лечения и профилактики этого состояния.



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®



-  знімає біль у молочній залозі¹
-  усуває напругу і набряк молочної залози²
-  зменшує скарги, пов'язані з ПМС³

Розкриваючи силу рослин

Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагрудання і болючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та доз.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Wuttke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitax agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The breast 1999, 8, 175-181.
2. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.
3. Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЗЖ №4, 2004.

Мастодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 26.07.13. **Виробник:** Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел...: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

А.А. Ковалев, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

Доброкачественные заболевания молочной железы с высоким риском развития инвазивного рака

Профилактика рака давно стала реальностью в странах с высоким уровнем развития здравоохранения. Доказано, что отказ от табакокурения приводит к резкому снижению заболеваемости немелкоклеточным раком легкого, вакцинация от вируса папилломы человека предупреждает развитие рака шейки матки, удаление аденоматозных полипов из толстого кишечника снижает до минимума индивидуальный риск колоректального рака, защита открытых участков тела от ультрафиолетового излучения является профилактикой меланомных и немеланомных опухолей кожи. Отсутствие ясного представления о канцерогенезе рака молочной железы (РМЖ) не позволяет создать программу целенаправленной профилактики этого заболевания. Сегодня основные усилия профилактической онкологии направлены на раннее выявление заболевания у симптомных и проведение скрининга у несимптомных пациенток группы риска.



Широкое использование ультразвукового исследования и внедрение программ маммографического скрининга позволяют выявлять не только ранние, субклинические формы инвазивной карциномы, но и диагностировать доброкачественные очаговые и диффузные заболевания молочной железы.

Учитывая, что во время реализации профилактических маммографических скрининговых программ неизбежно повысится количество пациенток с выявленной предопухолевой патологией (доброкачественные мастопатии), в учреждениях системы здравоохранения должны быть доступны методы лечения этой группы больных.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (1984), мастопатия — это большая группа фиброзно-кистозных заболеваний молочной железы, характеризующихся широким спектром пролиферативных изменений тканей с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов.

В соответствии с классификацией W. Dupont и D.L. Page (1985) выделяют следующие гистологические типы мастопатий:

- непролиферативная;
- пролиферативная без атипии (повышает риск развития РМЖ в 1,9 раза);
- атипичная гиперплазия (повышение риска развития РМЖ в 5,3 раза);
- дольковая карцинома *in situ*;
- протоковая карцинома *in situ*.

По этой классификации карцинома *in situ*, не являясь инвазивным раком, методологически относится к группе предопухолевых заболеваний.

К непролиферативным формам мастопатии причисляют простые и сложные кисты.

К пролиферативной мастопатии без атипии относятся:

- протоковая гиперплазия;
- фибroadенома;
- внутрипротоковая папиллома;
- склерозирующая аденома;
- радиальные рубцы.

Фиброзно-кистозная мастопатия наиболее распространена среди женщин в возрасте 20–50 лет. У половины из них имеются клинические симптомы. В основе патогенеза заболевания лежит дисбаланс прогестерона и эстрогена. Клинически фиброзно-кистозная мастопатия может проявляться двухсторонней циклической болью, набуханием и тяжестью в молочных железах, повышенной плотностью (комковатость/узловатость) тканей при пальпации. Визуально над участками уплотнений может определяться огрубение кожи. Иногда женщин беспокоят периодические внезапные выделения из соска. Прямой связи между сложной фиброзно-кистозной мастопатией и развитием РМЖ не обнаружено.

Кисты молочной железы представляют собой полости, заполненные жидкостью и покрытые эпителием. Образование кист происходит под влиянием гормонов яичников, чем и объясняется их внезапное появление, ускоренный рост во время менструаций и спонтанная регрессия после завершения цикла.

Эти образования чаще встречаются у женщин после 35 лет и редко появляются до 25-летнего возраста. Вероятность развития кист снижается с наступлением менопаузы. Характерный диагностический признак при маммографии — отсутствие отложения солей кальция. С целью анализа кистозных компонентов проводится пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия. В зависимости от характера полученной жидкости выделяют три варианта кист:

- простая киста (заполнена прозрачной или зеленой жидкостью);
- молочная киста (галактоцеле);
- кровяная киста (высокое подозрение на малигнизацию).

На основании результатов биопсии кист молочной железы определяется тактика лечения.

Фибroadенома — четко определяемая подвижная доброкачественная опухоль молочной железы, состоящая из стромы и эпителия. Этот тип опухоли чаще встречается у девушек до 30 лет. Для диагностики используется тонкоигольная

аспирационная пункционная биопсия или гистологическое исследование иссеченной опухоли. При размерах фибroadеномы менее 2–3 см и возрасте пациентки <35 лет можно ограничиться динамическим наблюдением.

Сложные фибroadеномы характеризуются пролиферативными изменениями, такими как склерозирующий аденоз, гиперплазия протоков и отложение солей кальция в тканях эпителия. Наличие этих опухолей ассоциируется с несколько повышенным риском развития рака.

Листовидные (филоидные) опухоли представляют собой огромные быстрорастущие фибroadеномы. В 25% случаев они злокачественны, в 10% случаев способны метастазировать. Некроз этих опухолей может вызвать изъязвление кожи. Лечение осуществляется путем широкого иссечения.

Склерозирующий аденоз возникает вследствие пролиферации ацинусов в дольках без поражения окружающей стромы, но с вовлечением протоков. Эта форма мастопатии является фактором высокого риска развития рака молочной железы.

Папиллома — доброкачественное новообразование молочной железы, формирующееся из эпителиальной ткани выводящих протоков. В большинстве случаев папиллома располагается под ареолой. Если образование находится под соском и ареоларным комплексом, оно может вызывать кровянистые выделения из соска. Лечение состоит в его полном удалении с помощью околоареоларного разреза. Перед проведением операции следует исключить инвазивную папиллярную карциному.

Эктазия молочного протока наблюдается чаще у пожилых женщин и локализуется в области субареоларных протоков. Характерными признаками заболевания являются болезненность в области молочной железы, ретроареоларное уплотнение, зуд и жжение в области сосков, выделения из соска (от белесоватых до коричневых и кровянистых). Пациенткам с эктазией протока показано хирургическое лечение.

Жировой некроз связан с травмой или облучением молочной железы. При диагностической биопсии выявляют наполненные липидами макрофаги, рубцовую ткань и клетки хронического воспаления.

К группе мастопатий относится также **гинекомастия** — патологическое увеличение грудных желез у мужчин. Такое состояние встречается у 50–70% здоровых подростков (пубертатная форма) и у 40% стареющих мужчин. Гинекомастия проявляется уплотнением и увеличением желез, чувством тяжести и болезненными ощущениями при пальпации. У мальчиков (препубертатная форма) гинекомастия может быть одним из проявлений адrenaльной карциномы или карциномы яичка. У взрослых мужчин патология может быть связана с приемом некоторых лекарственных средств (стероидов, дигиталиса, спиронолактона, антидепрессантов).

Одним из симптомов доброкачественных заболеваний молочной железы является масталгия (мастодиния). По характеру возникновения различают циклическую (возникает регулярно, связана с фазами менструального цикла) и нециклическую (развивается без определенной периодичности) мастодинию. Если боль сосредоточена в одном участке, следует исключить РМЖ.

С целью уменьшения выраженности масталгии женщинам рекомендуется:

- исключить из рациона метилксантины (кофеин) и изделия из шоколада;
- придерживаться диеты с низким содержанием жиров и высоким содержанием сложных углеводов;
- принимать витамины А и Е;
- выполнять укрепляющие физические упражнения;
- носить поддерживающий бюстгальтер.

Для купирования боли показаны нестероидные противовоспалительные средства, а также препараты, действие которых направлено на подавление выделения гипофизарных гонадотропных гормонов (даназол). Применение такой терапии сопровождается развитием выраженных побочных эффектов (увеличение массы тела, нарушение менструального цикла, акне, гирсутизм).

При лечении пациенток с мастопатией также используются селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (тамоксифен, торемифен), механизм действия которых основан на конкурентном связывании с рецепторами эстрадиола в клетках тканей молочной железы (при терапии обязателен контроль

состояния эндометрия — гиперплазия или развитие карциномы). Женщинам репродуктивного возраста при циклической масталгии во второй фазе менструального цикла показаны антагонисты пролактина (бромокриптин).

Особое значение в комплексной терапии доброкачественных заболеваний молочной железы имеют лекарственные препараты растительного происхождения. На сегодняшний день доказательная база относительно эффективности использования фитопрепаратов при мастопатии имеется лишь у препарата Мастодинон (компания «Бионорика СЕ»). Согласно результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, препарат Мастодинон, в состав которого входит экстракт *Agnus castus BNO 1095*, стандартизованный по содержанию активных веществ, имеет высокую эффективность и хороший профиль безопасности даже при длительном применении.

Мастодинон способствует снижению уровня пролактина посредством реализации дофаминэргического эффекта на лактотрофные клетки гипофиза. В результате устраняется дисбаланс между эстрогенами и прогестероном, что приводит к купированию боли и уменьшению уплотнений в молочной железе. На фоне применения мастодинона происходит уменьшение размера галактофоров на 43% и толщины паренхимы молочной железы на 26%.

При атипичной доброкачественной гиперплазии риск развития РМЖ повышен в 5,3 раза. При этих состояниях применяются хирургические методы — локальное иссечение или двусторонняя профилактическая мастэктомия. При лечении женщин с протоковой карциномой *in situ* традиционно применяют методы, аналогичные таковым при раке молочной железы.

На долю наследственных форм приходится 5–10% случаев РМЖ. До 30% этих случаев обусловлены мутациями в генах *BRCA1/2*. Распространенность мутаций *BRCA* составляет приблизительно 1 случай на 250 женщин.

В соответствии с руководствами ряда медицинских ассоциаций, определение мутаций гена *BRCA* проводится в следующих случаях:

- наличие в семье >3 случаев РМЖ или рака яичника;
- наличие в семье >1 случая РМЖ или рака яичника у женщины в возрасте до 50 лет;
- наличие РМЖ и рака яичника у одной и той же женщины;
- РМЖ в раннем возрасте;
- рак грудной железы у мужчины.

Современная панель генетических тестов включает исследование не одного мутированного гена *BRCA*, а 25 высоко- и низкопенетрантных генов для идентификации мутаций, обуславливающих развитие рака различных локализаций: рак грудной железы, яичника, эндометрия, толстой и прямой кишки, желудка, поджелудочной железы, предстательной железы, а также меланомы.

В 80-х гг. прошлого века социологи, представительницы феминистских организаций и некоторые онкологи выразили обеспокоенность по поводу быстрой коммерциализации и возможных негативных психологических последствий генетического тестирования.

Эти опасения оказались напрасными. Проведенные в дальнейшем исследования показали, что психологические последствия генетического тестирования сами по себе не приводят к увеличению беспокойства или депрессии у женщин, а профилактические мероприятия при высоком риске наследственного рака (такие как активное наблюдение, химиопрофилактика или профилактическая мастэктомия) оказались очень эффективными.

Мероприятия по снижению заболеваемости и смертности от РМЖ в Украине лежат в плоскости профилактической медицины: организация программ популяционного скрининга, медико-генетическое консультирование и генетическое тестирование при отягощенном семейном анамнезе, а также лечение предопухолевой патологии молочных желез у женщин с высоким риском развития инвазивного рака.

Литература

1. Benign breast disease: When to treat, when to reassure, when to refer. Cleveland Clinic Journal of Medicine. May 2002. 69: 424–439.
2. Page D.L., Dupont W.D., Rogers L.W., Rados M.S. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. Cancer, 1959.
3. Plu-Bureau G., Le M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15(6): 1229–1231.
4. Siu A.L. (12 January 2016). Screening for breast cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. Annals of Internal Medicine. 164: 279–96.
5. US preventive services task force (November 2009). Screening for breast cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. Annals of Internal Medicine. 151(10): 716–26, W-236.
6. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. New England Journal of Medicine, 1985.

Сучасна онкологія: спецвипуск тематичного номера
«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Медицинської газети «Здоров'я України», 2017 р.

Современная концепция ведения женщин в период перименопаузы

Однажды в жизни каждой женщины неотвратимо наступает новый этап, началом которому является период так называемого менопаузального перехода, или перименопаузы. Этот период ассоциирован с глубокими гормональными изменениями в женском организме, следствием которых закономерно становятся соответствующие изменения внешнего облика, внутреннего самоощущения и состояния здоровья. Начинаясь в перименопаузе изменения затрагивают самые разнообразные стороны бытия женщины – от качества ее повседневной жизни (ухудшение общего самочувствия, нарушения сна, депрессия, тревожность и пр.) до работоспособности, самооценки и сексуальности. Показано, что те или иные клинические симптомы перименопаузы испытывают около 90% женщин. К числу классических перименопаузальных симптомов, беспокоящих большинство женщин и побуждающих их обращаться к гинекологам за медицинской помощью, относятся приливы. При этом примерно для 1/3 женщин в силу своей выраженности и высокой частоты возникновения они представляют очень серьезную проблему (N. Santoro, 2016). Сказывается наступление перименопаузы и на социальной активности: в исследованиях установлено, что примерно половина женщин, вступающих в период перименопаузы, начинают испытывать трудности в выполнении своих обычных рабочих задач (T. Kornehager, F. Guidozzi, 2015), а также отмечают ухудшение концентрации внимания, утомляемость, снижение памяти, депрессию и снижение уверенности в себе. С точки зрения медицинских последствий перименопаузы и менопауза характеризуются значительным повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопении и остеопороза, различных метаболических нарушений и сахарного диабета 2 типа. Современные клинические подходы к решению связанных с перименопаузой проблем включают гормональную терапию, а также стратегии негормонального лечения и поведенческой психотерапии. При этом подход к ведению каждой пациентки, вступающей в период перименопаузы, должен быть максимально индивидуализированным, учитывать все особенности ее организма и жизненные обстоятельства. Именно в этой клинической ситуации каждый гинеколог получает возможность в полной мере проявить свой профессионализм и раскрыть все грани искусства врачевания, оказав женщине эффективную медицинскую помощь и необходимую психологическую поддержку.

О том, как учесть все ключевые нюансы выбора стратегии ведения женщин в период перименопаузы и помочь им на долгие годы сохранить здоровье и красоту, в рамках своего выступления во время Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины и научно-практической конференции с международным участием «Акушерство, гинекология и репродуктология: образование, клиника, наука» (21-22 сентября 2017 г., г. Одесса) рассказала авторитетный отечественный ученый, заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор кафедры гинекологии, акушерства и перинатологии факультета последиplomного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» Зинаида Михайловна Дубоссарская. Предлагаем вниманию читателей обзор этого интересного и, безусловно, очень информативного с практической точки зрения доклада.

— Если рассмотреть жизнь женщины в историческом контексте, то становятся очевидными разительные отличия в реализации репродуктивного потенциала и социальной активности современной женщины в сравнении с жизнью женщины в прошлые века. «Вчера» у среднестатистической женщины происходило лишь около 160 овуляций в течение жизни, она рано вступала в брак, количество беременностей и родов было большим, а количество аборт — минимальным. Кроме того, в традиционной роли хранительницы домашнего очага женский организм функционировал в условиях относительного отсутствия стрессов и, как правило, нескольких длительных (до 3 лет) периодов лактационной аменореи. Сегодня же работающая женщина, напротив, живет в условиях хронического стресса, часто страдает синдромом хронической усталости и переносит около 450 (!) овуляций в течение жизни (так называемая хроническая овуляция). В репродуктивном анамнезе очень многих современных женщин врачи-гинекологи констатируют неоднократное искусственное прерывание беременности, а поздние роды стали отчетливой тенденцией нашего времени во всех развитых странах мира. Поэтому сохранение здоровья женщин сегодня должно быть приоритетной задачей здравоохранения и находиться в центре внимания врачей всех специальностей, но в первую очередь — акушеров-гинекологов.

Население планеты стареет, и количество женщин, вступающих в период менопаузы, с каждым годом увеличивается. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году в мире в периоде менопаузы будут находиться 1,2 млрд женщин. Сегодня уже 90% женщин в мире доживают до возраста наступления менопаузы, а 55% — достигают возраста 75 лет. В настоящее время в развитых странах мира женщины в период постменопаузы и менопаузы составляют значительную часть работающих лиц, и это значит, что от состояния их здоровья во многом зависит реализация трудового и экономического потенциала каждой страны.

Весьма точным предиктором возраста наступления менопаузы у конкретной женщины является уровень антимюллерова гормона (АМГ). Авторы многоцентрового клинического исследования (F.R. Tehrani, 2010) разработали статистическую модель, с помощью которой в зависимости от уровня АМГ можно предположить возраст наступления менопаузы у женщин начиная с 20 лет. В большинстве случаев с помощью этой модели, основанной на анализе уровня АМГ, возраст менопаузы был спрогнозирован с точностью в пределах $\pm 3-4$ мес. Данная модель позволяет гинекологам и репродуктологам правильно сориентировать своих пациенток в отношении сроков возможной реализации их репродуктивных планов.

К сожалению, менопаузальный период без негативных последствий и осложнений переживают всего 10% женщин. Кроме того, актуальной проблемой современной гинекологии остается ранняя и преждевременная менопауза. Если в Европе

средний возраст наступления менопаузы составляет 52 года, то в Украине — 48 лет. При этом примерно у 20% женщин менопауза наступает в возрасте до 45 лет, а у 8% — до 40 лет. Установлено, что у молодых женщин после овариоэктомии и с преждевременной менопаузой в 5 раз возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний, которые, как известно, занимают первое место в структуре общей смертности населения развитых стран. Поэтому сегодня как никогда важна роль врачей-гинекологов в профилактике осложнений, связанных с наступлением менопаузального периода, и адекватной терапевтической коррекции его клинических проявлений.

В период климактерия у женщин отмечаются определенные изменения личности, такие как раздражительность, плаксивость, неустойчивость настроения, быстрая утомляемость, снижение работоспособности и ощущение внутреннего напряжения. Эти проявления доставляют женщинам значительный психологический дискомфорт, и поэтому в идеале ведение таких пациенток должно осуществляться междисциплинарной командой с участием гинеколога, невропатолога и психотерапевта. Это подразумевает как медикаментозную, так и немедикаментозную терапию. Комплексное лечение и психологическая коррекция позволяют уменьшить выраженность указанной симптоматики и значительно улучшить качество жизни женщины и ее социальную деятельность. Следует отметить, что важная роль в коррекции нежелательных симптомов со стороны центральной нервной системы (в том числе — когнитивных нарушений) принадлежит восполнению дефицита эстрогенов. Известно, что эстрогены обладают нейропротективным действием, которое они оказывают за счет геномного, так и негеномного эффекта. Геномный эффект эстрогенов реализуется через эстрогенные рецепторы нейронов и глиальных клеток, а также модуляцию активности холинергических нейронов гиппокампа. Негеномный, «быстрый» эффект эстрогенов опосредован активацией митоген-активированных протеинкиназ. Зная о тесной взаимосвязи между уровнем эстрогенов и состоянием когнитивных функций, врачи сегодня могут не только эффективно корректировать негативные проявления менопаузы, но и способствовать поддержанию интеллектуальных возможностей женщины.

Ведение пациенток в период менопаузы подразумевает целый комплекс различных мероприятий. В первую очередь, это поддержание достаточной физической активности, сбалансированное питание и регулярное врачебное наблюдение, а также терапия основного заболевания. Лечебная тактика также включает решение вопроса о назначении гормональной либо альтернативной терапии с индивидуальным выбором ее режима, длительности и объема. Необходимо четко понимать, что заместительная гормональная терапия назначается женщинам с хирургической менопаузой, а у женщин с интактными яичниками и маткой проводится так называемая менопаузальная гормональная терапия (МГТ). При принятии решения о начале МГТ необходимо соблюдать терапевтическое окно (48-49 лет) и помнить о том, что ее максимальная продолжительность не должна превышать 10 лет.

Конкретные алгоритмы для врачей-гинекологов содержатся в действующем Национальном консенсусе по ведению пациенток в климактерии (2016), разработанном коллективом авторов под руководством члена-корреспондента НАМН Украины, профессора Татьяны Феофановны Татарчук. В этом документе подчеркивается, что на фоне возрастных изменений организма женщины происходят инволютивные процессы в репродуктивной системе, которые проявляются постепенным снижением и «выключением» функции яичников, прекращением репродуктивной и менструальной функции и сексуальной дисфункцией.



З.М. Дубоссарская

! Согласно консенсусу, диагностика перименопаузы и менопаузы не требует проведения дополнительных лабораторных гормональных исследований у большинства здоровых женщин старше 45 лет при наличии следующих признаков:

- в перименопаузе — вазомоторные симптомы на фоне нерегулярных менструаций;
- в постменопаузе — отсутствие менструации на протяжении последних 12 мес (без использования гормональной контрацепции) или появление климактерических симптомов после гистерэктомии.

Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови определяется для диагностики менопаузы у женщин в возрасте от 40 до 45 лет с наличием соответствующих симптомов (в том числе — нерегулярных менструаций), а также у женщин в возрасте до 40 лет с подозрением на преждевременную недостаточность яичника (ПНЯ). Следует уточнить, что нормальный уровень ФСГ и эстрадиола при однократном определении не исключает наступление перименопаузы, поскольку уровень гормонов в этот период очень вариабельный. Диагноз ПНЯ подтверждается при повышенном уровне ФСГ и низком уровне эстрадиола по меньшей мере в 2 исследованиях с интервалом 4-6 недель.

Для диагностики менопаузы у женщин, которые используют комбинированные оральные контрацептивы или прогестагены в высоких дозах с лечебной целью, определение уровня ФСГ в сыворотке крови не целесообразно. Единственный способ определить период климактерия у женщин, которые применяют комбинированные оральные контрацептивы — прекратить прием препарата. Для диагностики перименопаузы или менопаузы у женщин старше 45 лет также нет необходимости в проведении таких лабораторных исследований, как определение уровня АМГ, ингибинов А и В, эстрадиола и ультразвуковых маркеров (количество антральных фолликулов, объем яичника).

Цель МГТ заключается в том, чтобы частично компенсировать сниженную функцию яичников при дефиците половых гормонов, используя оптимальные минимальные дозы гормональных препаратов, которые улучшают общее состояние женщины, обеспечивают профилактику поздних обменных нарушений, остеопении и остеопороза и не вызывают значимых побочных реакций. Индивидуализация МГТ подразумевает дифференцированный подбор гормональных препаратов с учетом состояния здоровья женщины и имеющихся у нее сопутствующих заболеваний, а также режима их приема (типа, дозы, пути введения). Каждый препарат для МГТ имеет свою терапевтическую нишу и свой профиль безопасности, и максимальная индивидуализация подхода к их назначению должна стать профессиональным кредо гинекологов при лечении этого контингента женщин.

Рассмотрим основные режимы МГТ и те клинические ситуации, в которых целесообразно их назначение.

Режим МГТ-1. Монотерапия эстрогенами или прогестагенами

- Монотерапия эстрогенами трансдермально или перорально назначается женщинам после тотальной гистерэктомии.
- Монотерапия прогестагенами назначается в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции менструального цикла и лечения гиперплазии эндометрия (используется внутриматочная система с левоноргестерелом).

Режим МГТ-2. Комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме

При интактной матке в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе назначаются:

- двухфазные пероральные препараты в непрерывном или циклическом режиме;
- трансдермальный гель с эстрогенами на протяжении 4 недель с обязательным назначением прогестагенов в течение последних 12-14 дней в циклическом режиме.

NB! Необходимо информировать женщину о том, что препараты для МГТ не обладают контрацептивным эффектом — это важно для предупреждения наступления нежелательной беременности в позднем репродуктивном возрасте.

Режим МГТ-3. Монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в непрерывном режиме

- Женщинам с интактной маткой в постменопаузе или после субтотальной гистерэктомии и при гистерэктомии по причине эндометриоза назначают только монофазные комбинированные низкодозированные и пероральные препараты в непрерывном режиме.
- При использовании эстрогенов трансдермально (гель) дополнительно назначают прогестагены в непрерывном режиме в сниженной дозе — для того, чтобы не оказывать нежелательного воздействия на органы-мишени.

Конечно же, врачу всегда необходимо помнить о наличии четких противопоказаний к назначению МГТ. Абсолютными противопоказаниями к МГТ являются:

- кровотечения из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы и рак эндометрия;
- острый гепатит;
- острый тромбоз глубоких вен;
- нелеченные опухоли половых органов и молочных желез;
- непереносимость компонентов препарата;
- кожная порфирия.

К относительным противопоказаниям к проведению МГТ относятся лейомиома матки, эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз или тромбоэмболия в анамнезе, семейная гипертриглицеридемия, желчнокаменная болезнь, эпилепсия, рак яичника в анамнезе. Кроме того, гинекологам необходимо помнить о возможном наличии у пациентки таких клинических проблем, как наследственная тромбофилия и приобретенный антифосфолипидный синдром, при которых гормональная терапия также категорически противопоказана ввиду высокого риска тромботических осложнений.

Альтернативным для женщин, которым противопоказана МГТ, может стать назначение средств, содержащих фитоэстрогены и вещества, способствующие поддержанию синтеза собственных эстрогенов.

В этом контексте особого внимания, безусловно, заслуживает сбалансированный комплекс витаминов, минералов и флавоноидов Менопейс Ориджинал, который может использоваться с целью негормональной коррекции происходящих в климактерии изменений гормонального баланса и их клинических проявлений, особенно беспокоящих женщин. К ним прежде всего относятся приливы, нарушения сна, повышенное потоотделение, сердцебиение, эмоциональная лабильность, тревожность и пр. Кроме того, для большинства женщин ухудшение состояния кожи и появление глубоких морщин субъективно являются более тревожным признаком климактерии, чем нарушения менструального цикла. Обеспечивая организм необходимыми витаминами, минералами и фитоэстрогенами (соевые изофлавоны), Менопейс Ориджинал способствует поддержанию гормонального и сексуального здоровья, красоты кожи и физической активности женщин, вступающих в период менопаузы.

Менопейс Ориджинал содержит 12 витаминов и 9 минералов, а также фитоэстрогены — соевые изофлавоны (таблица).

Таблица. Состав комбинированного комплекса Менопейс Ориджинал	
Активный ингредиент	Содержание в одной таблетке
Витамин А	750 мкг
Витамин D ₃	5 мкг
Витамин Е	10 мг
Витамин В ₁	1,4 мг
Витамин В ₂	1,6 мг
Витамин В ₆	2 мг
Витамин В ₁₂	2 мкг
Фолатин (фолиевая кислота)	200 мкг
Биотин	30 мкг
Ниацин (витамин В ₃)	18 мг
Витамин С	45 мг
Пантотеновая кислота	6 мг
Железо	9 мг
Цинк	15 мг
Магний	100 мг
Марганец	2 мг
Йод	150 мкг
Медь	1 мг
Хром	25 мкг
Селен	50 мкг
Бор	1 мг
Экстракт соевых изофлавонов	50 мг

В той ситуации, когда дефицит эстрогенов нельзя компенсировать путем назначения МГТ, прием такой комбинации фитоэстрогенов с витаминами и минералами, способствующей синтезу собственных эстрогенов, представляется оптимальным выбором.

Согласно современным представлениям, применение только фитоэстрогенов не позволяет решить проблемы, связанные с симптоматикой менопаузы. Это связано с тем, что фитоэстрогены не являются полностью конгруэнтными к рецепторам эстрогенов. Вследствие этого им лишь иногда удается сыграть роль эстрогенов, и они проявляют в несколько сотен раз меньшую активность, чем собственные, эндогенные эстрогены. Поэтому необходимо своевременно принимать профилактические меры, направленные на сохранение синтеза собственных эстрогенов (здоровый образ жизни, профилактика аборт, рациональное применение гормональных препаратов при различных нарушениях менструального цикла и пр.), а назначая фитоэстрогены, комбинировать их с веществами, способствующими стимуляции эндогенного синтеза этих гормонов. В частности, в составе комплекса Менопейс Ориджинал таким уникальным компонентом является бор (1 мг), который регулирует метаболизм эстрогенов и поддерживает положительный кальциевый баланс. Сочетание в составе

комплекса Менопейс Ориджинал весьма целесообразной с точки зрения фармакологии комбинации магния и витамина В₆ способствует поддержанию нормального функционирования нервной и сердечно-сосудистой систем. Прием комплекса Менопейс Ориджинал способствует и улучшению состояния кожи, волос и ногтей, поскольку в его состав входит биотин и витамин С.

«Женщина молода до тех пор, пока ее любят». Этой прекрасной цитатой Юстава Флора Зинаида Михайловна Дубоссарская завершила свое выступление. Со словами классика французской литературы сложно не согласиться, как, впрочем, и с тем, что сегодня в арсенале врачей-гинекологов есть достаточное количество эффективных медикаментозных и немедикаментозных средств для того, чтобы прекрасное время любви и красоты в жизни каждой женщины длилось как можно дольше. Давайте же попробуем подарить всем женщинам, вступающим в период перименопаузы, здоровье, хорошее настроение и уверенность в своей привлекательности! Ведь когда у женщины все это есть — ее невозможно не любить...

Подготовила Елена Терещенко



Менопейс
ОРИДЖИНАЛ

ПОТРІЙНА ФОРМУЛА

з фітоестрогенами, бором, вітамінами та мінералами

- при припливах
- при бурі емоцій
- при перепадах тиску
- при поганому сні

30 таблеток Vitabiotics
Menopace original
Менопейс ОРИДЖИНАЛ

Спеціально створена для природного підтримки та балансу гормональної активності

Збалансована формула з 22 активними компонентами

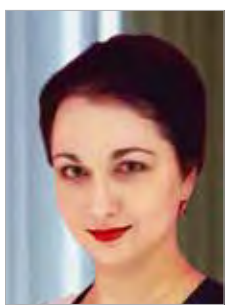
по 1 таб./добу

ВІТАБІОТИКС LONDON, ENGLAND

Реальная клиническая практика глазами акушеров-гинекологов

История корпорации «Юрия-Фарм» началась в 90-е годы XX века, когда было создано открытое акционерное общество с одноименным названием и начата системная работа по модернизации производства, расширению портфеля препаратов и выведению на качественно новый уровень модели управления предприятием. Уже очень скоро визитной карточкой компании стал выпуск высококачественных инфузионных растворов, в частности известного, пожалуй, каждому практикующему врачу инновационного раствора Реосорбилакт. Сегодня корпорация «Юрия-Фарм» ежедневно отправляет потребителям в Украине и за рубежом тысячи тонн жизненно необходимой продукции. Так, в настоящее время компания покрывает 60% потребностей лечебно-профилактических учреждений нашей страны в госпитальных растворах. Эта цифра говорит сама за себя.

Сегодня портфель продукции «Юрия-Фарм» включает широкий спектр препаратов в различных лекарственных формах, при этом очень многие из них (в частности, антибактериальные, антипротозойные, противогрибковые средства, антисептики и др.) оказались востребованными в акушерско-гинекологической практике. Так, уже длительное время надежным инструментом в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза является комбинированный противомикробный препарат Грандазол®, представляющий собой комбинацию левофлоксацина и орнидазола. Насколько эффективен данный препарат и каковы основные преимущества его использования в клинической практике? Эти вопросы мы решили адресовать практикующим акушерам-гинекологам, поскольку главным критерием истины, как известно, является практика. Опытные специалисты согласились поделиться с коллегами собственным клиническим опытом.



Елена Юрьевна Гурженко, кандидат медицинских наук, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, акушер-гинеколог Киевского городского родильного дома № 1.

— Место моей работы — кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, основной базой которой является родильный дом

№ 1 г. Киева. В его структуру входит как акушерский, так и гинекологический стационар. Поэтому значительное количество моих пациенток составляют женщины с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза, такими как пиосальпинкс, гидросальпинкс, tuboовариальный абсцесс и аднексит, а также женщины с различными послеродовыми осложнениями. О существовании препарата Грандазол® я узнала около 3 лет назад и практически сразу же начала его назначать. Главными аргументами в пользу применения именно этого препарата для меня стали широкий спектр его противомикробного и антипротозойного действия и хорошая переносимость. Как показывают данные клинических исследований отечественных ученых и мой собственный опыт, Грандазол® смело можно назначать эмпирически уже в первые сутки госпитализации, не дожидаясь результатов бактериологического посева. За все время использования препарата Грандазол® в моей практике еще не было ни одного случая его отмены из-за побочных реакций. Важным фактором, определяющим все более широкое применение этого препарата в современной акушерско-гинекологической практике, на мой взгляд, является кратность его введения: Грандазол® вводится 1 или 2 раза в сутки путем внутривенной инфузии. В случае тяжелых инфекционно-воспалительных процессов введение препарата в максимальной суточной дозе (200 мл, что соответствует 1000 мг орнидазола и 500 мг левофлоксацина) сразу же после проведения дезинтоксикационных мероприятий позволяет сделать лечение эффективным и в то же время — максимально удобным для пациенток, поскольку в таком случае сокращаются частота и длительность инфузий. Такая тактика позволяет достичь высокого комплайенса и обеспечить значимое повышение комфортности пребывания пациентки в стационаре. В зависимости от степени тяжести инфекционного процесса длительность применения препарата Грандазол® составляет от 3 до 7-10 суток. Благодаря быстрому наступлению клинического эффекта и улучшения состояния пациенток Грандазол® зарекомендовал себя как высокоэффективное средство этиотропной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов

малого таза. Немаловажно, что с медицинскими представителями компании «Юрия-Фарм», которая производит препарат Грандазол®, мы тесно сотрудничаем, и они регулярно снабжают нас всей информацией, касающейся особенностей его клинического применения: о новых исследованиях, научных статьях и разработках по актуальной акушерско-гинекологической проблематике. Поскольку одной из ключевых нерешенных проблем остается растущая распространенность антибиотикорезистентности основных патогенов, по моему мнению, ученым-экспертам и авторитетным клиницистам целесообразно обсудить и внедрить в практику принципы надлежащей организации антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики на всех уровнях оказания медицинской помощи. Необходимо исключить бесконтрольное назначение и потребление антибиотиков в нашей стране и тем самым замедлить темпы роста антибиотикорезистентности. Хочу пожелать украинским женщинам крепкого здоровья.



Ирина Николаевна Никитина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института Сумского государственного университета.

— Моя практика во многом сосредоточена на ведении пациенток после различных гинекологических операций (например, экстирпации матки, вмешательства по поводу пиосальпинкса и т.п.), а также пациенток с послеродовыми осложнениями. Зачастую эти пациентки поступают в стационар в тяжелом состоянии, с ярко выраженными клиническими проявлениями инфекционно-воспалительного процесса. В этих случаях именно препарат Грандазол® производства компании «Юрия-Фарм» является для меня препаратом выбора. О самом препарате я узнала практически сразу после его выведения на фармацевтический рынок Украины благодаря хорошо налаженному сотрудничеству с медицинскими представителями компании «Юрия-Фарм». Сотрудники нашей кафедры регулярно получают самую свежую и актуальную информацию по новым лекарственным средствам, выпускаемым этой компанией. Фторхинолоны в лечении пациенток гинекологического профиля с септическими осложнениями я применяю уже в течение многих лет. Грандазол® заинтересовал меня в первую очередь благодаря включению в его состав орнидазола — современного антибактериального и антипротозойного препарата из группы нитроимидазолов. Учитывая весомую роль смешанной инфекции в этиологии септических осложнений в гинекологической практике,

сочетание левофлоксацина и орнидазола в форме раствора для инфузий не могло не привлечь внимания специалистов, которые занимаются лечением пациенток с такой патологией. В клинической практике Грандазол® всецело оправдал наше доверие. Сегодня в сложных клинических ситуациях, когда необходимы высокая антибактериальная эффективность, быстрое наступление клинического эффекта и возможность инфузионного введения препарата, мы считаем его назначение полностью обоснованным. Длительность инфузионной терапии препаратом Грандазол® в моей практике редко превышает 3-5 суток, а неоспоримым преимуществом является удобство его применения, поскольку его вводят всего 1 раз в сутки. Весомыми аргументами в пользу применения препарата Грандазол® выступают его приемлемый профиль безопасности и хорошая переносимость. По моему клиническому опыту, в процессе лечения у пациенток могут развиваться незначительные проявления дисбиоза, однако они никак не сказываются на их общем состоянии, а высокая эффективность препарата Грандазол® в терапии септических осложнений, безусловно, перевешивает возможные риски. Это не только мое мнение, но и мнение моих многочисленных коллег. У пациенток, получавших лечение препаратом Грандазол®, не возникало каких-либо жалоб, и мы получали лишь положительные отзывы об эффективности проведенной терапии.



Наталья Владимировна Новик, акушер-гинеколог женской консультации № 1, г. Чернигов.

— Я работаю в амбулаторных условиях, в женской консультации. Поэтому на прием приходят и беременные, и пациентки с различной гинекологической патологией. О препарате Грандазол® я узнала около 2 лет назад и уже неоднократно назначала его своим пациенткам. Могу сказать, что Грандазол® заслужил наше доверие, и теперь именно он является препаратом выбора во многих случаях лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза смешанной этиологии. Это обусловлено удачной комбинацией в составе препарата орнидазола и левофлоксацина и соответственно — широким спектром его антибактериального и противопротозойного действия. Продолжительность лечения препаратом Грандазол®, безусловно, зависит от показаний к его назначению. Так, этиотропная терапия при аднексите продолжается порядка 5 суток, при более тяжелых урогенитальных инфекциях органов малого таза — до 10 суток. При этом в сутки вводится всего 1 флакон препарата, что очень удобно в случае лечения пациенток в условиях дневного стационара. Исходя из своего клинического опыта, могу сказать, что этот препарат был эффективен в 100% случаев его назначения, а единственной побочной реакцией, с которой сталкивались мои пациентки, были незначительные проявления дисбиоза. Примечательно, что на фоне лечения препаратом Грандазол® они были выражены намного слабее, чем при применении ряда других антибиотиков в таблетированных формах. Мои коллеги также активно применяют Грандазол® в своей практике, и от них я слышу исключительно положительные отзывы об этом лекарственном средстве. Что же касается самих пациенток, то они очень довольны высокой эффективностью и удобством режима введения препарата, а также его доступной стоимостью.

Особо отмечу профессиональную работу представителей компании «Юрия-Фарм», которые регулярно делятся с нами актуальной информацией об этом препарате и очень компетентно отвечают на все интересующие вопросы. Хотелось бы и в дальнейшем получать оперативную информацию о новых сферах терапевтического применения и схемах назначения этого уже хорошо известного нам препарата.



Татьяна Тихоновна Ошовская, заслуженный врач Украины, акушер-гинеколог высшей категории.

— В настоящее время я консультирую пациентов в Центре планирования семьи Винницкой областной больницы им. Н.И. Пирогова. В практической работе сотрудники центра постоянно сотрудничают с женскими консультациями и стационарными отделениями районных больниц области. Главное направление работы центра — улучшение показателей репродуктивного здоровья как мужского, так и женского населения области, решение проблем бесплодия, невынашивания, воспалительных заболеваний органов малого таза. Особое внимание уделяем пренатальной подготовке супружеских пар из группы риска развития перинатальных проблем.

Определенное место в повседневной работе занимает ведение пациенток после прерывания беременности (по разным показаниям, в разные сроки, с различным прогнозом для будущего семьи). Обследование и лечение в вышеперечисленных ситуациях мы проводим согласно общепринятым клиническим протоколам и индивидуальным особенностям пациентов.

Поскольку в половине случаев этиологическим фактором патологических процессов является инфекция, в том числе и микст-инфекция, приходится назначать пациентам антибактериальные препараты широкого спектра действия.

Достаточно часто в своей клинической практике рекомендую препарат Грандазол®, который был выведен на наш фармацевтический рынок около 2 лет назад. Основной мотивацией к применению препарата стал его широкий спектр действия — преимущество, крайне востребованное как при острых, так и при хронических инфекционно-воспалительных процессах смешанной этиологии. Достаточно сложное влияние препарата Грандазол® на комплекс ДНК-ДНК-гиразы и топоизомеразы обеспечивают необходимый клинический эффект.

При острых инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза я, как правило, назначаю Грандазол® в стандартной дозе 250 мг дважды в день (после еды, запивая жидкостью) в течение 48-72 ч. При хроническом и вялотекущем процессе курс лечения в таком же режиме можно продлить до 5 суток, однако в таких случаях более оптимальным является лечение в стационарных условиях с использованием внутривенного капельного введения препарата.

Оценивая результаты лечения, и я, и мои коллеги отмечаем высокую клиническую эффективность препарата, особенно в амбулаторных условиях (короткий период лечения, высокая антибактериальная активность, незначительное количество осложнений).

Сотрудники «Юрия-Фарм» выполняют свою работу на высоком уровне, постоянно информируя меня и моих коллег обо всех новостях, касающихся не только препарата Грандазол®, но и других антибактериальных, фунгицидных, противовирусных средств, а также изделий медицинского назначения, выпускаемых компанией, которые используются в акушерско-гинекологической практике.



Людмила Леонидовна Бабенко, врач-гинеколог Городской клинической больницы № 9, г. Каменское.

— Поскольку я работаю в гинекологическом отделении стационара, моя клиническая практика включает выполнение как плановых акушерских и гинекологических оперативных вмешательств, так и urgentных операций. Необходимость их проведения вызвана в большинстве случаев гнойно-воспалительными осложнениями и кровотечениями. И конечно же, моя работа не обходится без применения современных и высокоэффективных антибактериальных препаратов широкого спектра действия. О препарате Грандазол® я знаю уже достаточно давно — с момента его выведения на фармацевтический рынок Украины. Среди ключевых аргументов в пользу его назначения могу назвать комбинированный состав и удобство применения в условиях стационара. Благодаря включению в состав препарата Грандазол® орнидазола и левофлоксацина спектр его действия охватывает очень большое количество патогенных микроорганизмов, в число которых входит большинство известных представителей

грамположительной, грамотрицательной, анаэробной, атипичной патогенной флоры, а также простейшие. С учетом преобладающей смешанной этиологии инфекционно-воспалительных процессов у женщин (как правило, они вызваны не одним возбудителем, а микробными ассоциациями) именно широкий спектр антибактериального и противопаразитарного действия этого препарата представляется его главным и неоспоримым преимуществом. Комбинированный состав, а также эффективное дозирование и введение 1 раз сутки дают возможность получить ожидаемый клинический эффект при гнойно-септических и воспалительных процессах в минимальные сроки и с минимальными затратами — как финансов, так и усилий медицинского персонала. Однократное введение препарата Грандазол® путем внутривенной инфузии уменьшает нагрузку на средний медицинский персонал отделения, а также обеспечивает больший комфорт пребывания в нем для самих пациенток, которые не остаются «подключенными к капельницам» на протяжении нескольких часов. Отмечу, что я и мои коллеги часто наблюдаем очень быстрое наступление эффекта после применения препарата Грандазол®, когда клиническое состояние пациентки значительно улучшается уже после первого его введения. Помимо лечения гнойно-септических заболеваний органов малого таза, мы также однократно вводим Грандазол® в качестве средства антибиотикопрофилактики перед выполнением

оперативного вмешательства или непосредственно во время него.

Важными преимуществами данного препарата являются его безопасность и хорошая переносимость: в своей практике я пока ни разу не сталкивалась с какими-либо аллергическими реакциями на его введение и не отмечала ухудшения функции почек и печени на фоне его применения. Пациентки в целом также высоко оценивают эффективность лечения препаратом Грандазол®. Конечно же, немаловажным преимуществом этого препарата является доступная стоимость по сравнению с другими антибиотиками, предназначенными для инфузионного введения.

От представителей компании «Юрия-Фарм» мы оперативно узнаем о данных клинических исследований по изучению выпускаемых ими препаратов, а также получаем актуальные научные публикации, что позволяет нам всегда быть в курсе новинок и современных схем лечения. Лично у меня особый интерес сегодня вызывают вопросы, связанные с ролью хламидий в развитии гнойно-септических осложнений, по поводу которых нам приходится оперировать пациенток. Хотелось бы побольше узнать о том, как наши эксперты в области гинекологии видят комплексное лечение таких больных уже после выписки из стационара.

Подготовила **Марина Титомир**



Мистецтво ефективних антибіотиків

Левофлоксацин — 500 мг
Орнидазол — 1000 мг

- Найширший спектр дії
- 1 введення на добу
- Універсальний для лікування і профілактики
- Ефективний при микст-інфекції в якості монотерапії
- Вирішує «проблему вибору» при емпіричному призначенні АБ терапії

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013

Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука»

21-22 вересня 2017 року в м. Одесі за підтримки Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Національної академії медичних наук (НАМН) України, Асоціації акушерів-гінекологів України, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та Українського державного інституту репродуктології відбулися Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука». Цей захід рік у рік дедалі більше вражає масштабністю. Науковий симпозиум відвідали провідні вітчизняні та зарубіжні вчені, які у своїх доповідях висвітлили сучасні світові тенденції та розглянули актуальні питання акушерства та гінекології. Учасники конференції мали унікальну можливість почути вкрай важливу інформацію з перших вуст, ознайомитись з інноваційними технологіями, які застосовуються у найкращих клініках Європи та США, та взяти участь у наукових дискусіях із провідними фахівцями України та світу. У рамках Пленуму одночасно працювали кілька секційних засідань, на яких розглянуто найбільш актуальні питання акушерства та гінекології в Україні. Великої ваги надано обговоренню тенденції до зростання рівня материнської смертності в нашій державі та шляхів її подолання. Доповіді спікерів було присвячено сучасним методам забезпечення здоров'я жінки та реалізації її репродуктивного потенціалу, новим підходам у корекції невідкладних станів в акушерсько-гінекологічній практиці, перинатальній медицині та інноваційним аспектам репродуктології. Впровадження міждисциплінарного підходу дозволило розкрити нові аспекти проблеми екстрагенітальної патології, онкогінекології, інтенсивної терапії та анестезіології в акушерстві та гінекології. Незважаючи на інтенсивний режим роботи секційних засідань, атмосфера конференції вирізнялася неповторним одеським колоритом та чудовим настроєм її учасників.



Президіум конференції



Урочисте відкриття заходу відбулося у затишному концерт-холі готельного комплексу «Одеса». Із вітальним словом виступив Президент ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», академік НАМН України, ректор Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Валерій Миколайович Запорожан.

— Щороку до участі у всеукраїнських науково-практичних конференціях, організованих Асоціацією акушерів-гінекологів України, долучається дедалі більше іноземних представників, що свідчить про високий рівень організації заходу. Активна співпраця із зарубіжними учасниками додає нам насаги для подальшого розвитку, а також дозволяє усвідомити нашу належність до європейської наукової спільноти. Завдяки цьому ми маємо можливість постійно обмінюватись актуальною інформацією про сучасні світові тенденції та досягнення в сфері акушерства та гінекології в режимі он-лайн, обговорювати чинні протоколи, проблемні питання, плани та шляхи вдосконалення медичного обслуговування жіночого населення держави.

Модернізація системи охорони здоров'я України та акушерсько-гінекологічної сфери зокрема у сучасних, вкрай складних, соціально-економічних умовах потребує особливої уваги та виваженого підходу. Ми не можемо вплинути на всі ланки реформування медицини в нашій країні, проте ми робимо все можливе для того, щоб досягти європейського рівня медичного обслуговування. Одним із таких кроків є активна участь вітчизняних фахівців у міжнародних пленумах і конференціях, під час яких обговорюють прогресивні напрями акушерсько-гінекологічної сфери. У процесі адаптації європейських рекомендацій та протоколів до системи охорони здоров'я України виникають деякі труднощі, пов'язані з активною реорганізацією медицини в нашій державі. Проте, у тому числі завдяки активній позиції Асоціації акушерів-гінекологів України, поступово вдається реалізовувати сучасні світові тенденції.

Стрімкий науково-технічний прогрес потребує швидкого реагування лікарів та вчених. Проведення щорічних пленумів

акушерів-гінекологів не завжди дозволяє охопити всі нововведення та відкриття, здійснені за цей значний проміжок часу. З метою підвищення ефективності нашої роботи планується обговорення актуальних питань у режимі он-лайн на сайті Асоціації акушерів-гінекологів України, під час якого кожен учасник зможе внести свої пропозиції та зауваження щодо поліпшення медичного обслуговування. Зміцнення комунікативних зв'язків між лікарями-практиками та науковцями, а також зацікавленість кожного члена Асоціації в розвитку акушерсько-гінекологічної сфери в Україні створюють необхідні передумови для забезпечення міцного здоров'я наших громадян.



Учасників Пленуму також привітав академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу репродукції та адаптації ДУ «Інститут ендокринології і обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Олександр Григорович Резніков.

— Незважаючи на те що нам доводиться працювати в такі скрутні для України часи, ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» не збавляє обертів та демонструє високу ефективність на шляху реорганізації акушерства та гінекології в нашій державі. Наука та клінічна практика — дві невід'ємні складові медичної сфери, які потребують одночасного реформування. Кожний лікар у своїй діяльності повинен використовувати науково обґрунтовані рекомендації та схеми, адже сучасні світові тенденції регламентують нові стандарти надання медичної допомоги населенню.

Співпраця лікарів-практиків та науковців, активна позиція членів Асоціації акушерів-гінекологів України — рушійна сила розвитку акушерсько-гінекологічної галузі зокрема та вітчизняної медицини загалом.



Зі словами привітання звернулася до присутніх член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, гінекології та акушерства НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук.

— ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» протягом багатьох років створює передумови для забезпечення здоров'я матері та дитини та впроваджує нові підходи надання медичної допомоги відповідно до міжнародних стандартів та рекомендацій. Науковий досвід та досягнення українських вчених цінують у всьому світі, про що свідчить участь у цьому з'їзді іноземних представників. Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України — це основна клінічна установа охорони здоров'я матері та дитини, двері якої відкриті для всіх пацієнтів.



До відкриття конференції були залучені також зарубіжні представники наукової спільноти: **екс-президент Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), член міжнародної організації ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», професор Сер Сабаратнам Арулкумаран та президент Європейської Ради та коледжу акушерства та гінекології (EBCOG), доктор Тахір Махмуд.**

Важливою складовою урочистого відкриття Пленуму стало нагородження заслужених діячів медицини грамотою за заслуги перед Українською православною церквою та орденом Святителя Луки Кримського, які вручив Предстоятель УПЦ — Блаженніший Митрополит Київський і всієї України Онуфрій.

У рамках урочистостей учасникам та гостям конференції була представлена доповідь «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритетні напрямки діяльності» **професором кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктором медичних наук Сергієм Євгеновичем Савченком.**

— Згідно зі статутом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), здоров'я — це стан повного фізичного, психічного та соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб та фізичних дефектів. Однак вказане визначення не можна використовувати для оцінки цього показника на популяційному та індивідуальному рівнях. Відповідно до запропонованої ВООЗ дефініції, популяційний рівень має включати показники зниження смертності, захворюваності та інвалідності. Під репродуктивним здоров'ям розуміють стан повного фізичного, розумового та соціального благополуччя, що характеризує здатність людей до зачаття та народження дітей, можливість статевих зносин без ризику зараження захворюваннями, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), гарантію безпеки вагітності, пологів, виживання і здоров'я дитини, благополуччя матері, можливість планування наступних вагітностей та запобігання небажаній вагітності.

Сьогодні на репродуктивне здоров'я нації впливають безліч негативних чинників, що зумовило демографічну кризу в нашій державі. За період із 1993 по 2013 р. чисельність населення в Україні знизилась на 12,9%. Станом на 1 липня 2017 р. вона становила 42 млн 457 тис. осіб, що, за оцінками Державної служби статистики, на 126,9 тис. осіб менше, ніж на початку року. За рівнем народжуваності у переліку 226 країн світу Україна посіла 186-те місце (10,5 на 1000 осіб), за показником смертності — 3-тє місце (14,4 на 1000 осіб), за рівнем природного спаду чисельності населення — 5-тє місце (3,9 на 1000 осіб). Зниження рівня життя, збільшення стресових навантажень, недостатня соціальна та правова захищеність, відсутність належного контролю за дотриманням правил, норм охорони праці та техніки безпеки, погіршення якості харчових продуктів та зростання загальної захворюваності населення створили передумови



для кризової соціально-економічної ситуації в Україні. Це, в свою чергу, потягнуло за собою значні демографічні втрати: депопуляцію, зниження тривалості життя, незадовільний стан здоров'я населення, масову трудову та вимушену міграцію із тимчасово окупованої території держави.

За таких умов зростає цінність кожної народженої дитини, а збереження репродуктивного здоров'я потенційних батьків для належного відтворення населення має бути пріоритетом держави. Розв'язання цієї проблеми потребує ухвалення радикальних рішень. МОЗ України запропонований проєкт Концепції загальнодержавної програми «Репродуктивне та статеве здоров'я нації на період до 2021 року», яка ґрунтується на Європейській регіональній стратегії ВООЗ із сексуального та репродуктивного здоров'я. Впровадження національних програм створило передумови для поліпшення низки популяційних показників, що свідчить про ефективність такого підходу. Згідно з даними Державної служби статистики України, протягом 7 років рівень материнської смертності знизився з 15,2 у 2006 р. до 12,5 у 2012 році. У 2012–2013 рр. цей показник досягнув запланованих цільових показників державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» за період 2006–2015 рр. (з 15,2 у 2006 р. до 13,5 у 2013 р.).

Важливою умовою для зміни динаміки материнської смертності в Україні є впровадження нових підходів в аналізі причин підвищення цього демографічного показника. МОЗ України затвердило Положення про комісію з проведення конфіденційного дослідження випадків материнської смерті з метою зниження рівня материнської захворюваності і смертності та поліпшення якості надання медичних послуг вагітним, роділлям, породіллям та усунення системних порушень, які призводять до смертності даної категорії населення (наказ МОЗ України від 26.12.2014 № 1014 «Про затвердження нормативно-правових актів з питань конфіденційного дослідження випадків материнської смерті»).

Окрім цього, вдалось досягнути значних змін показників перинатальної смертності. Завдяки впровадженню сучасних перинатальних технологій, реорганізації акушерських та неонатологічних відділень шляхом створення перинатальних центрів рівень перинатальної смертності знизився з 9,47 на 1000 народжених у 2012 р. до 8,59 у 2016 році. Проте цей показник перевищує середній по Європі (7,3). Варто зауважити, що у м. Києві при найвищій кількості пологів (32 561 у 2016 р.) показник перинатальної смертності становить 5,4 на 1000 народжених, що нижче середнього рівня в країнах ЄС. Серед регіонів із позитивною динамікою щодо показника перинатальної смертності за 2012–2016 рр. – Волинська, Житомирська, Тернопільська та Хмельницька області. За період з 2001 до 2012 р. частота пологів на 1000 жінок фертильного віку в Україні зросла з 29 до 45. Завдяки широкому впровадженню комплексних заходів із використання сучасних методів контрацепції за період з 2001 до 2016 р. частота випадків переривання вагітності знизилась утричі (з 27 до 9 на 1000 жінок фертильного віку).

Позитивна динаміка також спостерігається щодо частоти ЗПСШ: у 3,6 рази зменшилась кількість випадків сифілісу серед дівчат-підлітків, у 1,9 рази – гонококової інфекції.

Завдяки реалізації загальнодержавних програм протидії ВІЛ/СНІД вдалось досягнути деяких позитивних результатів. Починаючи з 2003 року рівень охоплення стосовно добровільного консультування і тестування на наявність ВІЛ-інфекції серед вагітних постійно перевищував 95%. Зріс показник охоплення антиретровірусною терапією жінок, у яких під час вагітності виявлена ВІЛ-інфекція, – з 9% у 1999 р. до 95% у 2015 році. Частота передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини знизилась – з 27,8% у 2001 р. до 3,85 у 2013 році. Кількість осіб віком 15–24 роки з вперше виявленою ВІЛ-інфекцією зменшилась з 22,8% у 2003 р. до 7,1% у 2013 році.

З метою стабілізації демографічної ситуації в Україні створено клінічні протоколи та настанови, які ґрунтуються на даних доказової медицини. У них відображено найкращі світові стандарти з ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду, неонатального догляду та комплексної медичної допомоги у разі небажаної вагітності. Однак на шляху впровадження нормативно-правових документів постійно виникають труднощі, які суттєво ускладнюють реформування цього напрямку медицини.

Згідно із національним демографічним прогнозом, чисельність жінок дітородного віку до 2020 р. зменшиться на 6%, а до 2025 р. – на 11%.

Гострою проблемою в Україні є істотне зниження народжуваності: у 2015 р. кількість новонароджених зменшилась на 45 тис. осіб (10,3%) порівняно з показником 2016 р. У найближчій перспективі така тенденція зберігатиметься.

З 2014 року в Україні спостерігається зростання рівня материнської смертності порівняно з 2013 роком. Проте слід зазначити, що аналіз цих даних за 2013–2016 рр. є не цілком коректним, оскільки аналіз материнських втрат ґрунтувався на недостатньому обсязі даних. У структурі причин летальних випадків серед матерів чільну позицію протягом останніх років займає екстрагенітальна патологія. Друге місце посідають такі стани, як емболія

наркоплідними водами, гестоз, тромбоемболія легеневої артерії. Згідно з статистичними даними за 2016 р., в Україні померло 77 жінок, смерть яких пов'язана із вагітністю. Найбільша кількість материнських смертей спровокована ускладненнями екстрагенітальних захворювань (29 жінок, що становить 37,66% від усіх материнських втрат, порівняно з 33 летальними випадками у 2015 р., які становили 45,20%). Емболія наркоплідними водами стала причиною смерті 9 жінок (1,68%), септичні ускладнення – 2 жінок. Від гестозу, тромбоемболії наркоплідними водами та кровотечі померла 21 жінка (по 7 випадків на кожну нозологію). За 2016 р. не зареєстровано випадків материнської смертності у Житомирській, Луганській, Полтавській, Херсонській та Хмельницькій областях, натомість максимальних значень цей показник сягнув у Кіровоградській, Донецькій, Миколаївській, Івано-Франківській, Запорізькій та Рівненській областях.

Кризова соціально-економічна ситуація та військово-політична нестабільність негативно впливають і на поточну дітородну активність населення та здоров'я народжених дітей. Так, окрім помітного зниження частоти дітородження у 2015 р., досить високим залишається показник перинатальної смертності, який на 34% перевищує середній показник у країнах ЄС (6,6%). Актуальною залишається проблема безпліддя, від якого страждають близько 15% подружніх пар. Для того щоб запобігти прямим репродуктивним втратам, необхідно забезпечити якісне консультування, діагностику та відповідне лікування. Відповідно до міжнародних стандартів, потреба в проведенні допоміжних репродуктивних технологій обчислюється в розрахунку 1500 циклів

на 1 млн населення. В Україні у 2014 р. виконано 398 циклів на 1 млн населення, з яких тільки 3% профінансовано за рахунок державних коштів. Недотримання основних принципів гендерної рівності у сфері забезпечення репродуктивного здоров'я нації та зорієнтованість системи надання таких послуг переважно на потреби жінок зумовлюють недостатнє залучення чоловіків до планування сім'ї та обмеження їх доступу до відповідних послуг.

Зросли ризики щодо поширення ВІЛ в умовах наявної гуманітарної кризи та воєнних дій на сході України. У 2015 р. під медичним наглядом перебувало понад 124 тис. ВІЛ-позитивних громадян України, з них 32 тис. хворих на СНІД. У країні переважає статевий шлях інфікування (у 72,5% випадків у 2015 р.), що свідчить про поширення епідемії з груп ризику на інші соціальні категорії.

Ще однією проблемою репродуктивного здоров'я населення є онкологічна патологія статевих органів. Саме ця нозологічна група захворювань є основною причиною смерті жінок репродуктивного віку. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України за 2013 р., частка онкологічної патології репродуктивних органів у структурі онкологічної захворюваності жінок становить 38,9%.

На тлі негативних тенденцій природного відтворення населення України гострою є кадрова проблема: скорочується кількість акушерів-гінекологів, зростає частка працюючих пенсійного віку, відбувається постійний відтік перспективних та молодих спеціалістів за кордон та в комерційні установи.

Продовження на стор. 30.

ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ¹
ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

- Докази ефективності та безпеки оприлюднені у понад 265 наукових публікаціях
- Рекомендований Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я²
- Більш ніж 40 років клінічного досвіду у всьому світі³



1. 2011 EUROPEAN (IUSTI/WHO) GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE, AUTHORS: JACKIE SHERRS, GILBERT DONDEERS, DAVID WHITE LEAD EDITOR: JORGEN SKOV JENSEN.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS. www.who.int/pub/sti/pub6/en/Accessed 9 April 2013.
3. PHILLIS R, SAWYER R.N, BROGDEN R.M, PINDER T.M, SPEIGHT AND C.S. AVERY "CLOTRIMAZOLE: A REVIEW OF ITS ANTIFUNGAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC EFFICACY". DRUGS 9: 424-447(1975).
Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
Детальна інформація щодо препарату міститься в інструкції до застосування. Відпускається без рецепта.
Регістраційні посвідчення № UA/3588/03/01, UA/3588/03/03.
L.UK.MKT.CC.10.2016.0142



Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука»

Продовження. Початок на стор. 28.

Наявна в Україні ситуація потребує радикальних рішень з боку держави. Для покращення репродуктивного здоров'я населення необхідно забезпечити доступ населення до достовірної інформації та освіти, потрібної для досягнення та підтримання репродуктивного статусу. Реалізація необхідних заходів із пропаганди здорового способу життя, відповідального батьківства, культури взаємовідносин та сімейних цінностей, планування та народження здорової дитини є одним із пріоритетних напрямів державної політики. Важлива умова забезпечення здоров'я нації – розроблення та впровадження сучасних комунікативних стратегій та програм статевого виховання дітей, підлітків та молоді з питань профілактики ЗПСШ та ВІЛ, запобігання підлітковій вагітності. Не менш важливими напрямками, які потребують активізації з боку держави, є матеріально-технічне та кадрове забезпечення.

Для того щоб поліпшити показники стану здоров'я населення, що є передумовою для позитивної динаміки демографічних процесів та сталого розвитку, необхідні постійна міжсекторальна співпраця усіх державних установ і закладів, поєднання зусиль громадських, міжнародних організацій та приватного сектора, залучених до реалізації державної політики у сфері статевого та репродуктивного здоров'я.



Сучасні підходи у впровадженні стандартів акушерсько-гінекологічної допомоги розглянула **старший науковий співробітник, міжнародний експерт з питань репродуктивного здоров'я ВООЗ та ООН, доктор медичних наук, професор Надія Яківна Жилка.**

— Обговорення основних напрямів стандартизації системи охорони здоров'я України потребує розуміння відповідної термінології. У Законі України «Основи законодавства про охорону здоров'я»

визначено, що галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я є: стандарт медичної допомоги, клінічний протокол, таблиць технічно-матеріального оснащення та лікарський формуляр. Методика розроблення та впровадження стандартів надання медичної допомоги та медико-технологічних документів регламентується наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі МОЗ України» із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України від 29.12.2016 № 1422 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751».

Грунтуючись на засадах доказової медицини, комплект медико-технологічних документів включає: адаптовану клінічну настанову, стандарти медичної допомоги, новий клінічний протокол медичної допомоги (КПМД) та уніфікований КПМД. Наявність двох способів розроблення уніфікованого медичного протоколу зумовлена специфічними функціями стандарту медичної допомоги як організаційного документа, який регламентує ключові умови надання якісних послуг. Медичні стандарти містять критерії контролю діяльності та акредитації закладів охорони здоров'я. Однак, як показує практика, КПМД, розроблені після 2003 року, повністю не виконуються. Про це свідчать результати численних розслідувань випадків тяжких ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду. Розроблення нових медико-технологічних документів включає такі етапи: подання заявки, її експертиза в МОЗ, розгляд заявки міждисциплінарною робочою групою, створення нового КПМД, уніфікованого КПМД та маршруту пацієнта. Із цієї схеми виключені локальні КПМД. На сьогодні призупинено впровадження КПМД при гіпертензивних розладах під час вагітності, пологів та в післяпологовому періоді, індукції та преіндукції пологів та тромбоемболії легеневої артерії. Процес «гальмування» затвердження необхідних клінічних протоколів можна прослідкувати на прикладі КПМД «Преіндукція та індукція пологів». Наслідки індукції пологів «без достатньої зрілості матки» є проявом так званої акушерської агресії.



Необґрунтоване призначення лікарських препаратів (без доведеної клінічної ефективності) може призводити до підвищення рівня материнської та дитячої смертності.

Отже, розроблення інструкцій та протоколів з ведення вагітних і породіль, які ґрунтуються на досягненнях доказової медицини, ретельність їх виконання та високий рівень дисциплінованості лікарів є важливою передумовою зниження рівня материнської смертності в Україні.

У рамках конференції провідні вітчизняні та зарубіжні науковці представили актуальні та інформативні доповіді, обговорили важливі питання наявного стану акушерсько-гінекологічної допомоги в державі, шляхи її модернізації та поліпшення надання медичної допомоги матері та дитині. Багато питань розглянуто крізь призму мультидисциплінарного підходу, який вважається прогресивним та ефективним методом вирішення низки нагальних проблем. Результатом роботи Пленуму ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» став проект резолюції, у розроблення якого вніс свою лепту кожний активний учасник конференції.

Підготувала Ілона Цюпа



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



Детоксикация и эндометриоз: выбор метода медикаментозной терапии

Эндометриоз можно отнести к одной из самых обсуждаемых патологий XX века. Несмотря на значительные усилия медицинских сообществ всего мира, эндометриоз и по сей день вызывает множество вопросов и затруднений, когда речь идет о его этиологии и наиболее целесообразных подходах к диагностике и лечению. Многообразие этиологических факторов, клинических симптомов, в том числе и разная степень выраженности (от бессимптомного течения до самых тяжелых форм), обуславливает острую необходимость в поиске наиболее эффективной тактики ведения пациенток с этой патологией.

Несмотря на безусловный успех за последние годы в разработке унифицированных руководств по оказанию квалифицированной медицинской помощи женщинам с эндометриозом, в этом вопросе все еще остаются некоторые проблемные моменты. Особенно это касается назначения вспомогательной медикаментозной терапии для поддержания или потенцирования терапевтического эффекта базовой схемы лечения.

В соответствии с руководствами различных иностранных медицинских сообществ (Общества акушеров и гинекологов Канады – SOGC, Американской коллегии акушеров и гинекологов – ACOG, Европейского общества репродуктологии и эмбриологии человека – ESHRE) и Унифицированным клиническим протоколом первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Тактика ведения пациенток с генитальным эндометриозом» при определении схемы лечения данной патологии следует использовать индивидуальный и комбинированный подход. Так, помимо хирургического лечения и медикаментозной терапии, которая включает в себя назначение как гормональных, так и негормональных лекарственных препаратов, целесообразным является назначение вспомогательных средств. К группе последних следует отнести те препараты, действие которых характеризуется иммунорегуляторным, антипролиферативным и токсикомодифицирующим действием. О целесообразности и механизме действия этой группы лекарственных средств и пойдет речь в этой статье.

О роли медикаментозного лечения при нарушении системы детоксикации в генезе эндометриоза рассказала заведующая отделением гинекологии Киевской городской больницы № 9, старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук Наталия Феофановна Захаренко. Доклад, посвященный этой теме, она представила на Пленуме Ассоциации акушеров-гинекологов Украины и научно-практической конференции с международным участием «Акушерство, гинекология и репродуктология: образование, клиника, наука» 22 сентября 2017 года в городе Одессе.

Эндометриоз является одной из наиболее распространенных патологий, он встречается практически у каждой 10-й женщины и относится к числу тех заболеваний, которые невозможно вылечить, но можно успешно контролировать. Этиопатогенез эндометриоза на сегодняшний день недостаточно изучен, но известно, что он носит мультифакторный характер. Так, генетические, иммунные факторы с большей вероятностью проявляются в неблагоприятных экологических условиях. Поэтому на сегодняшний день эндометриоз принято рассматривать как эпигенетическое заболевание, тесно связанное со стрессом и экологическим состоянием внешней среды, а также уровнем эндогенной интоксикации, определяемым в том числе скоростью метаболизма ксенобиотиков – условной категории чужеродных организмов, соединений и химических веществ. Попадание в организм большого количества ксенобиотиков нарушает работу системы детоксикации с избыточным образованием свободных радикалов и патологическими последствиями на клеточном уровне.

В основе механизмов успешной имплантации и выживания эндометриоидных имплантов лежат молекулярно-генетические дефекты (непосредственно ткани эндометрия) и иммунологические нарушения (неспособность перинатальных макрофагов элиминировать клетки эндометрия, попавшие на брюшину).

Основными эпигенетическими факторами изменения в эндометриоидной ткани являются процессы воспаления и образования эстрогенов в эндометриоидном очаге. Существует три пути образования эстрогенов при эндометриозе:

- гранулематозные клетки яичников (эстрадиол с током крови достигает очага);
- вскрытие апекса фолликула, которое сопровождается излитием фолликулярной жидкости с высокой концентрацией эстрогенов в области дугласового пространства;
- эндометриоидная ткань экспрессирует полный набор генов для локального синтеза эстрогенов из холестерина.

После воздействия на клетку молекула эстрогена разрушается и выводится из организма. Но стероидные гормоны – это липофильные соединения, молекулы которых выводятся из организма только после перехода их в водорастворимую форму. Для этого в организме имеется арсенал ферментов. Они же используются для детоксикации ксенобиотиков (Е.Е. Ступко и соавт., 2011).

Следует отметить, что способность к метаболизму ксенобиотиков у каждого индивидуума отличается, это связано с наличием полиморфных вариантов генов системы детоксикации.

Снижение активности либо отсутствие гена обуславливает повышение риска развития ряда заболеваний (опухолевые процессы, хронизация воспалительных процессов, манифестация эндокринных нарушений), а также нарушение процессов репарации и ремоделирования.

Из всех генов, отвечающих за ферментативную активность, необходимо выделить следующие:

- *CYP2D6* – фермент первой фазы биотрансформации ксенобиотиков, его активность варьирует в зависимости от сочетания аллельных вариантов. Наиболее значимые мутантные аллели, *CYP2D6*3* и *CYP2D6*4*, ответственны за формирование фенотипа «медленных метаболизаторов» (замедление клиренса лекарственных препаратов, изменение ответа на действие ксенобиотиков). 75-90% всех «медленных метаболизаторов» являются носителями *CYP2D6*3* и *CYP2D6*4*;



Н.Ф. Захаренко

• глутатион-S-трансфераза (*GSTs*, *GSTT1*) – фермент второй фазы метаболизма ксенобиотиков, катализирует реакцию конъюгации окисленного глутатиона через сульфгидрильные группы с электрофильными центрами различных субстратов, а также обеспечивает процессы защиты организма против экзогенных субстратов (канцерогенов, токсинов, лекарственных метаболитов) и продуктов эндогенного происхождения. При этом наиболее значимыми вариантами генов являются *GSTM1* и *GSTT1*. При наличии делеции в них белковые продукты, как правило, не синтезируются (ферменты недостаточно активны).

В европейских популяциях превалирует аллель *CYP2D6*4*, а в Украине распространенность генотипов по данному аллельному варианту составляет: wt/wt – 64,79%, wt/*4 – 31,35%, *4/*4 – 3,86%, что в целом не отличается от популяций большинства европейских стран (Н.М. Ленкович и соавт., 2010).

Распространенность полиморфных вариантов гена *GSTT1* «+» у пациенток с эндометриозом составляет в среднем 75%, *GSTT1* «–» – 25%. У здоровых женщин эти показатели составляют в среднем 83 и 17% соответственно.

В случае диссоциации фаз детоксикации происходит накопление промежуточных продуктов метаболизма ксенобиотиков, что, в свою очередь, ведет хроническому воспалению и гиперпролиферативным процессам в тканях. Важно понимать, что промежуточные продукты метаболизма в большинстве случаев более токсичны, чем исходные вещества, и могут иметь выраженное мутагенное, канцерогенное действие.

Таким образом, рациональная терапия эндометриоза независимо от выбранного метода лечения, будь то консервативный или радикальный подход, в обязательном порядке требует назначения средств, обладающих иммунорегуляторным, антипролиферативным, токсикомодифицирующим действием.

К таким средствам относится Глутоксим, механизм действия которого заключается в его прямом восстановительном воздействии на дисульфидные связи, которые имеются в структуре мембранных рецепторов, биорегуляторов (интерлейкинов, интерферонов, факторов роста и т.п.), трансмембранных транспортных систем (натрий-калиевые каналы, кальциевые каналы, трансферрин, церулоплазмин и др.).

Глутоксим активирует детоксикационную функцию печени и оказывает влияние на три этапа работы гепатоцитов: усиление эндоцитоза (захват токсинов), активация ферментов 2-й фазы детоксикации (гемоксигеназы, глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы), усиление экзоцитоза (выброса токсинов в желчные протоки).

В заключение следует отметить, что диссоциация фаз детоксикации увеличивает риск развития воспалительных, гиперпролиферативных процессов и нарушения передачи импульсов в сигнальных системах организма женщины. Поэтому благодаря способности обеспечивать реализацию второй фазы детоксикации с восстановлением чувствительности клеточных рецепторов включение препарата Глутоксим в качестве сопроводительной терапии эндометриоза является наиболее рациональным и патогенетически обоснованным решением.

Подготовил **Антон Вовчек**





Миофоллик

- Повышает фертильность
- Поддерживает здоровую беременность
- Рекомендован при СПКЯ*



1

ПОВЫШАЕТ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

- Прием в течение 3-х месяцев достоверно увеличивает число овуляторных циклов и нормализует менструальный цикл^{1,9,10}
- Улучшает качество яйцеклеток и увеличивает шансы на успех при проведении ЭКО²

2

ПОДДЕРЖИВАЕТ ЗДОРОВУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ

- Снижает риск развития гестационного диабета³
- Снижает риск развития дефектов нервной трубки плода⁴

3

РЕКОМЕНДОВАН ПРИ СПКЯ*

- Индуцирует овуляцию¹
- Достоверно снижает акне и гирсутизм через 6 месяцев приема^{5,6}
- Прием в течение 6 месяцев помогает пациенткам с СПКЯ снизить вес^{7,8}



Miofolic.com



* Синдром поликистозных яичников. ¹ Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. PAPALEO E, UNFER V, BAILLARGEON JP, DE SANTIS L, FUSI F, B RIGANTE C, MARELLI G, CINO I, REDAELLI A, FERRARI A. Gynecol Endocrinol 2007; 23:700-703. ² Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. PAPALEO E, UNFER V, BAILLARGEON JP, FUSI F (O CCHIF, DE SANTIS L. Fertil Steril 2009; 91:1750-1754-15). ³ Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. Danna R, DiBenedetto V, Rizzo P. Gynecol Endocrinol. 2011. ⁴ Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. Rosenquist TH, Ratahak SA, Selhub J. Proc Natl Acad Sci. 1996;93:15227-15232. ⁵ Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. ZACCHE MM, CAPUTO L, FILIPPIS S, ZACCHE G, DINDELLI M, FERRARI A. Gynecol Endocrinol 2009; 25:508-513. ⁶ Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. MINOZZIM, D'ANDREA G, UNFER V. Reprod Biomed Online 2008; 17:579-582. ⁷ Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Obes Rev. 2011; 12: e202-e210. ⁸ Diet, metformin and inositol in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: effects on body composition. Le Donne M, Alibrandi A, Giarrusso R, Lo Monaco I, Muraca U. Minerva ginecologica. 2012;64(II):23-29. ⁹ Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. П., Громов А. Н., Лиманова О. А. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 28,2013, с. 4-12. ¹⁰ Unfer V, Carfomagnò G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2012, Vol. 28, no.7, p. 509-515. Информация предоставлена в сокращенном виде, более подробную информацию можно найти в инструкции для применения. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для применения. Информация публикуется в изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических сотрудников. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.



резонатив®

Иммуноглобулин
человека антирезус
Rho (D)

Безопасное будущее

Профилактика резус-конфликта у резус-отрицательных женщин

1 мл/625 МЕ - до 12 недель беременности
2 мл/1250 МЕ - после 12 недель беременности

- огромный опыт применения с 1969 года¹
- во всём мире введено более 2 млн. доз²
- крайне низкое содержание IgA²
- высокий уровень вирусной инактивации, осуществляемый под международным контролем¹
- доказанная эффективность и отличная переносимость³⁻⁹

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗОНАТИВА®

Описание. Раствор для инъекций – 625 МЕ/мл (125 мкг/мл); объем готового раствора: 1 мл и 2 мл. Содержание IgA не превышает 0,05% от общего содержания белка. **Показания.** Профилактика резус-иммунизации у резус-отрицательных или частично резус-отрицательных женщин, - беременности/роды резус-положительного ребенка, - аборт/угрожающий аборт, внематочная беременность или пузырный занос, - трансплацентарное кровотечение (ТПК) в результате дородового кровотечения (ДРК), амниоцентеза, биопсии хориона или акушерских манипуляций, например, наружного акушерского поворота или абдоминальной травмы. Лечение резус-отрицательных или частично резус-отрицательных женщин после переливания им несовместимой крови (резус-положительной) или других препаратов, содержащих эритроциты. **Дозировка.** 1. При беременности, родах и гинекологических процедурах беременным/женщинам/матерям следует вводить препарата в следующих дозах: Дородовая профилактика: 1250 МЕ (250 мкг) на 28-30-й неделях беременности. Постеродовая профилактика: в постнатальном периоде препарат следует вводить как можно раньше в течение 72 часов с момента родов. При подозрении на массивное кровотечение у плода или матери, временные рамки введения препарата должны быть определены с помощью соответствующего метода, и, по показаниям, можно вводить дополнительные дозы иммуноглобулина человека антирезуса Rho (D). Стандартная доза: 1250 МЕ (250 мкг). В последующих особых ситуациях: самопроизвольный или искусственный аборт, внематочная беременность, пузырный занос, или при наличии других факторов риска возникновения кровотечения у матери или плода, например, при наружном акушерском повороте или абдоминальной травме. - до 12-й недели беременности: 625 МЕ (125 мкг) - после 12-й недели беременности: 1250 МЕ (250 мкг) - после амниоцентеза или биопсии хориона: 1250 МЕ (250 мкг) 2. После переливания крови, несовместимой по резус-фактору: 1250 МЕ (250 мкг) на 15 мл перелитой эритроцитарной массы. При необходимости следует проконсультироваться с трансфузиологом. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к любому из компонентов. **Срок хранения и условия хранения.** 30 месяцев. Содержимое открытой ампулы следует использовать немедленно. Хранить в холодильнике при температуре 2°C - 8°C. Для защиты от света необходимо хранить контейнер во внешней картонной упаковке. **Нежелательные эффекты.** В месте инъекции могут отмечаться местная боль и болезненность, что можно предотвратить, разделив большие дозы на несколько введений в разные места. Нечастые общие проявления: транзиторная лихорадка (38-40 °C), недомогание, головная боль, озноб, (1/100-1/1000). Информация предоставлена в сокращенном виде, более подробную информацию можно найти в инструкции для применения. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для применения. Информация публикуется в изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических сотрудников. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. ¹ Octapharma data. ² Инструкция по применению препарата. ³ Bartsch F and Kjellman H. Postpartum prophylaxis with 250 µg of anti-D. Kabi Scientific report No. 79 99 023, Stockholm 1979. ⁴ Hermann M, et al. Postnatal Rh-prophylaxis with immunoglobulin anti-D. A clinical study at Växjö Hospital, Sweden. Kabi Scientific report No 79 99 025, Stockholm 1979. ⁵ Dambrosio F. Prevention of Rh-haemolytic disease: Intramuscular injection of immunoglobulin anti-D. 250 µg of anti-D. Kabi Scientific report no 79 99 005, Stockholm 1979. ⁶ Ørjasæter H. Rh-antibodies in women receiving immunoprophylaxis against Rh immunization. Tidsskr Nor Laegerforen 1972, 92, 2412-2414. ⁷ Eklund J. Prevention of Rh immunization in Finland. A national study, 1969-1977. Acta Paediatr Scand 1978, Suppl. 274,1-57. ⁸ Hermann M, et al. Antenatal prophylaxis of Rh-immunization with 250 µg anti-D immunoglobulin. Acta Obstet Gynecol Scand 1984, Suppl. 124. ⁹ Boyle N. Post-marketing surveillance of the use of Rhesonativ® 1250 IU (human immunoglobulin/anti-D) in Irish obstetric in-patients, July 2001. Data on file.



Тромбопрофілактика в Україні: сучасні світові тенденції

У світі 13 жовтня вважається Днем боротьби з тромбоемболією (World Thrombosis Day). Оголошений 2014 року Міжнародним товариством з тромбозу та гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH), він об'єднує більше ніж 80 країн світу. За підтримки світової медичної спільноти щороку проводяться семінари, освітні форуми, консультації, мета яких – залучити широкий загал до проблем тромбопрофілактики. Цього року Україна не стала винятком і долучилася до світової тенденції. В Україні проблема тромбозів стоїть дуже гостро, адже більше ніж половина летальних випадків є наслідком тромбозу. Особлива увага приділяється проблемам тромбопрофілактики у вагітних. За статистикою, у таких жінок ризик виникнення венозних тромбоемболій зростає на 0,05-1,8%. Частота тромбозів і тромбоемболій становить 3-12 випадків на 1000 вагітних, а тромбоемболія легеневої артерії вважається однією з найчастіших причин материнської смертності. У рамках Всесвітнього дня боротьби з тромбоемболією у конференц-залі Klitschko Expo для участі в науково-практичній конференції «Тромбопрофілактика в Україні: сучасні світові тенденції» зібралися фахівці різних галузей медицини: кардіологи, акушери-гінекологи, анестезіологи, хірурги, сімейні лікарі. Їх об'єднала спільна тема – способи боротьби з тромбоемболією і профілактика тромбозів. Паралельно близько 2 тисяч киян змогли пройти обстеження в медичних закладах, дізнатися про ризики виникнення тромбоемболій і отримати консультацію у провідних фахівців столиці.

У своєму вітальному слові головний спеціаліст з акушерства та гінекології НАМН України, науковий керівник відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Юлія Володимирівна Давидова наголосила, що проблема тромбоемболії не втрачає своєї актуальності, адже сьогодні воно є однією з основних причин смертності й інвалідизації не тільки в Україні, а й у світі. Тільки спільними зусиллями фахівців різних галузей медицини можна подолати цю проблему.



Спеціально запрошеним гостем конференції став фахівець світового рівня із питань тромбозу, керівник відділення клінічних досліджень Центру тромбозу та гемостазу Університету Майнца ім. Йоганна Гутенберга (Німеччина), професор Ставрос Константи́нідес. Завдяки режиму телемосту учасники конференції отримали змогу не тільки ознайомитися з останніми напрацюваннями та досвідом експерта світового рівня, а й поспілкуватися з ним у режимі реального часу.

– Кожен четвертий пацієнт помирає від ускладнень, які виникають унаслідок тромбозу. Протягом останніх декількох років була виконана велика робота щодо вивчення ризиків тромбоемболії. Ініціативна група, до якої входять провідні спеціалісти з усіх кутків світу, об'єднала зусилля, щоб роз'яснити необхідність профілактики тромбоемболії з метою зниження ризику його розвитку. Були організовані заходи, видані брошури окремо для пацієнтів та лікарів з описом симптомів і докладними інструкціями й алгоритмом дій у разі підозри чи діагностування тромбозу. Цікаво, що обізнаність населення щодо тромбозів у деяких країнах, що розвиваються, була більшою, ніж у розвинених країнах. Саме тому існує необхідність у реалізації таких ініціатив, які сприяють обізнаності пацієнтів і дають можливість врятувати життя.



Своїм досвідом ведення пацієнтів з атеротромботичним і кардіоемболічним інсультом, стисло охарактеризувавши оптимальні схеми лікування, поділилася член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», доктор медичних наук, професор Світлана Михайлівна Кузнецова.

– Основним препаратом для проведення антитромботичної терапії і досі залишається ацетилсаліцилова кислота. Її перевагами вважається те, що вона впливає на агрегацію тромбоцитів і значною мірою зменшує частоту повторних інсультів. На жаль, не всім пацієнтам можна призначати ацетилсаліцилову кислоту через незначну, але наявну поширеність генетично зумовленої резистентності до її дії. Таким пацієнтам показано використання клопідогрелю, який пригнічує зв'язування аденозиндифосфату з рецептором на поверхні тромбоцитів із подальшим пригніченням їх агрегації. Також необхідно вказати на можливість застосування комбінації ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю, яка в декілька разів зменшує ризик виникнення інсульту/інфаркту, ніж монотерапія ацетилсаліциловою кислотою. У клінічній практиці існує досвід використання трифлусалу,

який характеризується не тільки антитромботичним, але й нейропротективним ефектом. Тому антитромботична терапія, яка застосовується у пацієнтів з атеротромботичним і кардіоемболічним інсультом, має бути комплексною та специфічною для цих станів й урахувати особливості патогенезу.



Завідувач кафедри внутрішніх і професійних захворювань Київського медичного університету, доктор медичних наук, професор Валерій Володимирович Батушкін присвятив свою доповідь питанню антитромботичної терапії на фоні гострого коронарного синдрому й ознайомив учасників з основними положеннями й останніми світовими тенденціями, які представила Європейська асоціація кардіологів (ESC) у 2017 році.

– Від останнього конгресу кардіологів минуло 5 років, за цей час були переглянуті та розширені показання до ургентного стентування, визначено чіткі часові межі (похвилинно) всіх етапів ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом. На цьому конгресі були представлені нові правила призначення антикоагулянтної терапії. У нових рекомендаціях віддається перевага потрійній антитромботичній терапії, яка передбачає додавання пероральних антикоагулянтів до базового курсу терапії тромбозів. Застосування прямого антикоагулянта еноксапарину натрію підтвердило свою ефективність, тому включено в рекомендації ESC за 2017 рік.



Актуальній темі антитромботичної терапії при коронарних втручаннях була присвячена доповідь заслуженого лікаря України, завідувача відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова, кандидата медичних наук Сергія Васильовича Сала.

– Основою антитромботичної терапії завжди була та є ацетилсаліцилова кислота, усі інші препарати лише додаються до неї. Подвійна антитромботична терапія включає призначення ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю або нового класу препаратів групи тікагрелолу. Дуже важливий момент для лікаря – необхідність переконати пацієнта у важливості дотримання вищевказаних схем терапії та пояснити ризики, які можуть виникнути на фоні інвазивних кардіологічних втручань, без застосування антитромботичної терапії. Нещодавні американські дослідження (Mount Sinai Hospital, 2014) показали, що частота тромбозу стентів є вищою при застосуванні генериків, ніж оригінальних препаратів.

Про тромбопрофілактику післяопераційних венозних тромбоемболічних ускладнень в абдомінальній хірургії розповів у своєму виступі заступник головного лікаря Олександрівської клінічної лікарні, кандидат медичних наук Ігор Григорович Криворчук.

– Актуальність цієї проблеми неможливо переоцінити, оскільки кожний пацієнт, який перебуває у стаціонарі, має принаймні один фактор ризику розвитку венозного тромбозу і тромбоемболії легеневої артерії, 40% із них мають декілька факторів ризику. На жаль, в Україні не в усіх стаціонарах регламентовані протоколи тромбопрофілактики, тому ми маємо більші

цифри, ніж у Європі й Америці. Тенденції щодо профілактики тромбоемболічних ускладнень включають проведення профілактики не менше 3 міс. У всьому світі для оцінки ризику розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень використовують шкалу Caprini. Відповідно до розрахунків за цією шкалою хворі з 3-4 балами повинні отримувати низькомолекулярні гепарини. Пацієнтам з онкопатологією показано проведення курсу низькомолекулярними гепаринами протягом 4 тижнів після хірургічного втручання. В Україні для лікарів затверджені настанови та рекомендації щодо проведення тромбопрофілактики згідно зі стандартами (наказ МОЗ від 15.06.2007 № 329). За частотою тромбоемболії у неонкологічних хворих перші місця посідають такі операції, як спленектомія та різноманітні резекції. В онкологічних пацієнтів найвищий ризик розвитку тромбозу спостерігається після панкреатодуоденальних резекцій і операцій на ободовій кишці. Один із найпоширеніших міфів тромбопрофілактики – про користь еластичного бинтування. Проте цей метод показав себе з негативної сторони, оскільки неправильно накладений бинт сприяє збільшенню застою у венах і, як наслідок, провокує тромбоз. Експерти рекомендують відмовитися від еластичних бинтів на користь компресійного трикотажу. Необхідно наголосити, що лише систематична й адекватна тромбопрофілактика може зменшити ризик смертності.



Свою доповідь, присвячену темі тромбоемболічних ускладнень в акушерсько-гінекологічній практиці та стратегії мінімізації state-of-the-art, представила головний спеціаліст з акушерства та гінекології НАМН України, науковий керівник відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Юлія Володимирівна Давидова.

– На всесвітньому конгресі ISTH, який відбувся у м. Берліні 2017 року, окремо було розглянуто питання тромбопрофілактики у жінок, серед яких найважливішими були такі: коагулопатії при масивних акушерських кровотечах, ведення жінок репродуктивного віку, які приймають пероральні антикоагулянти, ведення жінок із порушенням системи згортання крові, дефіцит антитромбіну під час вагітності. Вважається, що кожна жінка до 49 років перебуває у репродуктивному віці. При веденні цієї групи пацієнток акушери-гінекологи призначають комбіновані оральні контрацептиви, які містять різні естрогени та прогестини. На жаль, призначення таких препаратів асоціюється з високим ризиком розвитку цілої низки небажаних побічних ефектів, одним із яких є тромбоемболія. Ризик виникнення інсульту при тривалому прийомі комбінованих оральних контрацептивів зростає в 3-4 рази, водночас гормонозамісна терапія (трансдермальним шляхом) не має таких наслідків. Ризик виникнення тромбозів при вагітності та супутній патології можна розрахувати за шкалами Shoenbeck та Khogana. На підставі отриманих результатів можна підібрати та призначити доцільну схему адекватної тромбопрофілактики. У пацієнток із тромбоцитопенією для фізіологічного розродження достатнім вважається рівень тромбоцитів $30 \times 10^9/\text{мкл}$, для кесаревого розтину – $50 \times 10^9/\text{мкл}$, епідуральної анестезії – на рівні $80 \times 10^9/\text{мкл}$. Таким пацієнткам можна призначити рекомбінантний тромбопоетин людини для швидкого відновлення рівня тромбоцитів. Доповідачка наголосила на необхідності застосування стратегій клінічного контролю крові пацієнта (patient blood management), які охоплюють усі аспекти оцінки ризиків і показань до переливання препаратів крові пацієнтам, шляхів мінімізації крововтрати та проведення оптимальної замісної терапії.

Підбиваючи підсумки конференції, хотілося б наголосити на важливості проведення таких конференцій і залучення спеціалістів різних галузей для того, щоб вони отримали можливість дізнатися про актуальні світові тенденції, сучасні способи профілактики тромбозів, а також поділитися власним досвідом. Такі заходи об'єднують спеціалістів і допомагають їм рятувати життя пацієнтів.

Підготувала Інна Кравець

Лікування запальних захворювань нижніх відділів статевих шляхів у жінок: антибіотики чи протизапальна терапія?

У сучасних умовах, коли значна кількість збудників запальних захворювань розвинули високу резистентність до антибіотиків, перед лікарем-гінекологом постає питання вибору оптимальної схеми лікування. Чи є доцільною лише етіотропна терапія, чи необхідно спрямувати основні зусилля також на патогенез захворювання? Для того щоб отримати відповідь на це запитання, пропонуємо читачам ознайомитися з доповіддю завідувача відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктора медичних наук, професора Ірини Анатоліївни Жабченко, представленою на Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» 21 вересня 2017 року в м. Одесі.



Як відомо, здоров'я статевих органів та репродуктивної системи жінки значною мірою залежить від нормального мікробіоценозу (нормоценозу) генітального тракту. Під нормоценозом розуміють такий баланс нормальної мікрофлори, за якого вона здатна повністю забезпечувати протективний ефект репродуктивного тракту. Протиінфекційний захист досягається за рахунок антагоністичної дії нормальної мікрофлори на патогенну, стимуляції лімфоїдного апарату статевих шляхів, створення оптимального середовища існування, а також продукції вітамінів та інших біологічно активних речовин, які впливають на загальну та місцеву неспецифічну реактивність організму.

За наявності дисбіозу, для якого є характерними незначна кількість або цілковита відсутність лактобактерій, рясна поліморфна грамнегативна і грампозитивна паличкова і кокова мікрофлора, підвищується ризик розвитку інфекційних захворювань.

Будь-який інфекційний процес у піхві підпорядковується загальним законам розвитку запалення, що призводить до розвитку клінічно виражених змін у слизовій оболонці статевих шляхів, появи свербежу, печіння, болю, неприємного запаху та патологічних виділень.

Запалення — це складна місцева реакція організму на ураження, спрямована на знищення шкідливого чинника і відновлення уражених тканин, яка проявляється характерними змінами у мікроциркуляторному руслі та сполучній тканині.

Одним з основних компонентів цього складного механізму є медіатори запалення, без яких розвиток запального процесу неможливий. Серед усіх медіаторів запалення найважливішу роль відіграють прозапальні цитокіни — інтерлейкін 1 та фактор некрозу пухлини (ФНП), які беруть участь в активації лейкоцитів та їх виходу з судинного русла у вогнище ураження. Цитокін-індукована активація і вихід лейкоцитів із судинного русла є однією з основних ланок патогенезу запалення, оскільки вони спричиняють ураження тканин і розвиток клінічних проявів запалення (рис. 1).

Що особливо важливо, підвищений рівень прозапальних цитокінів на тлі тривалої персистенції мікроорганізмів призводить до хронізації запалення та появи рецидивів захворювання.

Враховуючи викладене, постає питання щодо доцільності використання тільки антибіотикотерапії для лікування запалення.

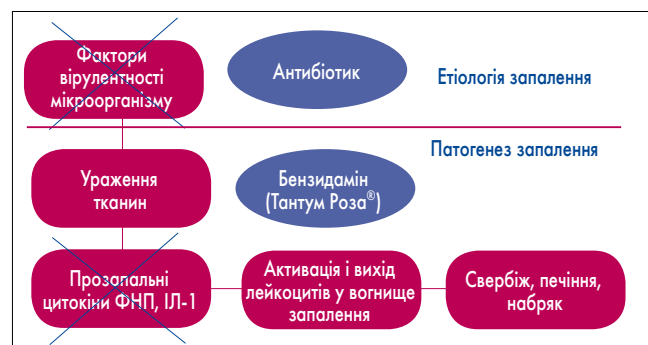


Рис. 1. Етіологія і патогенез запалення. Точки впливу Тантум Роза® та антибіотиків

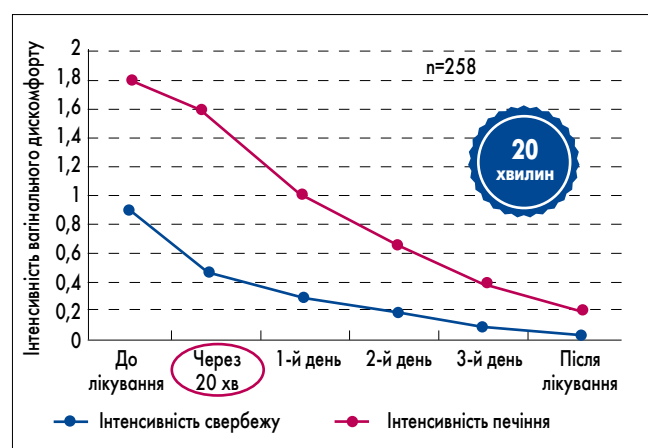


Рис. 2. Вплив терапії бензидаміном (Тантум Роза®) на інтенсивність проявів вагінального дискомфорту

Слід зазначити, що антибіотики впливають лише на етіологію запального процесу (рис. 1), сприяючи елімінації збудника, і не впливають на його патогенез. До того ж зараз проблема антибіотикорезистентності набула величезних масштабів, що зумовлює необхідність у визначенні більш ефективних методів лікування із застосуванням препаратів, здатних впливати на патогенез запалення, які прискорюють одужання і запобігають хронізації запального процесу.

Останнім часом дедалі більше вчених доходять висновку про доцільність використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) як монотерапії (для лікування неускладнених запальних процесів, що на її тлі дає можливість організму самостійно усунути причину захворювання) або (при більш тяжких станах) у поєднанні з антибіотиками як важливої складової комплексної терапії.

Для лікування вагінального запалення в ЄС широко застосовують єдиний місцевий нестероїдний протизапальний засіб — бензидаміну гідрохлорид, представлений на фармацевтичному ринку України під торговою назвою Тантум Роза®. Високу ефективність та безпеку препарату доведено результатами 8 досліджень, проведених в Європі, за участю понад 1000 пацієнток.

Бензидамін (Тантум Роза®) забезпечує потужне блокування прозапальних цитокінів (рис. 1) і швидке зменшення проявів запалення (M. Sironi et al., 2000; P. Чайка та співавт., 2013). Впливаючи безпосередньо на патогенез запалення, бензидамін (Тантум Роза®) забезпечує істотне зменшення печіння та свербежу вже після першого застосування (рис. 2). Комплексна дія препарату забезпечує швидкий ефект впродовж вже першої доби застосування при гострому запаленні та покращення якості життя пацієнтки навіть до отримання результатів бактеріологічного обстеження та призначення етіотропної терапії (за необхідності).

Бензидамін (Тантум Роза®) за рахунок потужного пригнічення прозапальних цитокінів не тільки нівелює гострі симптоми, а й запобігає хронізації процесу, а отже, виникненню рецидивів (C.A. Feghali et al., 1997; M. Sironi et al., 2000; Т.А. Обоскалова, 2012). Важливо розуміти, що тільки повний курс лікування Тантум Роза® (5-7 днів) забезпечує

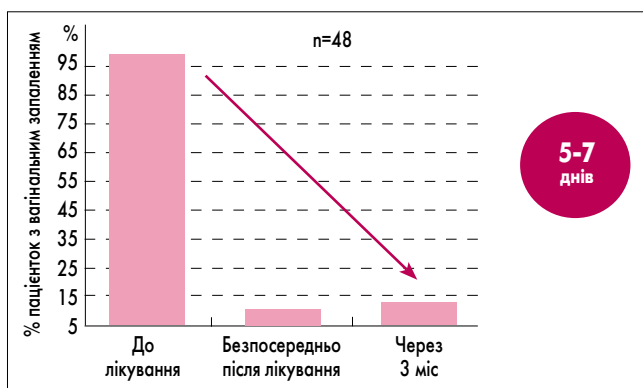


Рис. 3. Ефективність запобігання виникненню рецидивів при терапії бензидаміном (Тантум Роза®)

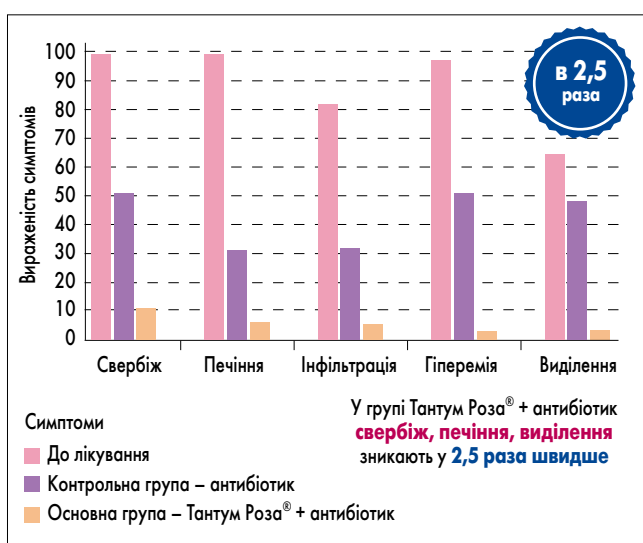


Рис. 4. Зменшення вираженості симптомів запалення при комбінованій терапії препаратом Тантум Роза® + антибіотик порівняно з монотерапією антибіотиком (Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова, 2012)

стійке пригнічення прозапальних цитокінів (хоча полегшення настає вже після першого застосування!), що дозволяє не тільки ліквідувати гострий процес, а й знижує ризик його переходу у хронічну форму (рис. 3).

Суттєва перевага протизапальної терапії препаратом Тантум Роза® — відсутність будь-яких протипоказань для його місцевого застосування (у вигляді вагінальних ванночок і зовнішніх зрошень) під час вагітності та лактації (інструкція для застосування препарату; інформаційний лист МОЗ № 35, 2014).

Таким чином, застосування препарату Тантум Роза® як монотерапії, так і як складової комбінованої терапії у поєднанні з антибактеріальними засобами характеризується високою терапевтичною ефективністю (табл.). Комплексна терапія забезпечує одночасний вплив на основні ланки запального процесу: етіологію — антимікробний засіб та патогенез — Тантум Роза® (M. Sironi et al., 2000; В.В. Новицький та співавт., 2013). Дані щодо комбінованої терапії Тантум Роза® + антибіотик порівняно з монотерапією антибіотиком представлені на рисунку 4.

Таблиця. Монотерапія і комбінована терапія препаратом Тантум Роза®

Нозологічна форма	Монотерапія Тантум Роза®	Тантум Роза® + антибіотик
Неспецифічний вагініт	+	
Рецидиви захворювань, коли збудник вже не виявляється	+	
Кандидозний вагініт		+
Бактеріальний вагіноз		+
Трихомоніаз		+
Змішаний вагініт		+
Післяпологовий період	+	

Отже, препарат Тантум Роза® — надійний, безпечний та зручний у застосуванні протизапальний засіб, висока терапевтична ефективність якого, у тому числі у комплексі з антибіотикотерапією, має широкую доказову базу. Препарат дозволяє швидко усунути свербіж і печіння при запальних захворюваннях жіночих статевих органів, запобігти хронізації процесу і виникненню рецидивів за рахунок впливу на патогенез запалення. До того ж форми випуску препарату Тантум Роза® дають можливість кожній пацієнтці самостійно вирішувати, у який спосіб його застосовувати: готовий стерильний розчин — для вагінального зрошення при вульвовагініті; гранули для приготування розчину — для зовнішнього зрошення при вульвовагініті та для профілактики запальних захворювань у післяпологовий період.

Підготував **Антон Вовчек**

ТАНТУМ РОЗА®
бензидаміну гідрохлорид

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ВАГИНАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ^{1,2}**

- Немедленное уменьшение зуда и жжения уже через 20 минут³
- Профилактика возникновения рецидивов⁴
- Разрешен к применению при беременности и лактации⁵

04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

Краткая характеристика лекарственного средства Тантум Роза® вагинальный раствор 0,1% и гранулы Тантум Роза® по 500 мг для приготовления вагинального раствора.

1. M. Sironi et al. A double-blind, placebo-controlled study of the effect of benzidamine on the intensity of inflammatory cytokine production. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005; 84: 101-106.

2. M. Sironi et al. A double-blind, placebo-controlled study of the effect of benzidamine on the intensity of inflammatory cytokine production. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005; 84: 101-106.

3. С.А. Фегали и др. Эффективность бензидина (Тантум Роза®) в лечении вагинального воспаления при лечении банной и дисбактериоза в перинатальной области в рамках послеродового периода. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62(1): 10-13.

4. Обоскалова Т.А. Эффективность бензидина (Тантум Роза®) в лечении вагинального воспаления при лечении банной и дисбактериоза в перинатальной области в рамках послеродового периода. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62(1): 10-13.

5. Инструкция для медицинского использования лекарственного средства Тантум Роза® Тантум Роза® Тантум Роза® вагинальный раствор 0,1% и гранулы Тантум Роза® по 500 мг для приготовления вагинального раствора. М. 2014.

Современный взгляд на лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является аутоиммунным расстройством, которое характеризуется наличием персистирующей тромбоцитопении, вызванной преждевременным разрушением тромбоцитов ретикулоэндотелиальной системой (преимущественно в селезенке). В соответствии с рекомендациями Американского общества гематологов ИТП следует рассматривать как изолированную тромбоцитопению, не ассоциированную с какой-либо очевидной патологией (J.N. George et al., 1996). Таким образом, ИТП является нарушением, которое диагностируется путем исключения других возможных причин тромбоцитопении (инфекции, реакции на прием лекарственных препаратов, гематологических злокачественных новообразований, диссеминированной внутрисосудистой коагуляции или других аутоиммунных состояний). В то же время при лабораторном анализе может отмечаться стойкая тромбоцитопения на фоне нормального уровня других показателей крови (J.N. George et al., 1998). Диагноз хронической ИТП определяется при наличии тромбоцитопении в течение ≥ 6 мес (R.J. Klaassen et al., 2012).

По данным, представленным в различных источниках, в частности в обзоре клинических исследований J.G. Kelton (2001), тромбоцитопения (при количестве тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$) встречается примерно у 7% беременных, при этом у около 74% из них — умеренной тяжести, или так называемая «случайная тромбоцитопения» (при количестве тромбоцитов $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$). Что же касается ИТП, то ее частота составляет в среднем 1-2 случая на каждую 1000 беременностей. Так, к примеру, в США ежегодно регистрируют 3000-6000 случаев ИТП во время беременности (K.K. Gill et al., 2000).

Наиболее важным симптомом, определяющим высокую вероятность наличия ИТП и указывающим на пониженный уровень тромбоцитов ($30-50 \times 10^9/\text{л}$), является появление незначительных кровоподтеков на коже (D.B. Cines et al., 2005). Клиническая картина у пациентов с ИТП при числе тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$ характеризуется появлением мелкопятнистых или точечных (петехий) геморрагий на коже (L.M. Aledort et al., 2004). В случае, если уровень тромбоцитов падает ниже $10 \times 10^9/\text{л}$, как правило, возникает кровотечение (из кожи, длительное носовое, вагинальное кровотечение, или меноррагия).

В соответствии с классификацией следует рассматривать две формы ИТП: острую и хроническую. Острая форма ИТП — это преимущественно сезонное заболевание, которое обычно возникает вследствие легкой вирусной инфекции или вакцинации и в большинстве случаев носит временный характер (D. Provan et al., 2002). В свою очередь, хроническая форма характеризуется наличием стойкой тромбоцитопении и чаще встречается у молодых женщин (P. Imbach, 2012).

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура ассоциируется с высоким риском развития осложнений во время беременности (преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, несоответствие физических характеристик плода полу и гестационному возрасту: масса тела, рост, или окружность головы) и врожденных пороков развития (ВПР), в том числе и тех, которые приводят к функциональным или косметическим нарушениям у будущего ребенка и требуют хирургического вмешательства.

Как было показано в исследовании D.F. Wyszynski и соавт. (2016) с участием 446 беременных женщин с ИТП, наличие хронической формы данной патологии, а значит, длительная ее продолжительность ассоциируется с более

высоким риском развития серьезных осложнений, таких как потеря плода, мертворождение, преждевременные роды и ВПР. С учетом полученных данных авторы пришли к выводу, что продолжительность ИТП у матери следует рассматривать как важную детерминанту исходов беременности.

Кроме того, не следует забывать, что на фоне ИТП матери у новорожденного ребенка нередко может возникнуть так называемая преходящая неонатальная тромбоцитопения.

Неонатальная тромбоцитопения является довольно частым гематологическим симптомом в неонатальном периоде и обнаруживается у 1-5% детей при рождении и в половине случаев проявляется геморрагическим синдромом. Следует отметить, что тяжелая форма тромбоцитопении при количестве тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ встречается только у 0,1-0,5% новорожденных (A.A. Масчан и соавт., 2010).

На сегодняшний день существует множество исследований, посвященных изучению влияния ИТП на беременность и ее исходы. Так, в ретроспективном исследовании K.E. Weber и соавт. (2003) с участием 92 женщин с ИТП (общее число беременностей — 119), которое длилось 11 лет на базе акушерских отделений двух госпиталей Канады, был оценен риск возникновения кровотечений (во время беременности и при родах) и необходимость в назначении лечения данной патологии во время беременности. У большинства участниц исследования (89%) показатели уровня тромбоцитов составили $<150 \times 10^9/\text{л}$ (тромбоцитопения легкой и средней степени тяжести). Количество случаев кровотечения во время беременности составило 21,5% (25 беременностей). Уровень тромбоцитов у 25,2% младенцев при рождении $<150 \times 10^9/\text{л}$, а у 9% — $<50 \times 10^9/\text{л}$. При этом 14,6% новорожденных нуждались в проведении коррекции гемостатических нарушений. Кроме того, было зарегистрировано два случая смерти плода, один из которых — из-за диффузного кровотечения на фоне тромбоцитопении на 27-й неделе беременности. На основании полученных данных авторы резюмировали, что ИТП во время беременности требует обязательного контроля количества тромбоцитов и может потребовать назначения медикаментозного лечения, направленного на восстановление их уровня до физиологически необходимых значений.

По оценкам A.S. Patil и соавт. (2014), женщины с ИТП имеют 10% риск рождения ребенка с неонатальной тромбоцитопенией ($<50 \times 10^9/\text{л}$). Однако

следует учитывать, что резкое снижение уровня тромбоцитов может произойти не сразу, а на протяжении нескольких дней после рождения вследствие разрушения ретикулоэндотелиальной системой селезенки младенца сенсibilизированных антителами тромбоцитов.

Для определения основных факторов риска развития неонатальной тромбоцитопении K. Nachisuga и соавт. (2014) был проведен ретроспективный анализ анамнестических данных беременных с ИТП и их новорожденных детей, состоявших на учете в отделении акушерства и гинекологии Высшей школы медицинских наук Университета Кюсю (Фукуока, Япония) в период с 2001 по 2013 год. В соответствии с данными об отсутствии или наличии неонатальной тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) все новорожденные были разделены на 2 группы. При сопоставлении групп учитывались такие параметры, как возраст матери, уровень тромбоцитов во время беременности, наличие сопутствующих заболеваний у матери и случаи тромбоцитопении у братьев и сестер ребенка. Также была оценена взаимосвязь между уровнем тромбоцитов у матери (во время родов) и у новорожденного (при рождении).

Как показали результаты исследования, у 13 (19,7%) из 66 новорожденных от 49 матерей была зарегистрирована неонатальная тромбоцитопения. При этом спленэктомия в анамнезе при ИТП у матери, равно как и показатели уровня тромбоцитов у матери и новорожденного, никак не отразились на увеличении/уменьшении риска развития неонатальной тромбоцитопении. Тем не менее очень низкий уровень тромбоцитов у плода в анамнезе матери при предыдущих беременностях указывал на некую корреляционную связь с высоким риском развития неонатальной тромбоцитопении (относительный риск 0,87).

В итоге авторы пришли к выводу о том, что риск развития неонатальной тромбоцитопении плода вследствие ИТП матери во время беременности невозможно определить по анамнестическим данным или количеству тромбоцитов во время родов. Однако случаи неонатальной тромбоцитопении при предыдущих беременностях являются надежным прогностическим фактором риска при последующих.

Как известно, основная цель лечения ИТП — достижение безопасного предупреждающего или купирующего геморрагического синдрома количества тромбоцитов, а не коррекция их числа до нормальных показателей, которые у взрослого человека составляют

$150-450 \times 10^9/\text{л}$ (А.Л. Меликян и соавт., 2014). Количество тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ полностью обеспечивает гемостаз и позволяет проводить как оперативные вмешательства, так и родоразрешение без риска возникновения кровотечений. Безопасной считается концентрация тромбоцитов выше $30-50 \times 10^9/\text{л}$, которая обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма пациента без проявления эпизодов кровотечений и не снижает качества его жизни.

Сегодня существует множество вариантов лечения ИТП, к которым следует отнести назначение кортикостероидов, иммунодепрессантов, проведение спленэктомии или внутривенной инфузии высоких доз иммуноглобулинов класса G (IVIg). Тем не менее всегда стоит учитывать, что в 20% случаев лечение ИТП не приносит никаких результатов (S. Nomura et al., 2002), а некоторые из схем также имеют и негативные стороны. К примеру, схемы лечения, основанные на назначении IVIg, которые рекомендованы в качестве терапии первой линии при тяжелых формах ИТП, характеризуются быстрым наступлением эффекта (увеличение количества тромбоцитов, снижение скорости их разрушения), однако в 75% случаев приводят к появлению головной боли и лихорадке (J.B. Bussel et al., 2007).

Одним из наиболее прогрессивных подходов к лечению тромбоцитопении следует считать использование лекарственных средств на основе гликопротеинов (тромбопоэтина), предназначенных для стимуляции продукции мегакариоцитов и тромбоцитов. На сегодняшний день данный метод успешно применяется у пациентов с иммунной тромбоцитопенией, тромбоцитопенией, индуцированной химиотерапией, при миелодиспластических синдромах, а также у доноров афереза тромбоцитов (S. Vadhan-Raj et al., 2000; M. Peck-Radosavljevic et al., 2000; S. Nomura et al., 2002; X.Y. Lin et al., 2002).

Рекомбинантный тромбопоэтин человека (рч-ТПО), будучи полноразмерным гликозирванным тромбопоэтином с молекулярной массой 90 000 Да, является основным эндогенным регулятором продуцирования тромбоцитов костным мозгом посредством стимуляции выработки и дифференцировки мегакариоцитов.

В нескольких относительно недавних исследованиях было доказано, что применение рч-ТПО позволяет восстановить гемопоэз у пациентов с апластической анемией, что в очередной раз подчеркивает потенциальную терапевтическую роль рч-ТПО (M.J. Olnes et al., 2012; D.M. Townsley et al., 2013).

В многоцентровом рандомизированном исследовании S. Wang и соавт. (2012) была проведена оценка эффективности и безопасности применения рч-ТПО у пациентов с персистирующей первичной иммунной тромбоцитопенией, у которых ранее проведенное лечение с применением кортикостероидов не дало положительных результатов. Для определения преимуществ рч-ТПО все пациенты (n=140) были

рандомизированы в 2 группы: основная группа (n=73) – получавшие рч-ТПО в комбинации с ингибитором синтеза и продукции гормонов передней доли гипофиза (даназол); контрольная группа (n=67) – получавшие только даназол. Во время первой фазы исследования в основной группе пациентов были зарегистрированы более высокие показатели уровня тромбоцитов ($101,2 \times 10^9/\text{л}$), чем в группе контроля ($33,3 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,006$). Основным и общим коэффициентом ответа на лечение также были выше в группе рч-ТПО (38,4 и 60,3%), чем в группе даназола (7,9 и 36,5%; $p=0,0003$ и $p=0,0104$ соответственно). Во время второй фазы 45 пациентам из контрольной группы, чьи показатели уровня тромбоцитов составили $<20 \times 10^9/\text{л}$, была также назначена терапия рч-ТПО, благодаря чему основной и общий коэффициенты ответа у них достигли 31,1 и 66,7% соответственно. После 28-го дня лечения у всех пациентов, получавших рч-ТПО (60,3%), удалось достигнуть показателей количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ что можно расценивать как хороший ответ на лечение. Общее число нежелательных побочных эффектов на фоне применения рч-ТПО составило 13,6%, все они являлись незначительными. Основываясь на полученных данных, авторы сделали вывод о том, что стимуляцию синтеза тромбоцитов посредством назначения рч-ТПО можно рассматривать как надежный и безопасный вариант лечения пациентов с персистирующей первичной иммунной тромбоцитопенией, резистентной к терапии кортикостероидами.

Тем не менее, учитывая широкую доказательную базу эффективности и безопасности рч-ТПО, в частности в онкологической практике для восстановления необходимого уровня тромбоцитов у пациентов после химиотерапии, его применение у беременных пациенток с ИТП до сегодня оставалось под большим вопросом.

В начале 2017 года появились первые данные открытого многоцентрового (8 госпиталей Китая) исследования без контрольной группы Z. Kong и соавт., в котором была подробно рассмотрена эффективность и безопасность нового подхода к лечению ИТП у беременных, резистентных к кортикостероидам и IVIg-терапии, – использования рч-ТПО.

Участие в исследовании приняла 31 беременная с уровнем тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$, частыми эпизодами кровотечения, отсутствием ответа на лечение кортикостероидами или IVIg и развитой рефрактерностью к тромбоцитарной трансфузии. Все пациентки прошли курс лечения рч-ТПО в начальной дозе 300 ЕД/кг один раз в сутки на протяжении 14 дней. В результате проведенной терапии ответ на лечение был зарегистрирован у 23 пациенток: 10 – полный ответ ($\geq 100 \times 10^9/\text{л}$), 13 – хороший ответ ($30-100 \times 10^9/\text{л}$). Авторы отметили, что применение рч-ТПО позволило снизить частоту и длительность кровотечений даже у тех пациенток, у которых ответа на лечение отмечено не было. Лечение рч-ТПО характеризовалось хорошей переносимостью. Из нежелательных побочных явлений были отмечены только головокружение, незначительная слабость, боль в месте инъекции. У новорожденных не отмечалось наличия ВПР или проявлений задержки внутриутробного

развития вплоть до 68 недели наблюдения. Авторы заключили, что применение рч-ТПО является быстрым, потенциально безопасным и эффективным методом лечения ИТП у беременных пациенток при низком ответе или его полном отсутствии к кортикостероидам и IVIg-терапии.

Полученные результаты являются фундаментом для дальнейших исследований терапевтической эффективности и профиля безопасности рч-ТПО при ИТП во время беременности и указывают на хороший потенциал лекарственных средств на его основе для широкого применения в клинической практике в дальнейшем.

Подготовил **Антон Вовчек**



Информация для специалистов медицинской сферы и фармации

Краткая инструкция по применению лекарственного средства ЭМАПЛАГ® (EMAPLUG)

Состав. 1 мл раствора содержит 15 000 МЕ рекомбинантного тромбопоэтина человека.

Фармакологическая группа. Антигеморрагические препараты. Другие системные гемостатики. Код АТХ. B02B X.

Фармакологические свойства. Тромбопоэтин – это гликопротеин, который специфически стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов, способствует образованию и высвобождению тромбоцитов и восстановлению тромбоцитов периферической крови, а также восстановлению общего содержания лейкоцитов.

Показания. Лечение тромбоцитопении, вызванной химиотерапией, у пациентов с солидной опухолью. Терапия с применением лекарственного средства Эмаплаг® рекомендована пациентам с уровнем тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ в случаях, когда врач считает необходимым увеличить количество тромбоцитов.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Тяжелая форма ангиопатии сердца и мозга. Агглютинация крови или недавно перенесенный тромбоз.

Применение. У пациентов с тяжелыми формами инфекционных заболеваний допустимо только после установления контроля над инфекцией.

Упаковка. По 1 мл во флаконе; по 1 флакону в пачке.

Категория отпуска. По рецепту. РП МЗ Украины № UA/15181/01/01 до 21.06.2021 г.

Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения.

Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

ЕМАПЛАГ – основний фізіологічний регулятор процесів розвитку мегакаріоцитів і тромбоцитів

ЕМАПЛАГ специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів

ЕМАПЛАГ містить в 1 мл 15000 ОД рекомбінантного тромбопоетину людини

ЕМАПЛАГ застосовується п/ш ін'єкція 1 раз на добу курсом до 14 днів



Дізнайтесь більше
на сайті www.uf.ua

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕМАПЛАГ®

Склад: 1 мл розчину містить рекомбінантного тромбопоетину людини 15000 ОД, допоміжні речовини: людський сироватковий альбумін, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Фарм. властивості. Тромбопоетин – це гликопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Тяжка форма ангінатії серця та мозку. Агглютинація крові або нещодавно перенесений тромбоз. Застосування пацієнтам із тяжкими формами інфекційних захворювань допускається лише після встановлення контролю за інфекцією. Упаковка. По 1 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України UA/15181/01/01 до 21.06.2021 р. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармации. Для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

* станом на 01.12.2016 за даними сайту "Державний реєстр лікарських засобів України", <http://www.driz.com.ua/>

ЮРІЯ ФАРМ

Фармакогенетика и фармакология фолатов

Подходы XXI века к профилактике врожденных пороков и осложнений беременности

В общей популяции серьезные пороки развития наблюдаются приблизительно у 5% детей (Yagur Y. et al., 2017), однако активный контроль течения беременности, пренатальная диагностика и профилактическое применение современных фармакопрепаратов позволяют уменьшить вероятность рождения ребенка с пороком. Несмотря на широкую известность протекторного действия фолиевой кислоты (ФК), в этой сфере остается множество неразъясненных вопросов.



О современных подходах к фолио-профилактике у планирующих зачатие женщин, беременных и кормящих матерей рассказала **заведующая кафедрой фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко.**

? **Актуально ли в настоящее время применение фолатов в акушерстве, или пороки развития уже под контролем?**

— Несмотря на прогресс медицинской науки, врожденные пороки развития (ВПР) продолжают оставаться одной из наиболее острых медико-социальных проблем современности. На протяжении 4 недель после рождения от причин, связанных с ВПР, в мире ежегодно умирает около 276 тыс. новорожденных (Fischer M. et al., 2017). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, именно пороками развития обусловлены 20% случаев детской заболеваемости и инвалидности, а также 15-20% летальных исходов. Точной статистики ВПР в Украине не существует, что дополнительно осложняет оптимизацию медицинской помощи таким детям (Антипкін Ю.Г. і співавт., 2015). Создание и поддержание оптимального фолатного статуса вот уже более 30 лет является ядром периконцепционной профилактики ВПР, в первую очередь наиболее опасных и достаточно распространенных подгрупп аномалий развития, а именно **дефектов нервной трубки (ДНТ) и врожденных пороков сердца (ВПС).**

Для профилактики ВПР в большинстве европейских стран **придерживаются стратегии назначения ФК по 400 мкг/сут до зачатия и во время беременности**, поскольку фолаты играют значительную роль в стимуляции эритропоэза, синтезе аминокислот и нуклеиновых кислот, витаминов, участвуют в обмене холина, гистидина, обеспечивают метилирование ДНК и РНК, способствуют развитию быстрорастущих тканей эмбриона, а также созреванию и функционированию плаценты, осуществляя антиатерогенное и эстрогеноподобное действие.

Назначение препаратов ФК сопровождается выраженным снижением риска развития всех ВПР. В частности, обсервационное голландское исследование выявило снижение частоты ВПС на 18% при приеме ФК на ранних этапах беременности (van Beunum I.M. et al., 2010).

Согласно данным статистики, в Украине ежегодно рождается около 4,5 тыс. детей с ВПС, в основном это дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток, тетрада Фалло, коарктация аорты, транспозиция магистральных сосудов, стеноз аорты и легочной артерии. Смертность от подобных пороков составляет около 177 случаев на 100 тыс. живорожденных детей, из которых 90% умирает на первом году жизни (Кривоустов С.П., 2007). Таким образом, этот вопрос по-прежнему актуален и, к сожалению, будет оставаться таковым в ближайшем будущем.

? **Является ли коррекция недостаточности фолатов мерой профилактики невынашивания беременности и плацентарной дисфункции?**

— Безусловно. Фолаты — активные участники цикла однокислотных кислот, чрезвычайно важного для успешного течения беременности в целом и роста плода в частности. Интегральным показателем активности этого цикла является концентрация циркулирующего общего гомоцистеина (ГЦ). **Гипергомоцистеинемия у беременной — предиктор преэклампсии, гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, ДНТ, ранних спонтанных абортов, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития плода, а также сосудистых осложнений беременности и родов, в частности тромбозов и тромбоэмболий (Obeid R., Herrmann W., 2005; Ray J.G. et al., 2007; Ronnenberg A.G. et al., 2002; Yajnik C.S. et al., 2005; Аржанова О.Н., 2010; Ефимов В.С., Цакалов А.К., 1999).** Это связано с тем, что ГЦ оказывает на клетку токсическое действие, для снижения которого необходимо превращение ГЦ в метионин. Это возможно исключительно при участии ФК. В связи

с высоким уровнем употребления мяса в отечественной популяции основной причиной гипергомоцистеинемии выступает дефицит фолатов, в отличие, например, от Индии, где распространено вегетарианство, при котором наблюдается недостаток витамина В₁₂ (Katre P. et al., 2010). Кроме детоксикации ГЦ, биологические эффекты фолатов включают их участие в синтезе ДНК и РНК, а также в метаболизме аминокислот. Например, метилирование дезоксиридилата с образованием тимидилата (часть процесса синтеза ДНК, необходимая для полноценного деления клеток) является зависимой от ФК реакцией (Fischer M. et al., 2017).

Именно эти процессы, предусматривающие наличие достаточного количества ФК (нейтрализация ГЦ путем метилирования, активный синтез ДНК и усиленное деление клеток в период активного роста эмбриона), лежат в основе развития здорового плода, т.е. коррекция фолиевой недостаточности у беременных крайне необходима. Кроме того, существуют данные, что прием препаратов ФК до и в период беременности снижает риск рождения детей с синдромом Дауна (Hollis N.D. et al., 2013; Patterson D., 2008).

? **Известно, что ФК в больших количествах содержится в зелени. Достаточно ли беременным полноценного питания с высоким содержанием овощей и фруктов для поддержания адекватного фолатного статуса?**

— Необходимая норма ФК для беременных составляет 400 мкг/сут (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2012). **Женщинам с неотягощенным акушерским анамнезом, планирующим беременность, следует употреблять 400 мкг/сут ФК за 3 мес до зачатия и в течение I триместра беременности, а при наличии факторов риска (случаи ДНТ в акушерском и семейном анамнезе, сахарный диабет, эпилепсия) — значительно больше (Курцер М.А., Гродницкая А.Э., 2011).** Такие дозы ФК содержатся приблизительно в 800 г свежего салата, 500 г свежей петрушки или 500 г вареной печени. Без сомнения, в реальных условиях ежедневно придерживаться таких диетических требований невозможно (Ших Е.В., Махова А.А., 2013). Кроме того, содержание фолатов в пище во многом зависит от технологии ее приготовления. Например, фолаты животного происхождения более стойкие к термическому воздействию, в то время как фолаты растительного происхождения при тепловой обработке разрушаются. Таким образом, концентрация этих веществ в пище зависит не только от продукта, но и от способа и длительности приготовления блюда (McKillop D.J. et al., 2002). Это является обоснованием важности применения фолатных комплексов.

? **Во многих странах мира применяется обогащение продуктов ФК. Считаете ли Вы эту меру профилактики необходимой для Украины?**

— Обязательная фортификация зерновых продуктов (140 мкг ФК / 100 г зерна) в США действует с 1996 г. Затем этой стратегии последовали Канада, Коста-Рика, Чили и еще около 80 стран (Fischer M. et al., 2017; Mills J.L., 2017). Несомненно, обогащение зерновых продуктов ФК сопряжено с масштабным снижением распространенности ДНТ и других ВПР в мире (Atta C.A. et al., 2016). Внедрение фортификации продуктов ФК в Канаде за 22 года способствовало выраженному уменьшению риска ВПС, а именно коарктационных ВПС — на 27%, коарктации аорты — на 23%, дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородки — на 15 и 18% соответственно (Liu S. et al., 2016).

Обогащение пищи ФК особенно актуально в аспекте незапланированных беременностей (согласно данным литературы, они составляют около 50%), поскольку при поздней их диагностике для достижения адекватного фолатного статуса остается недостаточно времени (Mills J.L., 2017).

Недостатками стратегии обязательного обогащения пищевых продуктов ФК являются постоянное пребывание всей популяции под действием этого соединения и значительные риски супрафизиологического поступления фолатов в организм. Этот вопрос до сих пор вызывает активные дебаты в Евросоюзе, поскольку прием высоких доз ФК на протяжении длительного времени способен привести к возрастанию риска развития рака, бронхиальной астмы, когнитивных нарушений, двуплодных беременностей и аутизма у детей, а также к маскированию В₁₂-дефицитной анемии (Fischer M. et al.,

2017). В отличие от фортификации зерна ФК прием средств на основе этой кислоты назначается целевой группе: женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, беременным и кормящим.

? **Когда нужно начинать применение ФК и какова его продолжительность?**

— Естественно, однозначных рекомендаций не существует, поскольку исходный фолатный статус у каждой отдельно взятой женщины может отличаться. Целесообразно назначать ФК всем женщинам, планирующим беременность.

Известно, что формирование нервной трубки завершается приблизительно на 18-28-й день гестации, т.е. основные ДНТ возникают до этого времени, а первое обращение в женскую консультацию и, соответственно, назначение ФК обычно происходит несколько позже (Katre P. et al., 2010; Detrait E.R. et al., 2005). В связи с этим хочется акцентировать внимание на периконцепционной фолиопротекции, а именно на начале приема фолатов за 3 месяца до предполагаемого зачатия.

? **Возможна ли передозировка ФК?**

— Возможна, поскольку ФК характеризуется гораздо большей биодоступностью, чем природные фолаты. Она быстро всасывается в тонком кишечнике и с током крови поступает ко всем органам. Белки — транспортеры фолатов — связывают кислоту более активно, чем тетрагидрофолаты — биоактивные производные ФК, что ведет к угнетению транспорта тетрагидрофолатов и, соответственно, к снижению выраженности их эффекта (Ohrvik E., 2013; Tam C. et al., 2012). Кроме того, высокая концентрация ФК повышает риск развития онкологических заболеваний: масштабное исследование (n=25 400) продемонстрировало возрастание риска рака грудной железы на 20% при употреблении ФК в дозе более 400 мкг/сут и на 70% — в дозе свыше 850 мкг/сут (Kim Y.I., 2006; Stolzenberg-Solomon R.Z. et al., 2006).

В исследовании P. Kelly и соавт. (1997) было обнаружено, что назначение ФК в дозе более 800 мкг/сут способно приводить к накоплению неметаболизированной кислоты в сыворотке крови, а R. Obeid и соавт. (2013) указывают на появление этого вещества в крови при назначении доз >200 мкг. Неметаболизированная и, соответственно, биологически неактивная ФК способна блокировать рецепторы, взаимодействующие с активными формами фолатов (Радзинский В.Е., 2014). Таким образом, прием препаратов ФК парадоксально приводит к нарастанию фолатного дефицита.

? **Как осуществляется метаболизм экзогенной ФК в организме?**

— Термин «фолаты» обозначает как природные пищевые вещества фолиевого происхождения (преимущественно в форме полиглутаматов), так и непосредственно ФК — полностью окисленную моноглутаматную форму витамина В₉. Метаболизм этих двух форм существенно отличается: пищевые фолаты проходят простые химические преобразования в слизистую оболочку кишечника, активно всасываются и транспортируются по организму. В свою очередь, ФК нуждается в двухэтапной трансформации, происходящей преимущественно в печени при воздействии ферментов. Только активированная в каскаде биохимических превращений молекула ФК включается в метаболические процессы (Patel K.R., Sobczynska-Malefora A., 2017). Таким образом, синтетическая ФК — это пролекарство, для превращения в активный метаболит требуются специальные ферменты фолатного цикла, в частности метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР).

Основной активной формой ФК является L-5-метилтетрагидрофолат (L-5-МТГФ), составляющий около 98% фолатов плазмы крови (Pietrzik K. et al., 2010; Гринберг Д.А. и соавт., 2012).

? **Сегодня все более актуальной становится проблема XXI века — из-за нелетальных мутаций и генного полиморфизма у каждой второй женщины синтетическая ФК может не усваиваться, так как отсутствует фермент, который метаболизирует ФК до активного фолата, или снижена его активность. Так ли это?**

— Да, к сожалению, не у всех женщин возможно достижение биологического эффекта от употребления

непосредственно ФК, поскольку это вещество требует сложной многоэтапной биохимической активации. Как уже упоминалось, фолатный цикл – это каскадный процесс синтеза метионина из гомоцистеина, контролируемый тремя ферментами, основным из которых является именно МТГФР. Это значит, что фолиевая кислота просто не будет оказывать свое действие у женщин – носителей полиморфных генов.

МТГФР — ключевой фермент фолатного метаболизма — катализирует образование L-5-МТГФ, что необходимо для превращения гомоцистеина в метионин. Мутации гена МТГФР служат основой для снижения активности этого фермента и, соответственно, развития ВПР. В частности, существует вариант гена МТГФР, в котором цитозин в положении 677 заменен на тимин (полиморфизм С677Т). Наиболее активный подвид МТГФР кодируется генотипом СС. Однако у 12% европейцев наблюдается генотип ТТ, а у 43% — СТ, т.е. больше половины жителей Европы обладают генотипом, связанным со сниженной активностью МТГФР. Современные реалии таковы, что синтетическая фолиевая кислота может не усваиваться у каждой второй женщины. В исследованиях *in vitro* было показано, что активность МТГФР при генотипе ТТ на 75% ниже, чем при генотипе СС, это особенно значимо при низком содержании в крови ФК (Ших Е.В., Махова А.А., 2013). Кроме того, установлено, что вариант гена МТГФР С677Т выступает врожденным фактором риска ДНТ, вызывая до 19% случаев этой разновидности ВПР (Prinz-Langenohl R. et al., 2009; Мальцева Л.И., Павлова Т.В., 2011).

Точная статистика относительно генетического статуса женщин Украины отсутствует, однако данные европейских стран свидетельствуют о достаточно высокой распространенности полиморфизмов, сопровождающихся сниженной активностью МТГФР. Учитывая этот факт, а также высокую стоимость генодиагностики, простым способом предупреждения дефицита фолатов является назначение всем нуждающимся в этом женщинам непосредственно активных фолатов, а не самой ФК.

 **Что такое Метафолин®, и как он решает проблему отсутствия усвоения ФК при некоторых генотипах?**

– Метафолин® – это производное ФК, созданное на базе ее активного метаболита L-5-МТГФ и отличающееся от последнего исключительно наличием иона кальция. Повторю, что L-5-МТГФ является основной биоактивной формой фолатов, однако его непосредственное клиническое употребление невозможно в связи с ограниченной стабильностью этого вещества. Доступным для применения L-5-МТГФ сделало изобретение молекулы Метафолина – стабильной кальциевой соли, быстро распадающейся в организме на ионы кальция и собственно L-5-МТГФ, который далее осуществляет все важные функции фолатов (Pietrzik K. et al., 2010).

В клинических исследованиях показано, что независимо от генотипа фермента МТГФР L-5-МТГФ обладает большей биодоступностью и более активно способствует повышению уровня фолатов в плазме крови, чем такая же доза ФК (Prinz-Langenohl R. et al., 2009). Кроме того, Метафолин® характеризуется меньшим количеством лекарственных взаимодействий и реже маскирует симптомы В₁₂-дефицитной анемии (Pietrzyk K. et al., 2010). Таким образом, препараты на основе Метафолина – природной биоактивной формы фолатов – являются более эффективным средством профилактики ВПР, чем витаминные добавки, содержащие ФК. Проще говоря, Метафолин® – это активный фолат со 100% биодоступностью, идентичный природным фолатам, содержащимся в пищевых продуктах и организме человека (Ших Е.В., Махова А.А., 2013). Применение метаболитов, не требующих предварительной активации, обеспечивает достижение необходимого результата у всех женщин независимо от генетических особенностей и активности ферментов фолатного цикла. Использование активных метаболитов – яркий пример воплощения персонализированной медицины в клиническую практику.

 Существуют ли соответствующие современным требованиям комплексные препараты, которые содержат необходимые беременным нутриенты, в частности активные фолаты и другие витамины?

— Современная фармацевтическая наука динамично развивается, благодаря чему разработаны и внедрены в практику фолатные комплексы, которые содержат не только фолаты (ФК и Метафолин®), но и другие витамины (С, РР, Е, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂). Особое преимущество комплексных средств — многофакторное влияние на метаболизм, поскольку пути обмена витаминов и кофакторов ферментов часто связаны между собой в сложных циклах. В частности, витамины В₂, В₆, В₁₂, а также их производные выступают кофакторами ферментов фолатного цикла, т.е. при их отсутствии или дефиците

полноценное осуществление метаболизма фолатов невозможно. S. Hustad и соавт. (2000) показали, что высокий уровень витамина B₂ ассоциируется со снижением концентрации токсичного ГЦ. Кроме того, препараты на основе ФК в дозе 400 мкг/сут снижают содержание ГЦ более выраженно у лиц с высоким уровнем этого витамина независимо от полиморфизма генов МТГФР (Moat S.J. et al., 2003). Аналогичные результаты были получены и для витамина B₆ (Hao L. et al., 2007; Candito M. et al., 2008). Обмен пантотеновой и аскорбиновой кислот также тесно связан с метаболизмом фолиевой кислоты и цианокобаламина в период беременности (Ших Е.В., Махова А.А., 2013). Эффективность прекоцепционной профилактики ВПР фолатными комплексами на основе ФК, витаминов B₁, B₂, B₆, B₁₂, E, A, D, PP и C в снижении риска развития ДНТ подтверждена во многих интервенционных исследованиях (Czeizel A.E., Dudas I., 1992; Smithells R.W. et al., 1981). Таким образом, применение фолатных комплексов является клинически целесообразным, а минимизация количества принимаемых таблеток повышает приверженность к их приему.

В испытании, в котором проводилось сравнение эффективности фолатных комплексов и монопрепарата ФК, было показано, что риск ДНТ снизился на 92% при приеме комплексных средств и лишь на 32% – при монотерапии ФК. Подобные результаты были получены и в других исследованиях (Czeizel A.E., 2004; Громова О.А., 2012). Это является свидетельством того, что метаболизм

витаминов и витаминоподобных веществ тесно связан, и зачастую осуществление жизненно важных функций этих субстанций возможно лишь в условиях достаточного количества всех перечисленных компонентов.

Инновационные диетические добавки Фемибийон® Наталкер I и II (Merck KGaA & Co, Германия) – это фолатные комплексы для женщин, планирующих беременность, беременных и кормящих матерей. Фемибийон® содержит 400 мкг фолатов: 200 мкг фолиевой кислоты и 208 мкг метаболитов (что соответствует 200 мкг ФК). Не требуя дополнительных химических преобразований, Метафолин® обеспечивает быстрое достижение оптимального фолатного статуса.

Хочу отметить, что Фемибион® содержит Метафолин®, ФК, а также витамины – активаторы фолатного цикла, что позволяет достичь необходимого уровня фолатов у женщин со всеми генотипами фермента МТГФР. Таким образом, применение комплекса Фемибион® Наталкер в прекоцепционный период, во время беременности и лактации обеспечивает снижение риска ВПР, в том числе ДНТ и пороков сердца, а также гестационных осложнений, таких как невынашивание, преэклампсия, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др. Фемибион® позволяет достичь достаточного уровня фолатов даже у тех беременных, у которых фолиевая кислота не усваивается.

Підготувала **Лариса Стрильчук**



Важливо! Для досягнення оптимального результату при прийомі препаратів з фолатами необхідно виконувати рекомендації лікаря та дотримуватися інструкцій до застосування.

Що таке Метафолін®, і як він вирішує проблему відсутності засвоєння ФК при деяких генотипах?

Метафолін® – це виробний метаболіт L-5-MTHF, який відрізняється від останнього виключно наявністю іона кальція. Повторюю, що L-5-MTHF є основною біологічною формою фолатів, однак його безпосереднє клінічне використання неможливо через обмежену стабільність цього речовини. Доступним для застосування L-5-MTHF зробило винахід молекули Метафоліну – стабільної кальцієвої солі, швидко розпадається в організмі на іони кальція та власне L-5-MTHF, який далі виконує всі важливі функції фолатів (Pietrzik K. et al., 2010).

В клінічних дослідженнях показано, що незалежно від генотипу ферменту MTHFR L-5-MTHF має більшу біодоступність і активніше сприяє підвищенню рівня фолатів у плазмі крові, ніж така ж доза ФК (Prinz-Langenohl R. et al., 2009). Крім того, Метафолін® характеризується меншим кількістю лікарських взаємодій і рідше маскує симптоми B₁₂-дефіцитної анемії (Pietrzyk K. et al., 2010). Таким чином, препарати на основі Метафоліну – природної біологічної форми фолатів – є більш ефективним засобом профілактики ВПР, ніж вітамінні добавки, які містять ФК. Проще кажучи, Метафолін® – це активний фолат з 100% біодоступністю, ідентичний природним фолатам, які містяться в їжі та організмі людини (Ших Е.В., Махова А.А., 2013). Використання метаболітів, не вимагаючи попередньої активації, забезпечує досягнення необхідного результату у всіх жінок незалежно від генетичних особливостей та активності ферментів фолатного циклу. Використання активних метаболітів – яскравий приклад реалізації персоналізованої медицини в клінічну практику.

Чи існують відповідні сучасним вимогам комплексні препарати, які містять необхідні для вагітних нутриенти, зокрема активні фолати та інші вітаміни?

Сучасна фармацевтична наука динамічно розвивається, завдяки чому розроблені та введені в практику фолатні комплекси, які містять не тільки фолати (ФК і Метафолін®), але й інші вітаміни (C, PP, E, B₁, B₂, B₅, B₆, B₁₂). Особливу перевагу мають комплексні засоби з багаточисельним впливом на метаболізм, оскільки шляхи обміну вітамінів та кофакторів ферментів часто пов'язані між собою в складних циклах. Зокрема, вітаміни B₂, B₆, B₁₂, а також їх виробничі предшуми є кофакторами ферментів фолатного циклу, тобто вони сприяють перетворенню ФК в активний метаболіт.

The advertisement features a close-up photograph of a woman's face, focusing on her eyes and mouth. The background is a soft, warm tone. The text is overlaid on the image in white and yellow fonts. At the top right, there are logos for Dr.Reddy's and Merck. In the center, there is a large white box containing the main headline in Ukrainian. Below it, another line of text is present. On the bottom left, the product name 'femibion' is written in a stylized font, followed by 'Наталкер I та II'. To the right of the product name, there is a paragraph of text describing the product as an original folate complex from Germany. Below this, another line of text lists the ingredients. On the bottom right, there is a circular badge indicating its status as the number 1 choice for pregnant women in Europe.

**Подаруйте дитині більше,
ніж просто красиві очі.**

Ви можете вплинути на це набагато більше, ніж думаєте!

femibion
Наталкер I та II

Оригінальний фолатний комплекс з Німеччини для тих, хто планує вагітність, вагітних та годуючих жінок²

Фолієва кислота + МЕТАФОЛІН® + вітаміни, йод, а також ДГК¹

**Для вагітних
№1
В ЄВРОПІ**

© 2019 Dr. Reddy's Laboratories Pvt. Ltd. All rights reserved. Dr. Reddy's Laboratories Pvt. Ltd. is a registered trademark of Dr. Reddy's Laboratories Pvt. Ltd. in India and other countries. Dr. Reddy's Laboratories Pvt. Ltd. is a subsidiary of Dr. Reddy's Group. Dr. Reddy's Group is a leading pharmaceutical company in India and other countries. Dr. Reddy's Group has a long history of providing quality products to patients worldwide. Dr. Reddy's Group is committed to innovation and research to develop new drugs and therapies for various diseases. Dr. Reddy's Group is also committed to social responsibility and environmental sustainability. Dr. Reddy's Group is a member of the World Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (WFPA) and the International Association of Drug Manufacturers (IADM). Dr. Reddy's Group is also a member of the Indian Pharmaceutical Association (IPA) and the European Association of Pharmaceutical Manufacturers (EAPM). Dr. Reddy's Group is proud to be part of the global pharmaceutical community and to contribute to the well-being of humanity.

ПРОТЕФЛАЗІД®

ЕТІОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ



Рекомендоване одночасне застосування

Протефлазід® краплі та Протефлазід® супозиторії*



- ✓ папіломавірусна інфекція
- ✓ генітальний герпес
- ✓ інфекції змішаної етіології

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

Склад: 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазід (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96%. **Показання.** Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених вірусами простого герпесу (Herpes simplex) 1-го та 2-го типів; вірусами опістотрофного герпесу та вітряної віспи (Herpes Zoster, 3-й тип); вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр), гострої та хронічної активної форми; вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірус). Лікування та профілактика грипу та інших ГРВІ, в тому числі пандемічних штамів грипу. У складі комплексного лікування гепатитів В та С, вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо); ВІЛ-інфекції та СНІДу. Етіотропна терапія легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN1 та CIN2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. У складі комплексної терапії інших форм захворювань, викликаних папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунку або дванадцятипалої кишки. **Спосіб застосування та дози.** Схема прийому препарату Протефлазід®, краплі, в залежності від віку: від народження до 1 року 1 крапля на добу; 1 – 2 роки 1 крапля 2 рази на добу; 2 – 4 роки 2 краплі 2 рази на добу; 4 – 6 років 4 краплі 2 рази на добу; 6 – 9 років 9 крапель 2 рази на добу; 9 – 12 років 10 крапель 2 рази на добу; діти віком від 12 років та дорослі 12-15 крапель 2 рази на добу. Тривалість застосування препарату Протефлазід® залежить від показань та перебігу. **Побічні реакції.** В осіб із підвищеною чутливістю, можуть мати місце реакції гіперчутливості. Рідко – еритематозні висипання, свербіж. Спостерігаються поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу. У поодиноких випадках можливий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Біолік», ТОВ «Тернофарм», ПрАТ «Фітофарм», ПАТ «Фармак». **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

* Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії

Склад: діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазиду, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: бутилгідроксіанізол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г. **Показання.** Лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених вірусами простого герпесу (Herpes simplex) I-го та II-го типів, цитомегаловірусами та вірусами Епштейна-Барра; вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штамми. У складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреаплазми). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Супозиторії застосовувати вагінально. Для лікування генітальних захворювань, спричинених вірусами герпесу 1-го та 2-го типів, застосовувати по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 7-10 днів і більше до зникнення симптомів захворювання. Для лікування рецидивуючої герпетичної інфекції, у тому числі при наявності цитомегаловірусної інфекції та інфекції Епштейна-Барра – по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 10 днів протягом 3 місяців (щомісячно по 10 днів). У разі наявності папіломавірусної інфекції та/або герпетичних інфекцій у поєднанні з бактеріальними, грибковими інфекціями застосовувати по 1 супозиторію 2 рази на добу щомісячно по 14 днів протягом 3 місяців. **Особливості застосування.** Етіопатогенетичну терапію захворювань, зазначених у розділі «Показання», крім місцевої терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), необхідно доповнити пероральним застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою та у дозах, вказаних у відповідній інструкції. **Побічні реакції.** Можливий незначний місцевий свербіж або печія слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Фармекс Груп». **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

Жовтень 2017. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей. Реєстраційні посвідчення №UA4220/01/01, №UA4220/02/01. Дієсні до 17.02.2021.



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».

Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 136-Б
Тел/факс: (044) 594-05-96 office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua

www.proteflazid.com.ua



Новые аспекты в лечении микст-инфекции в гинекологической практике

Этиология микст-инфекций зачастую ассоциируется с бактериальными, протозойными и грибковыми микроорганизмами в различных сочетаниях. Согласно этим представлениям, традиционное этиологическое лечение включает антибактериальные, антитрихомонадные, противогрибковые препараты. На Пленуме Ассоциации акушеров-гинекологов Украины и научно-практической конференции с международным участием «Акушерство, гинекология и репродуктология: образование, клиника, наука» (22 сентября 2017 года, г. Одесса) были подняты актуальные вопросы о роли вирусов в этиологии и патогенезе микст-инфекций; о влиянии вирусного компонента на течение заболевания; о необходимости противовирусной терапии у пациенток со смешанными урогенитальными инфекциями.

О новых аспектах в решении данного вопроса рассказал в своем выступлении заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, профессор, доктор медицинских наук Василий Алексеевич Бенюк.

Общеизвестно, что в структуре инфекционной гинекологической патологии преобладают микст-инфекции, основными возбудителями которых являются хламидии, микоплазмы, трихомонады, гонококки и др. В последнее время этиологическая парадигма микст-инфекций постепенно изменяется, поскольку вирусы продолжают вытеснять других возбудителей. Об этом свидетельствуют данные ВОЗ и многих мировых исследований относительно этиологической структуры микст-инфекций.

По данным Информационного бюллетеня ВОЗ за 2016 г., в мире 500 млн человек инфицированы генитальным герпесом и еще 290 млн женщин — вирусом папилломы человека (ВПЧ). Суммарно инфицированы вирусами около 800 млн человек. При этом бактериальные и протозойные инфекции (хламидиоз, гонорея, сифилис, трихомониаз) диагностируются ежегодно у 357 млн человек.

С данными ВОЗ коррелируют и данные проведенных исследований. Так, в исследовании Е.А. Сосновой (2011) показано, что при воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ) генитальный герпес встречается в 33,6% случаев, цитомегаловирус — в 17,9%, ВПЧ — в 12,2%. При этом уреоплазмы являются причиной заболевания у 14,8% женщин, хламидии — у 11,6%, микоплазмы — у 9,9%.

Наличие вирусов в этиологической структуре микст-инфекций игнорировать невозможно.

Присутствие возбудителей вирусной природы в микст-инфекциях приводит к снижению общего и местного иммунитета. Как следствие, заболевания, вызванные смешанной вирусно-бактериальной инфекцией, имеют более длительное и тяжелое течение с высоким риском хронизации и рецидивирования; достичь стойкого излечения довольно сложно, а манифестация одних инфекций может наблюдаться уже после санации других. Вирусы приводят к тяжелым органическим поражениям генитальной сферы, оказывают крайне негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины, вызывают осложнения беременности и патологию плода.

Вирус простого герпеса (ВПГ) (ВПГ-2, реже — ВПГ-1, цитомегаловирус) — частый элемент ассоциации возбудителей микст-инфекций. В мире ВПГ-1 инфицированы около 3,7 млрд человек в возрасте до 50 лет (67% населения), ВПГ-2 — около 417 млн человек в возрасте 15–49 лет (11% населения). При этом ВПГ-2 чаще инфицируются женщины, чем мужчины: в 2012 г. носителями инфекции являлись примерно 267 млн женщин и 150 млн мужчин. Это объясняется тем, что половым путем ВПГ передается чаще от мужчины к женщине, а не наоборот. Следует отметить, что наличие ВПГ-2 увеличивает риск инфицирования ВИЧ-инфекцией в 3 раза, а у лиц с сочетанием ВИЧ-инфекции и ВПГ-2 повышен риск передачи вируса иммунодефицита (ВОЗ, 2017).

Необходимо также учитывать возможное присутствие ВПЧ в вирусно-бактериальных ассоциациях. За последние 50 лет открыто более 300 видов папилломавируса, 80 из них — патогенные для человека. При инфицировании большинство женщин (около 80%) излечиваются от ВПЧ в течение 9–15 мес от момента заражения без лечения (транзиторная инфекция). У 2–10% женщин иммунная система не способна самостоятельно элиминировать инфекционный агент и вирус продолжает персистировать, что приводит к нарушениям процесса апоптоза инфицированных клеток, их усиленной пролиферации с последующей опухолевой трансформацией. Процесс этот — длительный. В среднем от момента инфицирования ВПЧ до развития рака шейки матки (РШМ) проходит 10–20 лет. Теоретически у врача более чем достаточно времени, чтобы на стадиях, предшествующих малигнизации, предотвратить развитие РШМ.

В Украине, согласно данным Национального канцер-реестра (2017), общее количество пациенток, состоящих на учете у онколога с диагнозом РШМ, в 2016 г. составило

52 157 чел., против 52 010 в 2015 году. В общей структуре заболеваемости раком в 2016 г. РШМ поднялся с 5-й на 4-ю позицию. В структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин в возрасте 18–29 лет РШМ занимает 3-тью позицию, в возрасте 30–54 года — 2-ю. Количество женщин, умерших от РШМ в период 2015–2016 гг., в нашей стране составило 1687 человек.

Учитывая тот факт, что вирусы сегодня все чаще встречаются в этиологической структуре микст-инфекций, и осознавая тяжесть последствий вирусных поражений, специфическая противовирусная терапия должна стать неотъемлемой частью этиологического лечения микст-инфекций.

Поскольку при микст-инфекциях существует необходимость в назначении большого количества препаратов разнонаправленного действия, при выборе средства для этиологического лечения вирусной составляющей особенно важны такие свойства противовирусного препарата:

- непосредственное действие на вирус;
- возможность комбинирования с противомикробными и другими препаратами;
- наличие дополнительных полезных свойств, которые могут быть использованы при лечении, для предупреждения полипрагмазии;
- минимум побочных эффектов.

С целью этиотропного лечения вирусных и вирусно-бактериальных микст-инфекций в своей клинике мы давно и успешно используем оригинальный препарат Протефлазид®, который отечественная компания ООО «НПК «Экофарм» вывела на фармацевтический рынок Украины более 15 лет назад в лекарственной форме капель для перорального и местного применения.

Протефлазид® — препарат прямого противовирусного действия. Действующее вещество Протефлазида (флавоноиды) ингибирует синтез ДНК- и РНК-вирусов в инфицированных клетках за счет угнетения активности вирусоспецифических ферментов РНК- и ДНК-полимераз, тимидинкиназы и обратной транскриптазы. В результате репликация вируса становится невозможной. Важным фактом, повлиявшим на выбор нами применения препарата Протефлазид® для достижения поставленных целей, является то, что в доклинических исследованиях было доказано его специфическое противовирусное действие на ВПГ и ВПЧ. Так, при лечебном воздействии различных концентраций биологически активных веществ (БАВ), входящих в состав препарата Протефлазид®, *in vitro* отмечалась выраженная противогерпетическая активность; ингибция репродукции вируса герпеса на 6,0–3,0 lg ТЦД₅₀. В свою очередь, применение препарата в эксперименте *in vitro* позволило достичь снижения инфекционного титра ВПЧ более 2 lg ID₅₀.

Прямое противовирусное действие Протефлазида дополняется системным и местным иммуотропным действием.

Протефлазид® способствует синтезу эндогенных интерферонов альфа и гамма (IFNα и IFNγ), повышая неспецифическую защиту организма против вирусных и бактериальных инфекций. Важно, что иммуностимулирующее действие Протефлазида не вызывает рефрактерности иммунной системы. В современных исследованиях установлено, что при непрерывном применении препарата на протяжении 6 мес у пациентов с герпесвирусной инфекцией отсутствовала гипореактивность (рефрактерность) иммунной системы.

Протефлазид® нормализует местный иммунитет (лизоцим, секреторный IgA, C₃-компонент комплемента) и способствует более быстрой элиминации возбудителей; восстанавливает барьерную функцию слизистой влагалища и шейки матки, тем самым препятствуя развитию повторной инфекции. Применение препарата Протефлазид® позволяет устранить дисбиотические нарушения микрофлоры половых путей, восстановить нормальный биотоп влагалища, а также ускорить регенеративный процесс эпителия слизистой оболочки.

В клинической практике нами доказана эффективность схемы комбинированного применения препарата Протефлазид® в каплях (системно) и интравaginaльно (местно) в виде тампонов с раствором препарата. Одновременное пероральное и интравaginaльное применение



В.А. Бенюк

препарата Протефлазид® в каплях при дисплазии шейки матки (CIN-1, CIN-2) повышает эффективность терапии на 30% в сравнении только с пероральным приемом препарата.

С учетом необходимости одновременного системного и интравaginaльного применения препарата для лечения пациенток с вирусными инфекциями и вирусно-бактериальными микст-инфекциями производителем разработана новая лекарственная форма препарата — Протефлазид® суппозитории.

В нашем исследовании на базе кафедры акушерства и гинекологии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца проведена сравнительная оценка эффективности и переносимости препаратов Протефлазид® суппозитории и Протефлазид® капли при интравaginaльном применении у пациенток с микст-инфекциями.

В исследовании приняли участие 70 женщин с хламидийно-герпетической инфекцией в возрасте 18–51 год, которые были случайным образом разделены на 2 группы в соотношении 1:1. Для лечения хламидийной инфекции всем пациенткам назначен курс соответствующей антибактериальной терапии. I группа (основная) получала Протефлазид® суппозитории на протяжении 14 дней. II группа (контрольная) получала референтный препарат Протефлазид® капли 2 р/день на протяжении 14 дней в форме вагинальных тампонов, обработанных раствором препарата (на 3 мл Протефлазида 20 мл 0,9% NaCl). Время экспозиции тампонов составляло 30–40 мин.

Контроль показателей проводился до начала исследования, по окончании курса терапии и через 4 недели после лечения.

Как показали результаты, эффективность лечения препаратом Протефлазид® суппозитории составила 97,1%. После проведенного лечения в контрольных точках ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия шейки матки не было выявлено ни у одной пациентки обеих групп, хотя его наличие определялось у всех пациенток при скрининге.

И в основной, и в контрольной группах в результате лечения получено достоверное повышение показателей местного иммунитета. Уровень секреторного IgA и уровень лизоцима повысился уже к 14-му дню лечения и оставался достоверно высоким на протяжении всего периода наблюдения. Уровень C₃-компонента комплемента в основной группе значимо увеличился к окончанию курса лечения и вернулся к исходному уровню к окончанию срока наблюдения.

Дополнительное свидетельство эффективности проводимой терапии — это снижение уровня серологических маркеров IgM ВПГ и повышения уровня IgG ВПГ в обеих группах после 14 дней лечения препаратом Протефлазид®.

Пациентки хорошо переносили лечение. На протяжении исследования не было зарегистрировано побочных реакций, требующих отмены препарата.

На основании полученных в результате исследования данных нами сделан вывод о том, что Протефлазид® суппозитории не уступает по эффективности интравaginaльному применению препарата Протефлазид® капли в виде тампонов с раствором препарата.

Таким образом, увеличение доли вирусов в структуре гинекологических микст-инфекций диктует необходимость проведения этиопатогенетического противовирусного лечения у данной категории пациенток. Препарат Протефлазид® может быть рекомендован в качестве эффективного противовирусного средства для лечения пациенток с вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями. Наиболее эффективная схема сочетанного одновременного системного и интравaginaльного применения Протефлазида при вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях может быть оптимизирована. Вместо интравaginaльного введения тампонов с раствором Протефлазида целесообразно применять Протефлазид® суппозитории, что делает лечение более удобным и создает все условия для проведения эффективной этиотропной терапии микст-инфекций.

Подготовил **Антон Вовчек**



Индукция овуляции

Бесплодие определяется как состояние пары, при котором по тем или иным причинам со стороны организма женщины или мужчины либо обоих партнеров детородного возраста беременность не наступает при регулярной половой жизни без применения каких-либо противозачаточных средств в течение 12 мес. Следует четко понимать, что бесплодие – это болезнь, и ее нужно лечить, а не ждать. Если причины ясны, лечение необходимо начинать как можно раньше. Срок ожидания у женщин старше 35 лет сокращается до 6 мес.

Для лечения ановуляторного бесплодия широко используется так называемая контролируемая овариальная стимуляция (КОС), или индукция овуляции. Различают медикаментозную и хирургическую КОС.

Медикаментозная КОС

Для медикаментозной КОС используется несколько групп препаратов: антиэстрогены, метформин, гонадотропины и аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в виде агонистов и антагонистов.

I. Антиэстрогены (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы ароматазы)

1. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. Модуляторы эстрогеновых рецепторов оказывают частичное действие как агонисты и антагонисты в зависимости от содержания тканевых рецепторов эстрогенов и уровня доступности эстрогенов. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) действуют путем ингибирования отрицательного эффекта обратной связи циркулирующего эстрогена в гипоталамической области гипоталамуса [1]. СМЭР действуют на ткани и органы, содержащие эстрогеновые рецепторы, такие как гипоталамус, гипофиз, яичники, эндометрий, влагалище и шейка матки, конкурируя с эстрогенами и снижая содержание внутриклеточных рецепторов эстрогена. Тремя широко распространенными СМЭР, применяемыми у женщин, являются кломифен-цитрат (КЦ), тамоксифен и ралоксифен.

КЦ при пероральном введении хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Обычно используемая суточная доза КЦ составляет 50–150 мг. Для пациенток с гиперответом на терапию, особенно с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), может потребоваться доза менее 50 мг. Дозы более 150 мг используются редко и характеризуются способностью усиливать антагонистическое воздействие КЦ на эндометрий и шейку матки, однако данный подход следует рассматривать как нецелесообразный. КЦ метаболизируется путем трансформации в печени и выводится с фекалиями, что увеличивает его биодоступность. Высокая способность связываться с белками плазмы крови, выводящий энтерогепатический цикл и накопление в жировых тканях увеличивает период полувыведения КЦ до 5 дней. Тамоксифен имеет еще более длительный период полувыведения, чем КЦ, — 7 дней. КЦ является слабым агонистом и умеренным антагонистом эстрогенов.

КЦ содержит две изомерные формы, каждая из которых имеет разную клиническую эффективность. Зукломифен — менее эффективная форма с длительным периодом полувыведения, которая сохраняется в организме даже в начале первого триместра беременности, достигнутой при использовании КЦ для индукции овуляции. Энкломифен является более мощной формой с коротким периодом полувыведения, которая в основном и оказывает клинический эффект после перорального введения КЦ.

В двух обсервационных исследованиях выявлено, что показатели овуляции и беременности у пациенток с СПКЯ, которые получали лечение тамоксифеном после неэффективности лечения КЦ, улучшались [2, 3]. Согласно данным обзора Кокрановской базы данных, проведенного Brown и соавт. [4], частота наступления беременности, овуляции, возникновения самопроизвольных аборт, коэффициент живорожденности и частота вынашивания беременности при индукции овуляции с помощью КЦ и тамоксифена были сходными.

2. Ингибиторы ароматазы. Анастрозол и летрозол являются нестероидными конкурентными ингибиторами ароматазы. Эти препараты были разработаны для лечения локального и метастатического рака молочной

железы у женщин в период постменопаузы. В случае перорального приема период их полувыведения составляет 2 дня. Побочными эффектами ингибиторов ароматазы являются тошнота, головная боль, вагинальное кровотечение и боль в спине. Эффект подавления эстрогенов ингибиторами ароматазы зависит от дозы препарата. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось во время индукции овуляции остается неизменной, и это преимущество обеспечивает монофолликулярную овуляцию и снижение частоты многоплодной беременности. Отсутствие неблагоприятного антиэстрогенного воздействия КЦ на эндометрий и шейку матки является еще одним преимуществом ингибиторов ароматазы.

В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном Diamond и соавт. [5], выявлено, что стимуляция яичников с использованием летрозола приводила к значительно более низкой частоте многоплодной беременности, сопровождающейся более низкой частотой живорожденности по сравнению с КОС гонадотропинами, но не по сравнению с таковой у пациенток с идиопатическим бесплодием, принимавших КЦ.

В другом проспективном рандомизированном исследовании Legro и соавт. [6] пришли к выводу, что при индукции овуляции с использованием летрозола у бесплодных женщин с СПКЯ были достигнуты более высокие по сравнению с КЦ показатели наступления овуляции и живорожденности.

Roque и соавт. [7] провели систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих результаты циклов КОС с использованием КЦ и летрозола у пациенток с СПКЯ. Статистически значимое увеличение рождаемости и частоты наступления беременности было зафиксировано в группе женщин, принимавших летрозол, по сравнению с таковой КЦ (относительный риск (ОР) 1,55 и 1,38 соответственно). Частота овуляции, самопроизвольных аборт и многоплодной беременности в двух группах были сходными. Авторы пришли к выводу, что в отношении живорожденности и беременности индукция овуляции у пациенток с СПКЯ с использованием летрозола обеспечивает лучшие результаты по сравнению с КЦ [7].

Положительные фармакодинамические эффекты летрозола способствуют более высокой частоте наступления беременности по сравнению с КЦ. Летрозол имеет более короткий период полувыведения (45 ч), чем КЦ. Накопление КЦ в организме приводит к длительному истощению эстрогеновых рецепторов, сопровождающемуся неблагоприятным воздействием на чувствительные к эстрогенам ткани половых органов.

Летрозол увеличивает биосинтез молекулярных маркеров рецептивности эндометрия, таких как интегрин. В 2005 г. выступление в Американском обществе репродуктивной медицины вызвало повышенную озабоченность по поводу врожденных пороков развития и риска тератогенности летрозола. Однако со временем эти утверждения были подвергнуты критике из-за дизайна исследования и отсутствия публикации в рецензируемом журнале. Наоборот, в некоторых исследованиях [8, 9] выявлена более высокая частота развития сердечных и других врожденных аномалий при беременности, достигнутой с помощью индукции КЦ. В 2006 г. Tulandi и соавт. [10] провели многоцентровое исследование, в котором сравнили неонатальный исход 514 беременностей после индукции овуляции летрозолом и 297 беременностей после индукции овуляции КЦ. Они пришли к выводу, что частота развития врожденных аномалий и хромосомные показатели при применении летрозола и КЦ были сходными (2,4 против 4,8% соответственно). Кроме того, частота развития врожденных сердечных аномалий после приема



Е.Н. Носенко

КЦ была статистически значимо выше, чем летрозола (1,8 против 0,2% соответственно, $p=0,02$).

II. Метформин

Метформин — это антидиабетический препарат для перорального применения группы биагуанидов, который повышает чувствительность рецепторов инсулина в периферических клетках. Целесообразность добавления метформина в протоколы лечения для увеличения частоты наступления беременности у пациенток с СПКЯ дискутируется. В систематическом обзоре, выполненном Palomba и соавт. [11], пришли к выводу, что у бесплодных пациенток с СПКЯ, КОС которым была проведена гонадотропинами для циклов интрацитоплазматической инъекции спермы (ИКСИ), показатели имплантации улучшились, но показатели наступления клинической беременности и рождаемости с использованием метформина не увеличились, несмотря на более низкую частоту развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и частоты возникновения самопроизвольных аборт [11, 12]. Так, обнаружено, что прием метформина более 3 недель снижает частоту возникновения самопроизвольных аборт (отношение шансов 0,41; 95% доверительный интервал 0,21–0,78, $p=0,0086$).

Специфические фенотипы и особенности пациенток с СПКЯ, у которых применение метформина целесообразно, должны быть определены до проведения индукции овуляции. Не рекомендуется назначать метформин всем пациенткам с СПКЯ.

В обзоре Кокрановской базы данных, проведенном Tso и соавт. [13], были оценены клинические эффекты лечения метформином до и во время экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или ИКСИ у женщин с СПКЯ. Авторы пришли к выводу, что несмотря на значительные положительные эффекты, направленные на профилактику СГЯ, убедительные доказательства относительно улучшения рождаемости путем использования метформина до или во время процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) не найдены. Tso и соавт. подчеркнули, что использование этого инсулиносенситайзера повышает частоту живорожденности и увеличивает вероятность наступления беременности, не оказывая никакого влияния на частоту самопроизвольных аборт, количество ооцитов, общую дозу гонадотропина, продолжительность стимуляции, фертилизацию и частоту отмены цикла [13].

III. Гонадотропины

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и тиреотропный гормон являются гетеродимерными гликопротеиновыми гормонами, включающими α - и β -субъединицы. α -Субъединицы этих гормонов состоят из одних и тех же 92 аминокислот. β -Субъединица отвечает за биологическую специфичность гормона. Период полувыведения этих гормонов (за исключением ХГЧ) из сыворотки крови относительно короткий. Хотя β -субъединицы ЛГ и ХГЧ имеют сопоставимую биодоступность (80%), время полувыведения ХГЧ из плазмы крови в 10 раз превышает таковое ЛГ. С-концевые пептиды и остатки сиаловой кислоты, содержащие 31 аминокислоту, обуславливают эту разницу в фармакокинетике. Биодоступность рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и рекомбинантного ЛГ (рЛГ) после подкожного введения составляет около 70 и 60% соответственно [14–16].

Фармакокинетические взаимодействия между рФСГ и рЛГ при их одновременном введении не наблюдаются. Период полувыведения рФСГ и рЛГ из сыворотки крови составляет около 24 и 10-12 ч соответственно. Уровни стабильного содержания рФСГ в плазме крови достигаются через 3-4 дня после повторных инъекций. У пациенток, у которых эндогенная гипоталамо-гипофизарная ось подавлена, рФСГ может самостоятельно эффективно обеспечивать активацию фолликуло- и стероидогенеза, несмотря на низкий уровень ЛГ в сыворотке. Различия клинического ответа на введение одних и те же доз препаратов ФСГ связаны с полиморфизмом рецепторов ФСГ, то есть с так называемой фармакогенетикой, а не с фармакокинетическим действием препарата [14-17].

Незначительные различия в составе при производстве, которые встречаются от партии к партии, наличие чужеродного белка и непредвиденная клиническая эффективность являются основными недостатками моноклональных гонадотропинов. В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании Frydman и соавт. [18] сравнивали эффективность применения рФСГ и мочевого ФСГ в соответствии с результатами циклов ВРТ. При использовании рФСГ зафиксировано получение большего количества ооцитов при более низких суммарных дозах и за более короткое время стимуляции по сравнению с мочевым ФСГ. Однако увеличение количества ооцитов не отразилось на повышении частоты наступления беременности.

Стимуляция фолликулогенеза при лечении бесплодия традиционно проводилась с использованием гонадотропинов, выделенных из мочи женщин в период постменопаузы. Продукты, полученные из мочи, состоят из комбинации гонадотропинов с непредвиденной клинической эффективностью и биологически активных медиаторов, таких как связывающие, прионные белки и факторы роста. Изменение точного количества гонадотропинов в препаратах человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) приводит к различному воздействию на гонады во время индукции овуляции. Содержание ХГЧ и продукты чМГ увеличиваются параллельно с увеличением чистоты препарата. ХГЧ секретируется эмбрионом и плацентой и физиологически поддерживает имплантацию и беременность. Аффинность связывания рецептора ХГЧ в 2 раза выше, чем ЛГ. ЛГ имеет более короткий период полувыведения из сыворотки крови, чем ХГЧ (23 против 32-33 ч соответственно). ХГЧ в большем количестве накапливается в организме и оказывает более выраженный угнетающий эффект на рецептор ЛГ, чем сам ЛГ. 6-8 МЕ ЛГ биологически эквивалентны 1 МЕ ХГЧ, что демонстрирует более высокую эффективность ХГЧ по сравнению с ЛГ. На сегодня дискуссии относительно того, следует ли использовать для ВРТ рЛГ или ХГЧ с целью улучшения результатов, продолжаются [19].

В проспективном обсервационном исследовании, проведенном Requena и соавт. [20], сравнивали эндокринный профиль доноров ооцитов, которым проводили стимуляцию ФСГ + рЛГ (соотношение 2:1) или чМГ. Хотя полученное количество ооцитов после КОС рекомбинантными гонадотропинами было больше, чем чМГ (16,5 против 11,8; $p=0,049$), количество ооцитов в метафазе II было больше при использовании чМГ (71,2 против 80,6%; $p=0,003$). При оценке уровней сывороточных стероидных гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон и андростендион) в день введения триггера овуляции и на 6-й день цикла было выявлено незначительное их повышение при использовании рекомбинантных гонадотропинов по сравнению с мочевыми. Сравнение внутрифолликулярных уровней стероидных гормонов в двух протоколах было статистически незначимым и текущие показатели беременности также были сопоставимы (46,1 против 46,1%) [20].

Devgoey и соавт. [21] изучали безопасность и эффективность рФСГ и высокоочищенного чМГ при КОС в циклах с антагонистами ГнРГ и обязательным переносом единственной бластоцисты. Хотя большее количество ооцитов было получено благодаря применению рФСГ, однако и при использовании рФСГ, и при применении чМГ количество ооцитов фазы МП было сопоставимым. Авторы пришли к выводу, что несмотря на значительное расхождение в фармакодинамических эффектах, высокоочищенный чМГ оказывал действие, подобное таковому рФСГ в циклах с антагонистами ГнРГ и обязательным

переносом единственной бластоцисты. Основанием этому служили клинические признаки беременности как при свежих переносах, так и при переносах размороженных пятидневных эмбрионов [21].

Недавно был разработан препарат гонадотропина, который содержит рФСГ и рЛГ в соотношении 2:1. Исследования доз, проведенные у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, подтвердили клиническую эффективность нового препарата и показали, что 75 МЕ ЛГ достаточно для оптимального фолликулогенеза [22].

В некоторых исследованиях продемонстрировано благоприятное воздействие на результаты лечения и показатели ответа яичников добавления ЛГ в схемы КОС у пациенток определенных групп. В частности к ним относятся женщины в возрасте старше 35 лет, лица с уменьшенным овариальным резервом и с полиморфизмом рецепторов ЛГ. Добавление ЛГ в протокол лечения повышает качество ооцитов за счет активации клеток теки яичников, что способствует продукции большего количества андрогенов, которые в конечном итоге превращаются в эстрогены в клетках гранулезы (увеличение эстрогенной среды в фолликуле яичника) [23].

Raschiarotti и соавт. [24] провели проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнили результаты ЭКО в протоколах стимуляции яичников с рФСГ + рЛГ (в соотношении 2:1) и чМГ. Выявлено, что применение рФСГ + рЛГ и чМГ обеспечивает сопоставимые результаты с точки зрения частоты имплантации, наступления беременности и качества эмбрионов, хотя существует статистическая разница в качестве ооцитов (лучшее качество ооцитов отмечено у пациенток, получавших чМГ). Эта разница нивелировалась за счет общего количества аспирированных ооцитов, которое было больше в группе рФСГ + рЛГ. Таким образом, общее количество ооцитов фазы МП было сопоставимым в обеих группах за счет более высокой частоты развития СГЯ в группе рФСГ + рЛГ. Уменьшение дозы ФСГ, используемого в группе чМГ, также привело к снижению стоимости цикла ЭКО [24].

Фармакологическим характеристикам и клиническому применению рФСГ + рЛГ в соотношении 2:1 посвящен обзор Bosch [25]. Хотя комбинация рФСГ и рЛГ 2:1 представляет собой оптимальную схему индукции овуляции в отношении безопасности и клинической эффективности у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом, использование этой комбинации лекарств при стимуляции яичников для ЭКО остается дискуссионным, поскольку целевая популяция, у которой эта терапия эффективна, не определена. В качестве кандидатов для добавления рЛГ в схемы стимуляции по результатам предыдущих исследований были предложены пациентки, нуждающиеся в получении свыше 3000 МЕ рФСГ во время КОС, а также пациентки, демонстрирующие «плато» при фолликулярном росте, и пациентки с неадекватным ответом после 7 дней введения рФСГ [25].

Lehert и соавт. [26] выразили предположение, что у пациенток со слабым ответом на лечение добавление рЛГ к рФСГ по сравнению с одним только рФСГ может приводить к значительному увеличению количества ооцитов, случаев клинической беременности и вынашивания беременности. Numaidan и соавт. [27] в настоящее время проводят рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование, целью которого является изучение возможных преимуществ комбинации фиксированных доз рФСГ + рЛГ по сравнению с монотерапией рФСГ у пациенток с плохим ответом яичников в соответствии с определением, предложенным болонскими критериями Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE).

Гонадотропины длительного действия

Корифоллитропин- α представляет собой рекомбинантный ФСГ длительного действия, который поддерживает фолликулогенез в течение 7 дней после введения. Хотя фармакодинамические эффекты рФСГ длительного действия и обычного рФСГ сопоставимы, время полувыведения из сыворотки крови рФСГ длительного действия составляет 65 ч, что вдвое больше, чем обычного рФСГ. Исследования по определению дозы рФСГ длительного действия показали, что для клинической эффективности у пациенток с массой тела более 60 кг рекомендуются дозы 100 и 150 мкг [28]. В метаанализе Кокрановской базы данных,

выполненном Rouwer и соавт. [29], указано, что хотя использование средней дозы (150-180 мкг) рФСГ длительного действия, по-видимому, является безопасным и одинаково эффективным вариантом КОС по сравнению с ежедневным введением рФСГ, у женщин с идиопатической субфертильностью, получивших низкую дозу (60-120 мкг) рФСГ длительного действия, было отмечено снижение уровня рождаемости в сравнении с группой, ежедневно получавшей рФСГ.

Сегодня ведутся исследования, посвященные безопасности и эффективности использования ФСГ длительного действия у пациенток с избыточной или слабой реакцией и у женщин со всеми причинами субфертильности. В систематическом обзоре и метаанализе Mahmoud Youssef и соавт. [30] пришли к выводу, что прием корифоллитропина- α в сочетании с ежедневным введением антагониста ГнРГ является хорошей альтернативой ежедневным инъекциям рФСГ с точки зрения эффективности и безопасности у пациенток с нормальным ответом на КОС в циклах лечения ЭКО/ИКСИ.

Что выбрать для окончательного созревания ооцитов: рекомбинантный хорионический гонадотропин человека или мочевого хорионический гонадотропин человека?

ХГЧ применяется для окончательного созревания ооцитов во время циклов ВРТ. Используются две его формы: рекомбинантный (рХГЧ) и мочевого (мХГЧ). мХГЧ имеет некоторые недостатки по сравнению с рХГЧ, такие как несоответствие между партиями при производстве, неконтролируемый источник и непредвиденная биологическая активность. В рандомизированном контролируемом проспективном исследовании Chang и соавт. [31] сравнили эффективность и безопасность применения рХГЧ в дозах 250 и 500 мкг и мХГЧ в дозе 10000 МЕ при ВРТ. В качестве первичной конечной точки исследования выбрано общее количество полученных ооцитов, которое было сопоставимым в обеих группах. На основании результатов этого исследования рХГЧ был признан эффективным и переносимым с точки зрения индукции окончательного созревания фолликулов и лютеинизации для женщин, проходящих процедуры ВРТ. Youssef и соавт. [32, 33] выполнили два последовательных метаанализа Кокрановской базы данных, в которых сравнивали безопасность и эффективность подкожного введения рХГЧ и высокой дозы рЛГ с внутримышечным введением мХГЧ для индукции финального запуска созревания яйцеклеток в циклах ЭКО и ИКСИ. Авторы пришли к выводу, что частота наступления беременности и СГЯ при применении рХГЧ или рЛГ и мХГЧ для окончательного созревания фолликулов в программах ЭКО эквивалентна. В качестве лучшего выбора авторы рекомендуют использовать мХГЧ для окончательного запуска созревания ооцитов в циклах ЭКО и ИКСИ.

IV. Аналоги ГнРГ (схемы КОС)

Одними из важнейших для КОС препаратов являются аналоги ГнРГ. Структура ГнРГ была расшифрована в 1971 г. в Сан-Франциско А. Schally и соавт. Эта работа в 1977 г. была отмечена Нобелевской премией в области медицины. После расшифровки молекулы ГнРГ были синтезированы аналоги этого гормона, которые близки по своей структуре к гонадолиберину, но отличаются более высоким сродством к рецепторам ГнРГ: агонисты ГнРГ (трипторелин, гозерелин, бусерелин, леупролида ацетат) и антагонисты ГнРГ (ганиреликс и цетрореликс).

Агонисты и антагонисты ГнРГ были получены одновременно – в 1972 г., однако внедрение антагонистов ГнРГ в клиническую практику началось значительно позже. Недостатками антагонистов ГнРГ первого поколения были недостаточно выраженный эффект, относительно короткий период полувыведения, аллергические реакции из-за стимуляции рецепторов тучных клеток и высвобождения гистамина, плохая растворимость. Только третье поколение антагонистов ГнРГ оказалось лишенным этих недостатков. Современные антагонисты ГнРГ имеют оптимальные показатели по степени подавления пиковой секреции ЛГ и низкий анафилактический потенциал.

Продолжение на стр. 46.

Индукция овуляции

Продолжение. Начало на стр. 44.

При связывании с рецепторами ГнРГ в гипофизе агонисты ГнРГ активируют их таким образом, что повышается секреция ЛГ и ФСГ. Однако при их повторном назначении или применении депо-препаратов наступает фаза истощения гонадотрофов гипофиза (десенситизация), связанная с уменьшением количества рецепторов к ГнРГ. При использовании агонистов ГнРГ возникает дефицит эндогенного ФСГ, что требует применения более высоких доз гонадотропных препаратов для достижения адекватной КОС. Агонисты ГнРГ используются в циклах ВРТ по двум протоколам — короткому и длинному. По короткому протоколу гонадотропины назначаются одновременно с агонистами ГнРГ. По длинному протоколу стимуляция овуляции гонадотропинами начинается только после того, как наступит фаза десенситизации гипофиза и снизится выработка эндогенных ФСГ и ЛГ. Для надежной десенситизации гипофиза и для момента, когда может быть начата КОС, требуется длительное, не менее недели, применение агонистов ГнРГ.

В связи с этим возникла необходимость разработки протокола ВРТ, при котором можно было бы достигнуть супрессии гипофиза быстрее. Таким требованиям отвечает протокол с антагонистами ГнРГ, который позволяет ограничить прием этих препаратов только продолжительностью фолликулярной фазы, когда риск преждевременного спонтанного выброса ЛГ у пациенток максимален, и назначить соответственно одновременно со стимуляцией гонадотропинами. В противоположность агонистам ГнРГ антагонисты ГнРГ быстро и непосредственно подавляют выброс гонадотропинов путем конкурентного связывания их гипофизарных рецепторов (табл.).

Таблица. Сравнение действия агонистов и антагонистов ГнРГ

Антагонисты	Агонисты
Блокада рецепторов гипофиза без активации	Первоначальная стимуляция секреции гипофизом ЛГ и ФСГ
Конкурентный ингибитор	Десенситизация (истощение) гипофиза
Немедленная и зависимая от дозы супрессия	Уменьшение количества рецепторов ГнРГ на клетках гипофиза
Быстрая обратимость действия	Медленная обратимость действия

Для антагонистов ГнРГ характерно быстрое угнетение рецепторов гипофиза, быстрое начало действия, «чистый» антагонистический эффект, быстрое восстановление функции гипофиза после их отмены. Отличительными признаками действия антагонистов ГнРГ являются следующие: не приводят к первоначальному подъему уровня ЛГ; не уменьшают количество рецепторов ГнРГ на клетках гипофиза; ингибирование ЛГ/ФСГ начинается сразу после введения препарата; при стимуляции используется внутренний резерв ФСГ, поэтому когорта растущих фолликулов разнородна; дозозависимость вследствие конкурентного связывания — степень супрессии зависит от уровня антагониста ГнРГ в крови.

После введения антагонистов ГнРГ уровень гонадотропинов в крови значительно снижается, причем уровень ЛГ снижается в большей степени, чем ФСГ. Так, после однократного введения 0,25 мг ганиреликса концентрация ЛГ снижается на 74%, а ФСГ — на 32%. После однократной инъекции угнетение сохраняется в течение 4–16 ч.

Внедрение в клиническую практику антагонистов ГнРГ позволяет проводить процесс стимуляции яичников на современном и безопасном уровне, в коротком и простом режиме, что отвечает интересам пациента. Такие отличительные свойства антагонистов ГнРГ, как угнетение секреции гонадотропинов без интернализации рецепторов на гонадотрофах,

быстрый и обратимый характер действия, позволили существенно усовершенствовать протоколы КОС без снижения ее эффективности.

1. Длинный протокол КОС с агонистами ГнРГ. Длинный протокол КОС в циклах ВРТ с применением агонистов ГнРГ заключается в следующем. С 21-го дня менструального цикла ежедневно или в виде депо-форм вводятся агонисты ГнРГ, через 14–18 дней с учетом данных ультразвукового исследования (УЗИ) о толщине эндометрия и состоянии яичников (на предмет фолликулярных кист или кист желтого тела), а также уровня эстрадиола (<50 пг/мл) начинается введение менопаузального или рекомбинантного гонадотропина человека в средней стартовой дозе 150–250 МЕ. В момент достижения лидирующими фолликулами размеров ≥ 18 мм в диаметре для завершения созревания ооцитов вводится триггерная доза ХГЧ 5000–10000 МЕ, через 34–36 ч выполняется забор яйцеклеток.

Преимуществами этого протокола являются:

- симметричный рост фолликулов и трансформация эндометрия;
- достаточное количество яйцеклеток и эмбрионов;
- возможность проведения криоконсервации;
- гибкость протокола во временном промежутке исключает работу специалистов ВРТ, эмбриологов в выходные и праздничные дни.

Недостатки этого протокола следующие:

- большое количество растущих фолликулов;
- необходимость введения большей дозы экзогенных гонадотропинов, поскольку для возобновления роста фолликулов требуется большее количество экзогенного ФСГ;
- повышенные дозы введения ФСГ и соответственно повышенные уровни эстрадиола обуславливают высокий риск развития одного из самых тяжелых осложнений ВРТ — СГЯ;
- возможно выявление персистирующих фолликулов, желтых тел в ответ на введение агонистов ГнРГ в некоторых случаях, что значительно усложняет дальнейшую стимуляцию, поскольку с наступлением полной блокады гонадотропинсекретирующей функции гипофиза на пул растущих фолликулов влияет низкий уровень эндогенного ФСГ;

- неустойчивое психоэмоциональное состояние и повышенные финансовые затраты, связанные с длительной стимуляцией;
- повышенный уровень прогестерона в день введения ХГЧ значительно снижает эффективность ВРТ.

2. Короткий протокол КОС с агонистами ГнРГ. Короткий протокол КОС с агонистами ГнРГ в циклах ВРТ предусматривает, что со 2-го дня менструального цикла после проведения УЗИ на предмет оценки толщины эндометрия и состояния яичников начинается введение агонистов ГнРГ одновременно с гонадотропинами в стартовой дозе от 150 до 250 МЕ. При достижении доминантным фолликулом диаметра ≥ 18 мм назначается триггер овуляции — ХГЧ в дозе 5000–10000 МЕ. Через 36 ч выполняется забор яйцеклеток.

Преимуществами этого протокола являются:

- использование меньших доз гонадотропинов;
- снижение частоты развития СГЯ;
- возможность использования у женщин со сниженным яичниковым резервом.

Недостатки этого протокола следующие:

- вероятность преждевременного пика ЛГ и, соответственно, преждевременной овуляции;
- вероятность необходимости работы специалистов ВРТ и эмбриологов в праздничные и выходные дни;
- меньшее количество полученных яйцеклеток и эмбрионов.

3. Протокол КОС с антагонистами ГнРГ. КОС с применением антагонистов ГнРГ в циклах ВРТ выполняется следующим образом: со 2-го дня менструального цикла начинают введение гонадотропинов (ФСГ) в средней стартовой дозе 150–250 МЕ. На 7-й день выполняется УЗИ, в случае выявления фолликула размером ≥ 14 мм назначается антагонист ГнРГ в дозе 0,25 мг/день в течение 4–5 дней и продолжается стимуляция гонадотропинами до достижения лидирующим

фолликулом диаметра ≥ 18 мм и не менее 3 фолликулами размеров ≥ 16 мм. Затем назначается триггер овуляции — ХГЧ в дозе 5000–10000 ЕД или агонист ГнРГ в дозе 0,1–0,2 мг, через 34–36 ч выполняется забор яйцеклеток. В случае слабого ответа со стороны яичников назначение антагонистов ГнРГ может быть отложено до тех пор, пока один из фолликулов не достигнет диаметра ≥ 14 мм. При выраженном росте фолликулов введение антагонистов ГнРГ можно начать с 5-го дня КОС.

Преимуществами этого протокола являются:

- сокращение продолжительности стимуляции в цикле ВРТ на 1–2 дня;
- более быстрое увеличение размеров фолликулов в первые дни после стимуляции гонадотропинами;
- возможность получения яйцеклеток у женщин со сниженным фолликулярным резервом;
- возможность получения умеренного количества яйцеклеток и эмбрионов у пациенток с СПКЯ;
- потенциальная возможность части пациенток отказаться от поддержки функции желтого тела в посттрансферный период;
- снижение частоты среднетяжелых и тяжелых форм СГЯ;
- снижение дозы необходимого экзогенного ФСГ вследствие отсутствия супрессии эндогенного ФСГ во время раннего фолликулярного развития приводит к снижению продолжительности и стоимости лечения.

Недостатки этого протокола следующие:

- асинхронный рост фолликулов, получение меньшего количества яйцеклеток;
- отсутствие возможности криоконсервации эмбрионов в некоторых случаях;
- вероятность работы специалистов ВРТ и эмбриологов в праздничные и выходные дни.

ХГЧ и агонисты ГнРГ как триггеры окончательного созревания ооцитов

Изначально в качестве триггера для пика ЛГ в середине цикла использовали ХГЧ, чтобы вызвать окончательное созревание ооцитов перед их извлечением. Введение ХГЧ стимулирует всплеск выделения ФСГ, сопровождающий всплеск продукции ЛГ во время физиологической овуляции в естественных циклах. Считается, что это пик выделения ФСГ в середине цикла ускоряет созревание ядер ооцитов, ведет к накоплению кумулюсных клеток и формированию рецепторов ЛГ на клетках гранулезы. Относительно длительное время полувыведения ХГЧ обеспечивает лютеотрофический эффект во время лютеиновой фазы, но при этом повышает риск развития СГЯ. Несмотря на получение стимула для окончательного созревания ооцитов, иницирование овуляции с ХГЧ не оказывает благоприятное влияние на рецептивность эндометрия и качество ооцитов по сравнению со спонтанной овуляцией [34]. Поэтому для окончательного созревания ооцитов стали применять агонисты ГнРГ после выведения их на фармацевтический рынок.

Первые исследования в этой области не оправдали ожиданий из-за относительно низкой частоты наступления беременности и высокой частоты самопроизвольных абортос после циклов ЭКО и ИКСИ с применением агонистов ГнРГ [35]. Модификации поддержки лютеиновой фазы решают эту клиническую проблему, и в настоящее время агонисты ГнРГ чаще используются для окончательного созревания ооцитов, особенно у пациенток с повышенным риском СГЯ. Хотя стратегия применения агонистов ГнРГ в качестве триггеров овуляции, по-видимому, снижает риск СГЯ, характеризуется удовлетворительными показателями наступления беременности, а также возможностью использования модифицированной поддержки лютеиновой фазы, риск раннего СГЯ все еще существует, даже когда перенос эмбрионов отложен [36–38]. Целевыми группами, которым рекомендован прием агонистов ГнРГ в качестве триггеров овуляции, являются доноры ооцитов, пациентки с гипер- и нормальным ответом, а также пациентки, которые желают сохранить фертильность. Во время лютеиновой фазы циклов ВРТ с агонистами ГнРГ в качестве триггеров относительно невысокий выброс ЛГ и центральное ингибирование секреции гонадотропина из-за супрафизиологических уровней эстрадиола в сыворотке крови вызывают истощение поддержки ЛГ, которая требуется желтому телу для повышения шансов имплантации (секреция прогестерона и других посредников имплантации).

Хотя лютеиновая поддержка эстрадиолом не требуется для циклов ВРТ, триггером в которых является ХГЧ, это вмешательство настоятельно рекомендуется до 7-й недели гестации во время циклов ВРТ с агонистом ГнРГ в качестве триггера овуляции [38]. Humaidan и соавт. [36] предлагают вводить ХГЧ внутримышечно в дозе 1500 МЕ во время процедуры извлечения ооцитов в циклах, в которых агонисты ГнРГ используются для окончательного созревания ооцитов. Это назначение обеспечило резкое снижение частоты самопроизвольных аборт и повысило частоту наступления беременности в этой группе пациенток.

В литературе сообщается о том, что разные дозы различных агонистов ГнРГ успешно использовались для окончательного созревания ооцитов. Youssef и соавт. [39] провели метаанализ Кокрановской базы данных, в котором оценивали различия применения агонистов ГнРГ и ХГЧ с точки зрения безопасности и эффективности запуска окончательного созревания ооцитов в циклах ЭКО/ИКСИ у пациенток, включенных в протоколы лечения антагонистами ГнРГ. В отличие от группы Humaidan, Youssef и соавт. пришли к выводу: когда агонисты ГнРГ используются для окончательного созревания ооцитов в свежих аутологичных циклах, то показатели рождаемости, вынашивания беременности являются более низкими, а раннего самопроизвольного аборта — более высокими. Youssef и соавт. [39] рекомендовали использовать агонисты ГнРГ в качестве триггера созревания ооцитов для женщин, у которых не планируются свежие переносы, которые являются донорами ооцитов либо которым требуется замораживание аутологичных ооцитов для сохранения фертильности.

Engmann и соавт. [40] также проанализировали преимущества и потенциальные недостатки использования агонистов ГнРГ в качестве триггеров овуляции. Авторы рекомендовали интенсивную лютеиновую поддержку с трансдермальным введением эстрадиола и внутримышечным — прогестерона, если пик эстрадиола в сыворотке крови составляет ≥ 4000 пг/мл после введения агониста ГнРГ, или двойное введение агониста ГнРГ и 1000 МЕ ХГЧ — если пик эстрадиола в сыворотке ≤ 4000 пг/мл. Рекомендации той же группы с учетом количества фолликулов были следующими: введение ХГЧ (1500 МЕ) через 35 ч после введения агониста ГнРГ, если в день овуляции имеется менее 25 фолликулов размером ≥ 11 мм, либо замораживание всех ооцитов или эмбрионов, если выявлено более 25 фолликулов [40].

Сравнение протокола ЭКО, включающего применение антагонистов ГнРГ, и длинного протокола с агонистами ГнРГ

Al-Inany и соавт. [41] провели метаанализ Кокрановской базы данных для сравнения безопасности и эффективности чаще всего используемых протоколов КОС: протокола с антагонистами ГнРГ и длинного протокола с агонистами ГнРГ. Авторы пришли к выводу, что протокол с антагонистами ГнРГ обуславливает значимое снижение риска развития СГЯ и соответствующих показателей рождаемости по сравнению с длинными протоколами с агонистами ГнРГ [41, 42]. По данным другого систематического обзора Кокрановской базы данных таких же групп пациенток, показатели рождаемости у них были сходными. Протоколы на основе антагонистов ГнРГ способствовали снижению частоты СГЯ всех степеней тяжести (ОР 0,61) по сравнению с агонистами ГнРГ. Показатели самопроизвольных аборт при применении этих двух протоколов были сопоставимы. Частота отмены цикла после индукции овуляции была выше у женщин со слабым ответом, у которых применяли протоколы с антагонистами ГнРГ по сравнению с таковыми агонистами ГнРГ (ОР 1,32) [43]. Исходя из этих результатов, протоколы с антагонистами ГнРГ, по-видимому, являются лучшими и безопасными для пациенток с высоким уровнем риска развития СГЯ. Однако протоколы с агонистами ГнРГ у женщин со слабым ответом обеспечивают более высокие показатели созревания ооцитов, чем протоколы с антагонистами ГнРГ.

Sunkara и соавт. [44] провели рандомизированное контролируемое исследование, в которое включили пациенток со слабым ответом, проходивших лечение бесплодия методом ЭКО. Количество извлеченных ооцитов было значительно больше при использовании длинных протоколов с агонистами ГнРГ по сравнению с короткими протоколами с агонистами ГнРГ ($4,42 \pm 3,06$

против $2,71 \pm 1,60$) и сходным после длинных протоколов с агонистами и антагонистами ГнРГ ($4,42 \pm 3,06$ против $3,30 \pm 2,91$). Общая доза гонадотропина и продолжительность стимуляции были значительно выше при использовании длинных протоколов с агонистами ГнРГ по сравнению с короткими протоколами с агонистами и антагонистами ГнРГ. Текущие показатели наступления беременности составляли 16,2% в протоколах с антагонистами ГнРГ и 8,1% в длинных и коротких протоколах с агонистами ГнРГ ($p=0,48$). Исходя из этих результатов, авторы пришли к выводу, что длинные протоколы с агонистами ГнРГ и протоколы с антагонистами ГнРГ могут быть лучшим выбором в качестве режимов индукции овуляции для пациенток со слабым ответом, тогда как короткий протокол с агонистами представляется менее эффективной стратегией лечения, поскольку приводит к получению меньшего количества ооцитов [44].

Al-Inany и соавт. провели систематический обзор Кокрановской базы данных, включивший 73 РКИ с 12212 участниками. Исследователи сравнивали результаты использования протоколов с антагонистами ГнРГ и длинных протоколов с агонистами ГнРГ. Хотя качество выбранных исследований для этого систематического обзора было умеренным, выявлено, что использование антагонистов ГнРГ связано с существенным снижением частоты развития СГЯ без снижения вероятности достижения живорожденности по сравнению с протоколами с использованием агонистов ГнРГ длительным курсом [43].

Рациональное использование и введение препаратов для индукции овуляции требует оценки фармакокинетических, фармакодинамических и клинических аспектов каждого отдельного препарата на основе фармакологических и клинических данных [45]. Эта клиническая практика в конечном итоге увеличит успех протоколов индукции овуляции, назначаемых для лечения бесплодия, и снизит связанные с лечением риски для здоровья.

В. Чистый и модифицированный протоколы ЭКО в естественном цикле

Протокол ЭКО в естественном цикле является для пациентки наиболее щадящим методом ВРТ, при котором практически не используются гормональные препараты. Он применяется при наличии противопоказаний для проведения гормональной стимуляции. Яйцеклетка созревает самостоятельно, осуществляется лишь наблюдение за естественным ростом фолликула с последующей пункцией единственного ооцита.

Хотя в ЭКО все чаще используются циклы с антагонистами ГнРГ, применение в роли триггера агониста ГнРГ и стратегии «замораживания всех» снизили риск развития СГЯ, однако в литературе все еще имеются ссылки на возникновение тяжелых случаев СГЯ [46–48]. Кроме того, повторные стимулированные циклы ЭКО обычно не выполняются в последовательных менструальных циклах, так как необходимо обеспечить время для восстановления яичников. По этим немаловажным причинам естественный цикл ЭКО в последние годы вновь обрел популярность. Несмотря на идеальные преимущества, которые он предлагает, естественный цикл ЭКО также связан с высоким риском отмены, который варьирует от 15 до 71% [4]. Поскольку этот тип ЭКО «вращается» вокруг одного фолликула, есть несколько причин, по которым цикл может быть отменен:

- аномальное созревание фолликулов;
- преждевременная овуляция единственного фолликула;
- неудачное извлечение ооцита;
- пустой фолликул при аспирации ооцитов;
- неудачное оплодотворение.

Однако, в отличие от обычного ЭКО с КОС, повторные естественные курсы ЭКО могут выполняться в течение последовательных циклов.

Было предложено несколько вариаций естественного ЭКО: от естественного цикла без приема каких-либо дополнительных медикаментов до модифицированного естественного цикла с добавлением определенных лекарственных средств для предотвращения преждевременной овуляции и поддержания роста фолликулов, с умеренной или минимальной КОС с КЦ или летрозолом. Модифицированное естественное ЭКО следует за курсом естественного женского менструального цикла.

Канадский протокол модифицированного естественного ЭКО

По этому протоколу УЗИ [50] проводится на 9-й день цикла для выявления присутствия доминирующего фолликула. Затем УЗИ-мониторинг продолжается. После достижения доминирующим фолликулом размера 15 мм выполняют подкожную инъекцию антагониста ГнРГ (0,25 мг) для блокады пика ЛГ, подкожную инъекцию гонадотропина (150 ЕД) для поддержки роста фолликула в естественном цикле, а также вводят суппозитории индометацина (по 50 мг 3 раза в день ежедневно до дня индукции овуляции) для предотвращения преждевременной овуляции. Когда доминирующий фолликул достигает зрелости (18–19 мм), овуляция индуцируется инъекцией ХГЧ в дозе 5000 МЕ. Затем извлечение ооцитов выполняется через 34 ч при минимальном седативном эффекте или полном его отсутствии в соответствии с предпочтением пациентки, а эмбрион переносится на стадии деления на 2-й день. Если бесплодие вызвано проблемами со стороны мужчины, пациенткам предлагается ИКСИ. Циклы отменяются, если во время динамической фолликулометрии обнаруживается киста яичника, если доминирующий фолликул нормально не прогрессировал или если овуляция произошла до извлечения ооцитов. Поддержка лютеиновой фазы проводится внутривагинальным введением прогестерона.

Японский протокол модифицированного естественного ЭКО

Согласно японскому протоколу модифицированного естественного ЭКО [51–57] КЦ (от 50 до 100 мг/день) вводится перорально с 3-го дня цикла до дня введения триггера для окончательного созревания ооцитов. ЧМГ или рФСГ дополнительно вводят в виде инъекций (от 50 до 150 МЕ через день), а на 8, 10-й и 12-й дни цикла — в форме назального спрея для получения от 1 до 4 зрелых фолликулов. Мониторинг, включающий УЗИ и определение гормонального профиля (уровень эстрадиола, ЛГ и прогестерона), начинают на 8-й день и проводят каждый день до введения триггера. В роли триггера овуляции применяется агонист ГнРГ (600 мкг) в форме назального спрея.

Когда первый фолликул достигает 18 мм, а уровень E2 ≥ 250 пг/мл, планируется извлечение ооцитов. Аспирация ооцитов осуществляется без анестезии с использованием тонкой иглы 21 G через 30–34 ч после введения триггера, хотя в некоторых случаях, когда обнаруживается ранний всплеск выработки ЛГ, выполняется через 20–30 ч после введения триггера [4]. Фолликулярная промывка во время извлечения не используется. Обычное осеменение проводится примерно через 3 ч после извлечения, а ИКСИ — через 5 ч. Оценка оплодотворения выполняется через 16–20 ч после осеменения. Перенос эмбрионов проводится на 2 или 3-й день или на стадии бластоцисты. Факультативный перенос бластоцисты с замедленным оттаиванием является предпочтительным при наличии трубного бесплодия или повторных неудач имплантации с эмбрионами на стадии деления.

В естественных циклах эмбрионы стадии деления и бластоцисты переносятся на 2 и 5-й день соответственно после подтверждения овуляции. В циклах гормональной заместительной терапии трансдермальные пластыри эстрадиола назначают со 2-го цикла, а гидрогестерон добавляют с 11-го дня, после этого эмбрионы стадии деления или бластоцисты переносятся соответственно через 1 или 7 дней.

Недостатком данного протокола является так называемый эффект вспышки (flare-up), вызываемый кратковременным выбросом гипофизарных гонадотропинов после начала применения агонистов. Это может привести к неадекватному росту фолликулов.

Шанхайский протокол модифицированного естественного ЭКО

По шанхайскому протоколу модифицированного естественного ЭКО [58–66] с 3-го дня цикла назначается КЦ в дозе 25 мг в течение 11 дней, летрозол в дозе 2,5 мг в течение 4 дней и ЧМГ, как в японском протоколе.

Конечное созревание фолликулов также достигается путем введения препаратов агонистов ГнРГ. С целью предотвращения преждевременного пика ЛГ назначают

Продолжение на стр. 48.

Индукция овуляции

Продолжение. Начало на стр. 44.

препараты ибупрофена в дозе 0,6 г непосредственно перед пункцией фолликулов. Согласно шанхайскому протоколу не рекомендуется аспирировать фолликулы размером менее 14 мм. В день пункции назначается второй курс овариальной стимуляции, который заключается в назначении препаратов чМГ в дозе 225 мЕд ежедневно в течение 9-11 дней и летрозола 2,5 мг в течение 9 дней. Эта стимуляция приходится на лютеиновую фазу цикла. Два цикла стимуляции в течение одного менструального цикла позволяют получить большее количество яйцеклеток. Понятно, что применение шанхайского протокола требует сегментации цикла ЭКО. Поэтому полученные эмбрионы замораживаются (вентрифицируются), а перенос эмбрионов осуществляется в следующем цикле.

Добавление антагониста ГнРГ может предотвратить преждевременную овуляцию, а добавление гонадотропина — сохранить необходимые концентрации эстрадиола и избежать атрезии доминантного фолликула, индуцированного антагонистом ГнРГ [67]. Индометацин также может быть эффективным в модифицированном естественном цикле ЭКО за счет снижения частоты преждевременной овуляции, если назначить его до всплеска выработки ЛГ [68-70]. Вероятно, это связано с задержкой или предотвращением спонтанной овуляции с помощью блокады циклооксигеназы, которая играет важную роль в разрыве фолликула.

В литературе по-прежнему указываются расплывчатые критерии отбора пациенток для модифицированного естественного цикла ЭКО [71-72]. Очевидно, для этой процедуры следует отбирать только тех, у которых есть регулярные циклы, поскольку модифицированный естественный ЭКО зависит от естественного созревания доминантного фолликула. Показания для отбора пациенток в модифицированный естественный цикл ЭКО не влияют на эффективность лечения [73]. Согласно данным нескольких исследований, естественный метод ЭКО обеспечивает благоприятные результаты у пациенток со слабым ответом [74-77]. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании Morgia и соавт. [72], в котором сравнивали чисто естественное ЭКО и КОС у пациенток со слабым ответом, продемонстрировано, что естественный цикл ЭКО является подходящим вариантом, особенно у женщин более молодого возраста.

Привлекательность модифицированного естественного ЭКО, по-видимому, обусловлена его доступностью, минимальным риском развития СГЯ, низкой частотой многоплодной беременности и низкой стоимостью. Кроме того, при помощи этого метода можно выполнять извлечение ооцитов с минимальным седативным эффектом или его полным отсутствием, поскольку это довольно короткая процедура, требующая только одного прохождения иглы через влагалище. Однако проблема заключается в том, чтобы выбрать подходящую популяцию пациентов. По мнению Shaulov и соавт. [73], модифицированное естественное ЭКО является оптимальным вариантом ВРТ у пациенток ≤35 лет с нормальным или слабым ответом яичников, возможно, лиц старше 36 лет с нормальным ответом яичников и может даже рассматриваться как метод выбора у этих пациенток. Поскольку в ВРТ приобретает популярность селективный перенос одного эмбриона, модифицированное естественное ЭКО может быть менее агрессивным, но эффективным способом получения этого эмбриона у пациенток с хорошим ответом. Тем не менее, у лиц со слабым ответом ≥36 лет модифицированное естественное ЭКО не оправдано, и это подтверждают результаты последних исследований. Необходимы рандомизированные исследования для определения оптимальных условий для модифицированного естественного ЭКО, таких как время индукции овуляции, толщина эндометрия при индукции, чтобы максимизировать вероятность наступления беременности и свести к минимуму возможность отмены цикла. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования с целью определения

показаний для проведения ЭКО в естественном цикле, поскольку данные по этому вопросу не однородны.

Хирургическая стимуляция овуляции

Хирургическая стимуляция овуляции выполняется у пациенток с кломифенрезистентными формами СПКЯ. На сегодняшний день она проводится в виде лапароскопического овариального дреллинга (ЛОД). Уменьшение массы тела и назначение КЦ являются компонентами первой линии лечения пациенток с СПКЯ перед использованием гонадотропинов [74-76]. Во время введения гонадотропинов существует высокий риск развития СГЯ и многоплодной беременности. Риск многоплодной беременности после ЛОД ниже, чем после стимуляции гонадотропином [77]. Таким образом, операция ЛОД может быть альтернативой применению гонадотропинов для получения нормальных овуляторных циклов [74, 76].

Почти через три десятилетия после первого отчета о проведении ЛОД с использованием монополярного электрода Halvard Gjönnæss [78] он был предложен в качестве менее инвазивной альтернативы двусторонней клиновидной резекции яичника. До сих пор многие вопросы не согласованы, прежде всего в отношении механизма стимуляции яичников и того, что ЛОД является лучшим и экономически эффективным методом лечения синдрома СПКЯ.

Наиболее вероятными механизмами действия метода являются разрушение фолликулов яичников и части стромы яичника, что приводит к снижению уровней андрогенов и ингибина в сыворотке крови, а также к повышению содержания ФСГ и восстановлению овуляции [79]. ЛОД может также увеличить кровообращение в яичниках, обеспечивая большую доставку гонадотропинов и постхирургических локальных факторов роста. После выполнения ЛОД предполагается также повышение чувствительности к инсулину [77, 79-81].

Общей методикой ЛОД является использование монополярного электрокаутера (диатермия) или лазера с сопоставимыми результатами [80-84].

Как правило, для каждого яичника выполняются от 3 до 8 диатермических проколов с использованием энергии 600-800 Дж для каждого прокола, что в 74% случаев приводит к дальнейшей нормальной овуляции в течение следующих 3-6 мес. Выполнение более 8 проколов повышает частоту появления в малом тазу послеоперационных спаек и уменьшает овариальный резерв [80].

Другие минимально инвазивные методы для дреллинга яичников были описаны позже. Некоторые авторы предложили ЛОД с использованием биполярного энергетического зонда в качестве потенциально более безопасного метода по сравнению с монополярной энергией. Другие авторы описали метод микролапароскопического овариального дреллинга под местной анестезией, который позволяет проводить амбулаторное лечение без общей анестезии [85].

Фертилоскопия (трансвагинальная гидролапароскопия), как и лазер, также была описана как метод, по результатам сопоставимый с ЛОД [86].

По результатам систематического обзора Кокрановской базы данных, включившего 25 рандомизированных контролируемых исследований с участием женщин с кломифенрезистентными формами СПКЯ, у которых применяли ЛОД, чтобы вызвать овуляцию, доказательства существенной разницы в клинических признаках беременности, рождаемости или самопроизвольного аборта у кломифенрезистентных женщин с СПКЯ, подвергающихся ЛОД, по сравнению с другими видами лечения не выявлены.

Снижение частоты многоплодной беременности у женщин, у которых применяли ЛОД, делает этот метод привлекательным и эффективным [80].

Fernandez [87] пришел к выводу, что ЛОД приводит к спонтанному восстановлению фертильности у 20-64% женщин с СПКЯ, которые ранее были бесплодными в результате ановуляции и у которых не получен ответ на введение КЦ. Однако в метаанализе Camro [88] сообщается о более узком диапазоне результативности — 44-50% пациенток. На эффективность

ЛОД могут повлиять несколько факторов: более высокая вероятность успеха у пациенток с повышенной концентрацией ЛГ (>10 МЕ/л) и с длительностью бесплодия <3 лет. Однако данные о влиянии других факторов, таких как индекс массы тела, инсулинорезистентность и концентрация тестостерона, не сопоставимы [87, 89].

Результаты ЛОД не превосходят таковые использования КЦ в качестве метода первой линии индукции овуляции у женщин с СПКЯ. Кроме того, нет существенных различий в частоте наступления беременности и рождаемости у пациенток, проходящих ЛОД, и ановуляторных бесплодных пациенток с шестью циклами КЦ в качестве метода первой линии. Но у женщин с неспособностью забеременеть после 6-9 циклов приема КЦ ЛОД является лучшим выбором для индукции моноовуляторных циклов с более высокой частотой наступления беременности. Механизм заключается в том, что ЛОД не оказывает периферических антиэстрогенных эффектов на эндометрий, цервикальную слизь и гиперсекрецию ЛГ, как КЦ [79, 90, 91].

По данным нескольких исследований, проведение ЛОД до применения ВРТ эффективно снижает риск развития тяжелого СГЯ и повышает показатель «take home baby» («принять домой ребенка») у женщин, у которых ранее отменяли циклы ЭКО из-за риска развития СГЯ или его возникновения во время предыдущего лечения. Это может быть связано со сниженной скоростью кровотока в яичниках и концентрацией сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови после ЛОД [81].

Согласно результатам метаанализов [80, 81], ЛОД — это лечение второй линии у пациенток с СПКЯ, особенно с резистентностью к КЦ. Основными преимуществами метода являются более короткое время до наступления беременности и меньшая необходимость в индукции овуляции. Другие преимущества ЛОД: больший комфорт, экономическая эффективность и возможность выполнения операции в амбулаторных условиях. Однако при СПКЯ результаты ЛОД не лучше, чем результаты применения КЦ в качестве лечения первой линии.

В заключение следует отметить, что метод КОС следует выбирать после тщательного обследования супружеской пары, учитывая эффективность, временной фактор, возможные осложнения, переносимость и экономические затраты. Обязательным условием является полноценное консультирование и информированное согласие обратившихся пациентов.

Литература

1. Brenner G.M., Stevens C. Pharmacokinetics. Pharmacology. Chapter. 2012; 925: 2.
2. Gulekli B., Ozaksit G., Turhan N.O., Senoz S., Oral H., Gokmen O. Tamoxifen: an alternative approach in clomiphene resistant polycystic ovarian syndrome patients. J Pak Med Assoc. 1993; 43: 89-90.
3. Dhaliwal L.K., Suri V., Gupta K.R., Sahdev S. Tamoxifen: An alternative to clomiphene in women with polycystic ovary syndrome. J Hum Reprod Sci. 2011; 4: 76-9.
4. Brown J., Farquhar C., Beck J., Boothroyd C., Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. Cochrane Database Syst Rev. 2009; CD002249.
5. Diamond M.P., Legro R.S., Coutifaris C., Alvero R., Robinson R.D., Casson P. et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. N Engl J Med. 2015; 373: 1230-40.
6. Legro R.S., Brzyski R.G., Diamond M.P., Coutifaris C., Schlaff W.D., Casson P. et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2014; 371: 119-29.
7. Roque M., Tostes A.C., Valle M., Sampaio M., Geber S. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2015; 31: 917-21.
8. Reefhuis J., Honein M.A., Schieve L.A., Rasmussen S.A. National Birth Defects Prevention Study. Use of clomiphene citrate and birth defects, National birth defects prevention study, 1997-2005. Hum Reprod. 2011; 26: 451-7.
9. Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J., Van Essen P., Priest K., Scott H. et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med. 2012; 366: 1803-13.
10. Tulandi T., Martin J., Al-Fadhli R., Kabli N., Forman R., Hitkari J. et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril. 2006; 85: 1761-5.
11. Palomba S., Falbo A., La Sala G.B. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BJOG. 2013; 120: 267-76.
12. Uysal S., Zeki Isik A., Eris S., Yigit S., Yalcin Y., Ozun Ozbay P. Correlation of endometrial glycodelin expression and pregnancy outcome in cases with polycystic ovary syndrome treated with clomiphene citrate plus metformin: a controlled study. Obstet Gynecol Int. 2015; 2015: 278591.
13. Tso L.O., Costello M.F., Albuquerque L.E., Andriolo R.B., Macedo C.R. Metformin treatment before and during ЭКО or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014; CD006105.
14. Porchet H.C., Le Cotonnec J.Y., Loumaye E. Clinical pharmacology of recombinant human follicle-stimulating hormone. III. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling after repeated subcutaneous administration. Fertil Steril. 1994; 61: 687-95.
15. le Cotonnec J.Y., Porchet H.C., Beltrami V., Munafio A. Clinical pharmacology of recombinant human luteinizing hormone: Part I. Pharmacokinetics after intravenous administration to healthy female volunteers and comparison with urinary human luteinizing hormone. Fertil Steril. 1998; 69: 189-94.

Полный список литературы, включающий 91 источник, находится в редакции.

В.В. Бобрицкая, к. мед. н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Клиническая эффективность препарата Ревмалгин при болевом синдроме в амбулаторной гинекологической практике

Болевой синдром является наиболее распространенным при различных клинических состояниях в гинекологической практике. Проявления тазовой боли – частая жалоба пациенток при различных нозологических формах заболеваний, именно они служат главной причиной обращения за медицинской помощью [1, 3, 4]. Наличие у женщин хронической боли приводит к их социальной дезадаптации, формированию стойких негативных поведенческих реакций, развитию обратной связи между депрессивными расстройствами и соматической патологией [6].

В настоящее время для лечения боли с учетом высокой клинической эффективности, отсутствия синдрома привыкания и синдрома отмены наиболее широко применяется группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Вариативность лекарственных форм дает возможность достичь максимального терапевтического эффекта при минимальных побочных явлениях, а также значительно сокращает общую лекарственную нагрузку [1-3]. К данной группе препаратов относится Ревмалгин (мелоксикам) – новое лекарственное средство из подгруппы оксикамов. Препарат в форме суппозитория (мелоксикам 15 мг) является высокоэффективным при боли различной этиологии, в том числе пояснично-крестцовой, ревматоидной, а также при остеоартрозах суставов [5, 8, 11]. Терапевтический эффект и безопасность мелоксикама обусловлены тем, что его механизм действия заключается в селективном ингибировании циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2), тогда как ингибирование циклооксигеназы 1 (ЦОГ 1), за счет которого реализуется механизм действия других НПВП, приводит к развитию побочных реакций со стороны желудка и почек [2, 4, 9, 10]. Препарат при применении в рекомендованных дозах не влияет на агрегацию тромбоцитов и продолжительность кровотечения [9, 12]. В ряде исследований была установлена низкая частота побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (перфорации, образование язв и кровотечения) при назначении рекомендованных доз мелоксикама по сравнению со стандартными дозами других НПВП.

В клиническом исследовании нами проведена оценка результатов применения препарата Ревмалгин в форме суппозитория при наличии болевого синдрома в гинекологической практике.

Цель исследования – анализ терапевтической эффективности и безопасности препарата Ревмалгин в форме суппозитория в комплексной терапии пациенток с болевым синдромом при воспалительных заболеваниях органов малого таза в амбулаторной гинекологической практике.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 55 пациенток с различными нозологическими формами гинекологических заболеваний, которые сопровождались тазовой болью. Средний возраст пациенток составлял 33±2,5 лет. Пациентки были разделены на 3 группы:

- I группа – с воспалительными заболеваниями органов малого таза (20 женщин);
- II группа – с дисменореей, в том числе с верифицированным диагнозом «аденомиоз», «эндометриоз» (20 женщин);
- III группа – после оперативного лечения по поводу доброкачественных образований яичников, маточных труб (гидросальпинкс), диагностической лапароскопии

по поводу первичного и вторичного бесплодия (15 женщин).

Критериями отбора пациенток в группы наблюдения были наличие у них тазовой боли различной интенсивности, в том числе хронического характера. Женщины прошли обследование и получали терапию, соответствующую основной патологии. Все пациентки принимали Ревмалгин (суппозитории) в дозе 15 мг 1 р/день на протяжении 10 дней.

Интенсивность боли оценивали по классической шкале боли – визуально-аналоговой шкале (ВАШ) – с субъективной оценкой боли от 0 до 10 баллов. Исходная точка – 0 баллов – соответствует отсутствию боли, слабой боли соответствуют 1-2 балла, умеренной – 3-6 баллов, сильной – 7-9, невыносимой – 10 баллов.

Для определения степени тяжести нейродепрессивных нарушений была использована шкала депрессии Бека (ШДБ) – опросник, включающий 21 категорию проявлений/симптомов, для определения степени тяжести депрессивных расстройств, в том числе связанных с соматическими нарушениями. Оценка результатов теста: 0-9 баллов – отсутствие симптомов депрессии; 10-15 баллов – легкая депрессия; 16-19 баллов – умеренная; 20-29 баллов – выраженная; 30-63 баллов – тяжелая. Особое внимание уделялось нейросоматической составляющей патологического процесса, поскольку эфферентная связь между больным органом и центральной нервной системой (ЦНС) в последующем формирует единое патологическое звено [6, 7].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты проведенной терапии препаратом Ревмалгин в форме суппозитория (1 р/сут) в течение 10 дней продемонстрировали его высокую эффективность в лечении болевого синдрома, в том числе нейросоматических и когнитивных нарушений (депрессии, негативных поведенческих реакций на фоне боли). Снижение интенсивности болевых ощущений в первые сутки отмечали 85% женщин I и III групп, на третьи сутки – 95%, и всего 5% – после 4-5 суток терапии. Пациентки всех групп наблюдения отметили уменьшение интенсивности болевого синдрома, улучшение процессов нейроадаптации, повышение настроения при отсутствии боли (табл.).

Выраженных побочных эффектов при использовании препарата Ревмалгин зарегистрировано не было. У 4 пациенток I и II групп (20%), а также у 3 пациенток III группы (15%) отмечалось кратковременное вздутие живота, однако данные проявления у них наблюдались и до применения суппозитория и в большинстве случаев были связаны с основным заболеванием и проводимой терапией. Препарат продемонстрировал хороший клинический эффект у пациенток всех 3 групп наблюдения: с воспалительными заболеваниями органов малого таза,

дисменореей, в том числе на фоне эндометриоза, в периоде реабилитации после оперативного лечения.

Выводы. Препарат Ревмалгин (суппозитории) является высокоэффективным НПВП, оказывающим влияние на все звенья патогенеза, в том числе нейросоматические составляющие болевого синдрома, при практически полном отсутствии побочных эффектов. Ревмалгин (суппозитории) можно рассматривать как препарат выбора в комплексной терапии различных нозологических форм гинекологических заболеваний, и в первую очередь, тех, которые сопровождаются хронической болью.

Литература

1. Голчук О.М. Нестероїдні протизапальні препарати у практиці акушера-гінеколога // Здоров'я жінки. – № 1 (117). – 2017. – С. 31-33.
2. Горячев Д.В. Выбор мелоксикама в спектре НПВП // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 14. – С. 913.
3. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А., Тертышник О.Ю. Особенности применения различных НПВП в клинической практике // РМЖ. – 2009. – № 20. – С. 1298.
4. Исакова М.Е. Обезболивающий и противовоспалительный эффект мелоксикама // РМЖ. – 2009. – № 13. – С. 862.
5. Поворознюк В.В., Быстрицкая М.А. Селективный ингибитор ЦОГ-2 (мелоксикам) в терапии



В.В. Бобрицкая

- остеоартроза коленных суставов // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 4 (04).
6. Арсеньева М.О. Гендерспецифические особенности боли / М.О. Арсеньева, В.Н. Халтагара, И.В. Шимелис // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2011. – № 4 (44). – С. 59-66.
 7. General and Clinical Pathophysiology: Workbook for medical students and practitioners / A.I. Gozhenko, R.F. Makulkin, I.P. Gurkalova et al. – 2002. – 243 p.
 8. Chou R., McDonagh M.S., Nakamoto E. et al. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006. Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2011; (38): 1-148.
 9. Noor R., Hasan S.M.F., Hassan F., Rehman A. Formulation and Dissolution enhancement of Meloxicam tablets using Polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer and Povidone in combination. Pakistan journal of pharmaceutical science. 30: 2. – 2017 (Mar). – P. 407-414.
 10. Suzuki H., Jakushii K., Matsunaka S., Yamauchi Y. Amorphous solid dispersion of meloxicam enhanced oral absorption in rats with impaired gastric motility. Journal of pharmaceutical science. – 2017 (May). – 24 p.
 11. Povozornyuk V.V., Bystrytska M.A., Orlyk T.V. Effectiveness of the meloxicam for treatment of pain syndrome under knee osteoarthritis, low back pain and neck pain in elderly people. Abstract Book (APLAR, Japan, September 23-27, 2008), 2008. – P. 89.
 12. Utku B., Dönmez G., Erişgen G., Akin Ş., Demirel H.A., Korkusuz F., Doral M.N. Meloxicam and diclofenac do not change VEGF and PDGF-ABserum levels of platelet-rich plasma. Turk J Med Science. 2017; Apr 18; 47(2): 570-576.



Таблица. Оценка интенсивности болевого синдрома (ВАШ) и степени тяжести нейродепрессивных нарушений (ШДБ) у пациенток до и после терапии препаратом Ревмалгин						
Шкала	I группа (n=20)		II группа (n=20)		III группа (n=20)	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
ВАШ, баллы (%)	2-7 (95%) 8 (5%)	1 (5%) 0 (95%)	5-7 (85%) 3-4 (15%)	1-2 (95%) 0-1 (5%)	3-4 (80%) 1-2 (20%)	0 (95%) 1-2 (5%)
ШДБ, баллы (%)	14-16 (90%) 12-13 (10%)	3-9 (90%) 0-2 (10%)	15-17 (90%) 13-14 (10%)	2-8 (85%) 0-2 (15%)	11-13 (90%) 14-15 (10%)	0-3 (85%) 4-5 (15%)

Ревмалгин

MELOXICAM

Препарат вибору в лікуванні тазового болю у жінок

Радість життя без болю

Склад: діюча речовина: meloxicam;
1 супозиторій містить мелоксикаму у перерахуванні на 100 % суху речовину 15,0 мг.
Лікарська форма. Супозиторій ректальний.
Фармакотерапевтична група: Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Код АТХ M01A C06.
Спосіб застосування та дози. Дорослі: 15 мг/добу (1 супозиторій). Максимально рекомендована добова доза мелоксикаму для дорослих становить 15 мг.
РЕВМАЛГІН супозиторій ректальний по 15 мг. Р.Л.ЗП.1608/01/01.Наказ МОЗ №1246 від 11.10.2017.
Інформаційний матеріал для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Здоров'я
Фармацевтична компанія
www.zt.com.ua
Тел.: +38 (057) 757 07 10
ООО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ» «ЗДОРОВЬЕ»,
ул. Шевченко, 22, г. Харьков, 61013, Украина.

ТОВ «Фармекс Груп»
Україна, 08300, м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100
Тел.: +38 (044) 391 19 19, факс: +38 (044) 391 19 18
Тел. відділу збуту: +38 (044) 391 19 16
www.pharmex.com.ua e-mail: sales@pharmex.com.ua

ФАРМЕКС ГРУП

Опыт применения натурального витамина Е (Енат 400) для лечения диффузных дисгормональных мастопатий

Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) – доброкачественное поражение молочной железы – характеризуется спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов. В последние годы отмечается неуклонный рост этой патологии во всем мире. Мастопатия возникает у 30-70% женщин репродуктивного возраста.

В настоящее время известно, что злокачественные заболевания молочных желез встречаются в 3-5 раз чаще на фоне доброкачественных новообразований желез и в 30% случаев – при узловых формах мастопатии с явлениями пролиферации. Поэтому большое значение наряду с ранней диагностикой злокачественных опухолей имеет своевременное выявление и лечение предопухолевых заболеваний.

Различают непролиферативную и пролиферативную формы ФКМ. Риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86%, при умеренной пролиферации – 2,34%, при резко выраженной пролиферации – 31,4%.

Основную роль в возникновении ФКМ отводят дисгормональным расстройствам в организме женщины. Важная роль в патогенезе ФКМ принадлежит относительной или абсолютной гиперэстрогении и прогестерондефицитному состоянию. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, а прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности. Прогестерон обладает способностью снижать экспрессию рецепторов эстрогенов, а также локальный уровень активных эстрогенов, ограничивая тем самым стимуляцию пролиферации тканей молочной железы.

Смещение баланса гормонов в тканях молочной железы в сторону дефицита прогестерона сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой

соединительной ткани, а пролиферация протокового эпителия приводит к образованию кист.

В развитии ФКМ немаловажную роль играет уровень пролактина крови, который оказывает многообразное действие на ткань молочных желез, стимулируя обменные процессы в их эпителии в течение всей жизни женщины. Гиперпролактинемия вне беременности сопровождается набуханием, нагрубением, болезненностью и отеком молочных желез, больше выраженными во второй фазе менструального цикла.

Гормоны щитовидной железы имеют важное значение в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. Действие тиреоидных гормонов на молочную железу может реализоваться различными путями – непосредственно или через воздействие на рецепторы к другим гормонам, в частности пролактину. Состояние гипотиреоза сопровождается небольшим повышением уровня пролактина у 40% больных и значительным повышением – у 10%.

Нельзя недооценивать роль инсулина, который вместе с прогестероном, пролактином, кортикостероидами действует на клетки молочной железы, обеспечивая развитие в них протоков, а также кортизола, который способствует образованию рецепторов пролактина и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином. Кроме того, гипогликемия является мощным стимулом секреции пролактина, который играет важную роль в генезе мастопатии. У пациенток с сахарным диабетом частота мастопатии достигает 67-70%.

В формировании дисгормональной патологии молочных желез опосредованную роль играют заболевания печени, которые, как правило, являются причиной хронической гиперэстрогемии.

Алгоритм лечения диффузной мастопатии включает как соблюдение рекомендаций относительно образа жизни, питания, полового поведения и рациональной контрацепции, подбора бюстгальтера, так и медикаментозную коррекцию. В лечении мастопатии широко используются фитопрепараты, нормализующие гормональный фон, гормональные препараты, поливитамины.

В лечении мастопатии широко используется витамин Е. Натуральный витамин Е (d-альфа-токоферол) представляет собой естественную форму витамина Е, жирорастворимого витамина с мощными антиоксидантными свойствами. D-альфа-токоферол считается необходимым для стабилизации биологических мембран (особенно с большим количеством полиненасыщенных жирных кислот), он является мощным пероксильным радикальным акцептором и неконкурентно ингибирует циклооксигеназную активность во многих тканях, что приводит к снижению продукции простагландина. Витамину Е свойственно также угнетение ангиогенеза и опухолевого роста за счет подавления транскрипции гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Витамин Е обладает иммуномодулирующим, антиоксидантным действием, усиливает выработку эндогенного прогестерона. Е.Н. Борис и соавт., ссылаясь на совокупность литературных источников утверждают, что витамин Е – это антиоксидант, имеющий целый ряд уникальных свойств:

- препятствует образованию токсических биохимических продуктов в крови в процессе перекисного окисления;
- способствует снижению активности окислительного стресса;
- стабилизирует клеточную мембрану;
- защищает клеточные структуры от разрушения свободными радикалами;
- регулирует синтез белков и пролиферацию клеток;
- участвует в биосинтезе гема;
- улучшает процессы тканевого дыхания;
- активирует синтез белка, иммуноглобулинов и факторов неспецифической защиты.

Витамин Е – это общее название группы веществ, обладающих биологической активностью d-альфа-токоферола. В природе активность витамина Е имеют восемь веществ. Кроме d-альфа-токоферола, это d-бета-, d-гамма- и d-дельта-токоферол, а также d-альфа-, d-бета-, d-гамма- и d-дельта-токотриенол. Из всех форм витамина Е наибольшим биологическим потенциалом обладает d-альфа-токоферол. Его активность является стандартом, с которым сравнивают другие формы [8].

Также существует синтетическая форма витамина Е – dl-альфа-токоферол. Биодоступность, а соответственно, эффективность выше у натурального витамина Е, приблизительно в 2 раза, это подтверждено во многочисленных исследованиях [13].

 В Украине зарегистрирован натуральный витамин Е производства «Мега Лайфсaienсиз ПТИ Лтд.» Енат 400.

Целью нашего исследования было изучить эффективность натурального витамина Е (Енат 400) в комплексном лечении диффузной ФКМ.

Таблица. Показатели у пациенток с диффузной мастопатией до и после лечения				
Показатель	1-я группа, n=20		2-я группа, n=22	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Мастодиния по шкале ВАШ от 1 до 10 баллов	7,4±0,9	2,4±0,7*	7,9±1,1	1,4±0,5*
Пролактин (норма 4,8-23,3 нг/мл)	18,1±1,8	13,0±0,5*	17,1±1,6	12,2±0,8*
Тиреотропный гормон (норма 0,27-4,2 мкМЕ/мл)	2,8±0,2	2,5±0,3	2,5±0,6	2,4±0,7
Прогестерон на 21-23-й день цикла (норма 1,7-27,0 нг/мл)	4,4±1,8	5,9±0,9	3,9±1,1	9,8±0,8*
ФСГ на 3-5-й день цикла (норма 3,5-12,5 мМЕ/мл)	5,2±0,5	6,4±0,6	6,0±0,7	8,6±0,5*
ЛГ на 3-5-й день цикла (норма 2,4-12,6 мМЕ/мл)	10,4±0,6	9,4±0,8	10,8±0,7	4,3±0,6*
Тестостерон общий (норма 0,29-1,67 нмоль/л)	0,7±0,3	0,6±0,2	0,8±0,4	0,9±0,3
Эстрадиол на 3-5-й день цикла (норма 12,5-166,0 пг/мл)	85,0±4,2	82±2,8	79±3,1	75±3,2
Ширина протоков, см (норма до 0,3 см)	0,42±0,03	0,38±0,02	0,46±0,03	0,36±0,02
Диаметр кист max, см	1,8±0,8	1,5±0,6	2,0±0,4	0,8±0,4*
Примечание: *p<0,05.				

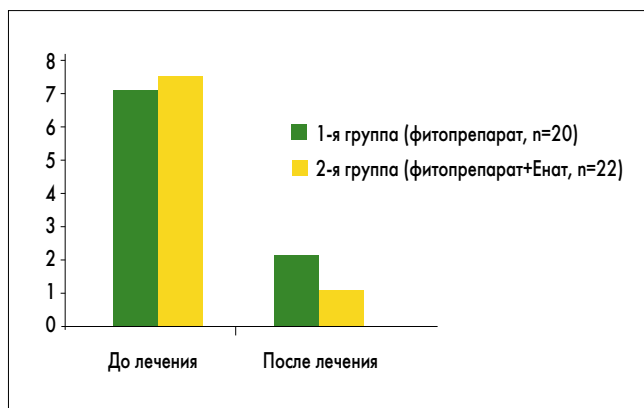


Рис. 1. Мастодиния по шкале ВАШ от 1 до 10 баллов

Объект и методы исследования

В исследование включены 42 женщины с диффузной мастопатией в возрасте 24-45 лет с сохранной овариально-менструальной функцией. Диффузная ФКМ подтверждалась данными ультразвукового исследования и маммографии, выражалась в неравномерном расширении протоков с образованием кист, усилении междолькового фиброза, уплотнения стенок протоков. Кисты имели все признаки простых кист (анэхогенные, хорошо очерченные, округлой или овальной формы, с тонкими стенками, с экзогенным усилением) и не требовали аспирации с цитологическим исследованием содержимого. Все больные были обследованы (осмотр и УЗИ молочных желез на 5-12-й день цикла, маммография у женщин старше 40 лет, консультация гинеколога, УЗИ органов малого таза и щитовидной железы, определение уровня гормонов крови – пролактина, тиреотропного гормона, прогестерона, тестостерона, эстрадиола, лютеинизирующего гормона – ЛГ, фолликулостимулирующего гормона – ФСГ). Из сопутствующей патологии выявлен тиреоидит (у 5 пациенток, 11,9%), доброкачественные гиперпластические процессы эндо- и миометрия (у 15 женщин, 35,7%). В гормональном статусе пациенток перед лечением была выявлена тенденция к гиперпролактинемии, сниженный уровень прогестерона, низкий коэффициент ФСГ/ЛГ, что характеризует овариальную дисфункцию.

Пациентки были распределены на 2 группы: 1-я группа (n=20) получала фитопрепарат в непрерывном режиме в течение 3 мес, 2-я группа (n=22) – фитопрепарат и **Енат 400** по 1 капсуле 2 раза в день в непрерывном режиме на протяжении 3 мес. Рандомизация проведена слепым конвертным методом.

Оценивались уровни гормонов до и после лечения, ширина протоков и диаметр кист, интенсивность боли в молочных железах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Выраженность болевого синдрома в молочной железе (пик наиболее выраженной диффузной

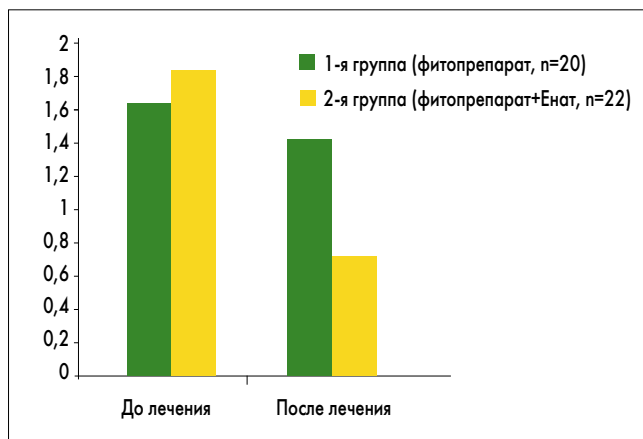


Рис. 4. Диаметр кист (max) в сантиметрах

болезненности в течение всего менструального цикла) оценивали с помощью ВАШ, где на 10-сантиметровой шкале отмечены 6 градаций выраженности боли: 0 – отсутствует, 2 – слабо выраженная; 4 – средней интенсивности; 6 – выраженная; 8 – резко выраженная; 10 – невыносимая.

Данные обрабатывали при помощи парного критерия Стьюдента и метода Уилкоксона.

В качестве уровня статистической значимости принимали достоверные значения при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Лечение пациенток обеих групп характеризовалось удовлетворительной переносимостью, побочные эффекты не выявлены. У всех участниц исследования отмечена тенденция к снижению уровня пролактина. У больных, принимавших **Енат 400**, достоверно повышался уровень прогестерона, повышался уровень ФСГ, снижался уровень ЛГ, нормализовалось соотношение ФСГ/ЛГ, эффективнее устранялись явления мастодинии и уменьшался диаметр кист.

Данные, полученные до и после лечения, представлены в таблице, а также на рисунках 1-4.

Выводы

Применение витамина Е (Енат 400) в суточной дозе 800 МЕ в дополнение к фитотерапии на протяжении 3 мес эффективно купирует болевой синдром в молочных железах, способствует уменьшению диаметра кист и дуктэктазий, нормализует структуру молочных желез и положительно влияет на гормональный фон: повышает уровень прогестерона в крови, нормализует соотношение ФСГ/ЛГ, вследствие чего является альтернативой назначению гормональных препаратов.

Список литературы находится в редакции.

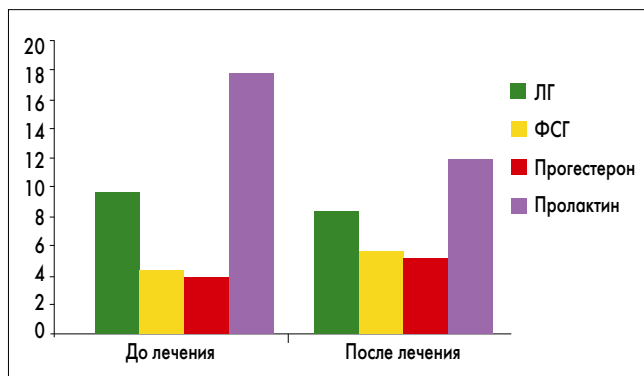


Рис. 2. Уровни гормонов у пациенток 1-й группы

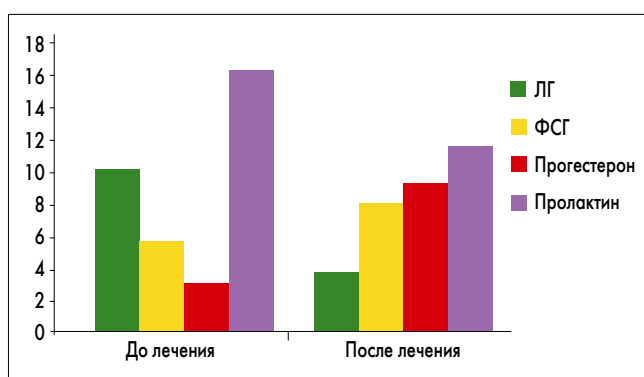


Рис. 3. Уровни гормонов у пациенток 2-й группы

ЕНАТ 400
натуральний вітамін Е 400 МО

Натуральне-
завжди більш
бажане!

МЕГА We care

ЕНАТ 400

30 капсул м'яких

РП №9439/01/01 від 18.03.2014

* Під словом "натуральний" мається на увазі- D-альфа-токоферил ацетат

Комплексний підхід к лечению ВПЧ-індуцированих захворювань шкіри

11-13 жовтня 2017 г. при підтримці Української академії дерматовенерології в UBI Conference Hall состоялось уже второе в этом году масштабное профессиональное мероприятие – 12-е «Киевские дерматологические дни». На этот раз в работе форума приняли участие более 700 специалистов со всех уголков Украины. Напомним, что на весеннем симпозиуме количество зарегистрированных участников составило более 500. Таким образом, в этом году ознакомиться с последними наработками, поделиться своим опытом и обсудить наиболее актуальные темы в области дерматовенерологии имели возможность более 1 300 человек, среди которых были ведущие отечественные эксперты в области дерматовенерологии, онкологии, а также врачи эстетической медицины, трихологи, косметологи и др. В рамках данных мероприятий было предложено множество интересных докладов, тезисы которых мы хотели бы представить вниманию наших читателей. Предлагаем ознакомиться с кратким обзором одного из заинтересовавших нас докладов, поскольку значительный объем информации и формат издания не позволяют рассказать нашим читателям сразу обо всем.

Тему современных методов лечения эпидермальных образований аногенитальной области, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в своем докладе раскрыла доцент кафедры кожных и венерических болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук Марина Родионовна Анфилова.

— Аногенитальные кондиломы — заболевания, вызванные ДНК-содержащим вирусом, который относится к роду папилломавирусов (*Papillomavirus*) семейства папавирусов (*Papaviridae*). Папилломавирусы — единственная группа вирусов, в отношении которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях. Большинство аногенитальных кондилом вызваны инфицированием ВПЧ 6 и 11-го типа (S. Syrjanen, 2003).

В свою очередь, ВПЧ представляет собой группу вирусов, чрезвычайно широко распространенных во всем мире. В странах со средним и низким уровнем дохода инфицированность населения достигает в среднем 85%.

Также достоверно известно, что наличие ВПЧ ассоциировано с высоким риском развития рака шейки матки, который, в свою очередь, является четвертой по распространенности формой рака у женщин и занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности от злокачественных процессов (Всемирная организация здравоохранения, 2012).

К факторам риска развития аногенитальных кондилом можно отнести: молодой возраст (около 25 лет), раннее

начало половой жизни (до 16 лет), а также наличие большого количества половых партнеров. Кроме того, следует учитывать, что если партнер женщины ведет беспорядочную половую жизнь, это тоже является одним из основных факторов риска. Немаловажную роль в развитии аногенитальных кондилом играет наличие ВИЧ-инфекции (аногенитальные кондиломы отмечаются практически у четверти ВИЧ-инфицированных пациентов).

При диагностике ВПЧ в обязательном порядке необходимо придерживаться общепринятого алгоритма действий, первым этапом которого является осмотр кожи и слизистых оболочек наружных половых органов. Следующим этапом для выявления морфологических изменений в клетках, в том числе обусловленных ВПЧ, является цитологическое исследование мазков (взятых со слизистой поверхности шейки матки) по Папаниколау — PAP-тест.

Для более детального изучения поверхности шейки матки следует прибегнуть к кольпоскопии — инструментальному методу диагностики, благодаря которому врач-дерматовенеролог может провести осмотр состояния тканей шейки матки под тридцатикратным увеличением с дальнейшей оценкой наиболее характерных признаков субклинических форм ВПЧ (ацетобелый эпителий, мозаика, пунктация, аномальная зона трансформации).

На протяжении многих лет одним из наиболее информативных методов специфической диагностики ВПЧ является полимеразная цепная реакция, позволяющая определять ДНК ВПЧ, однако в некоторых случаях данный метод может давать

ложноположительный результат. В связи с этим для более точного установления диагноза целесообразно проводить Digene-тест (метод гибридного захвата), который дает возможность не только выявить наличие ВПЧ, но и определить его тип, а также степень его онкогенности.

Таким образом, в арсенале врача должны быть наиболее информативные методы исследования, позволяющие своевременно диагностировать ВПЧ-инфекцию, что, в свою очередь, позволит подобрать наиболее рациональную тактику лечения в отношении проявлений данной инфекции (аногенитальных кондилом).

В первую очередь, метод терапии должен иметь высокий профиль безопасности и эффективности, а также характеризоваться низким риском развития рецидивов.

Тактика лечения считается оптимальной в том случае, если она позволяет достичь клинической и терапевтической эффективности в отношении всего поля дисплазии. Также важным фактором выбора является минимальные болезненность и дискомфорт.

На сегодняшний день к оптимальным методам консервативного лечения ВПЧ-инфекции относится медикаментозная терапия, подразумевающая назначение препаратов для наружного применения (имиквимод крем 5% и 3,75%; подофиллотоксин 0,5% р-р или 0,15% крем; синекатехин мазь 15%) с целью устранения новообразований, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, на коже и слизистой оболочке наружных половых органов.

Терапевтическая эффективность и краткое описание механизма действия и характеристик применяемых на сегодняшний



М.Р. Анфилова

день методик лечения ВПЧ-инфекции представлены в таблицах 1 и 2.

При выборе средства следует обратить внимание на то, что высокая степень устранения клинических проявлений ВПЧ, в частности аногенитальных кондилом, не всегда гарантирует уменьшение частоты рецидивов. Так, например, имиквимод 5% в форме крема индуцирует секрецию цитокинов, снижающих вирусную нагрузку ДНК ВПЧ, характеризуется высоким уровнем устранения кондилом (56%) и низким уровнем их рецидивов (до 14%).

Механизм действия имиквинода позволяет ему связываться с иммунными клетками через TLR-7-рецепторы (Toll-подобные рецепторы), запуская высвобождение провоспалительных цитокинов (интерферон-α, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли). В свою очередь, эти цитокины активируют реакции врожденного и приобретенного иммунитета (рис. 1). Таким образом, достигается быстрый неспецифический ответ, приводящий к регрессированию ВПЧ-инфекции, а также медленный специфический ответ, ведущий к ремиссии заболевания (рис. 2).

Имиквимод 5% крем рекомендован к применению различными международными руководствами по лечению кондилом наружных половых органов и широко применяется в клинической практике врачей-дерматовенерологов. **Безусловным его преимуществом является возможность использования в домашних условиях, так называемая «home therapy» — пациент наносит препарат самостоятельно, что обуславливает его высокую приверженность к данному методу терапии.**

Имиквимод 5% крем является эффективным средством в лечении аногенитальных кондилом с высокой степенью их устранения (50-61,8%) и низкой частотой рецидивов (9-14%) после 3-месячного курса лечения. Важно отметить, что результативность терапии не зависит от исходной площади поражения, длительности заболевания, предыдущего лечения (H.W. Buck et al., 2002; D.N. Sauder, 2002).

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины имиквимод 5% представлен препаратом Алдара компании Meda. Препарат выпускается в форме крема и имеет удобную расфасовку в пакетиках по 250 мг (№ 12). Частоту и длительность применения врач определяет индивидуально для каждого пациента. Особая форма упаковки позволяет самостоятельно в домашних условиях проводить лечение. При этом необходимо учитывать **основные принципы применения крема Алдара:**

- крем Алдара наносится на кожу перед сном;
- перед нанесением необходимо вымыть руки и зону обработки с применением мягкого моющего средства, после чего тщательно высушить кожу;
- крем следует наносить на зону поражения с захватом небольшого участка вокруг образования (не более 1 см) и мягко втирать в кожу;
- препарат должен находиться на коже около 8 ч, в течение которых следует избегать попадания воды на данный участок кожи;
- через 8 ч можно вымыть обработанную зону с использованием мягкого моющего средства.

Алдара 5% имиквимод крем для наружного применения Стимулирует иммунитет там, где это необходимо

- Этиотропная терапия наружных бородавок аногенитальной области^{2,4}
- Полное исчезновение очагов поражения у 72% женщин и 62% мужчин^{3,6}
- Низкая частота рецидивов: 9-14%^{5,7}
- Эффективность не зависит от исходной площади поражения, длительности заболевания и предыдущего лечения^{5,7}
- Безболезненный метод, которому отдают предпочтение подавляющее большинство больных — 91%^{1,7}



Регистрационное удостоверение № UA/12999/01/01 от 06.09.2013 №783
Полная информация по применению крема Алдара находится в инструкции по медицинскому применению

Применение крема Алдара, согласно рекомендации врача, еженедельно по графику, при показаниях:

ПОКАЗАНИЯ	ПОНЕДЕЛЬНИК	ВТОРНИК	СРЕДА	ЧЕТВЕРГ	ПЯТНИЦА	СУББОТА	ВОСКРЕСЕНЬЕ
OK*	✓		✓		✓		
AK**	✓		✓		✓		
БКК***	✓	✓	✓	✓	✓		

* остроконечные кондиломы
** актинический кератоз
*** базальноклеточная карцинома

1. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolines: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 571-77.
2. Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 56-11.
3. Miller RL et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 1-14.
4. Hergege UR et al. Topical immunomodulators: progress towards treating inflammation, infection, and cancer. *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 189-98.
5. Tyring SK. Immune-response modifiers: a new paradigm in the treatment of human papillomavirus. *Curr Ther Res Clin Exp* 2000; 61: 584-96.
6. Gaspari AA and Sauder DN. Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *Dermatol Surg* 2003; 29(10): 1027-34.
7. Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett* 2003; Jan 22; 85(2): 85-95.



МАТЕРІАЛ ДЛЯ РОЗДІЛІ НА КОНФЕРЕНЦІЯХ І КРУГЛИХ СТОЛАХ
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІОНАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЦИНСКИХ І ФАРМАЦЕВТИЧЕСЬКИХ РАБОТНИКІВ

Mylan
Better Health
for a Better World

Представительство «МЕДА Фармасьюткалз Світселенд ТмБХ» А Mylan Company, ул. О. Гончара, 57-Б, г. Киев, 01054, тел.: (044) 482-15-51
www.meda.ua

Таблиця 1. Деструктивні методи терапії ВПЧ-інфекції

Тип терапії	Механізм	Уровень доказательности	% очищення	% рецидива
ТСА	Хімічна деструкція кислотами	B	70	18
Кріохірургія	Повредження структур шкіри низкими температурами з індукцією імунного відповіді	B	79-88	25-40
Електрохірургія	Термічна коагуляція	B	94	22
Хірургічне лікування	Фізичне видалення ураженої тканини	B	72	19-29
CO ₂ -лазер	Варізація ураженої тканини з використанням фототермолізу	B	23-52	60-77

Таблиця 2. Топічна терапія ВПЧ-інфекції

Тип терапії	Механізм	Уровень доказательности	% очищення	% рецидива
Имиквимод 5% крем	Индукция секреции цитокинов, снижающих вирусную нагрузку ДНК ВПЧ	A	56	13
Имиквимод 3,75% крем	Индукция секреции цитокинов, снижающих вирусную нагрузку ДНК ВПЧ	A	28-33	15
Подопиллотоксин 0,5% р-р или 0,15% крем	Лиганды, ингибирующие митоз, индукция некроза клеток	A	45-77	38-65
Синекатехин 15% мазь	Обладает противоопухолевыми, противовирусными и антиоксидантными свойствами	A	58	6-9
5-фторурацил 5% крем	Ингибирование ключевых ферментов, необходимых для репликации ДНК	C	10-50	50

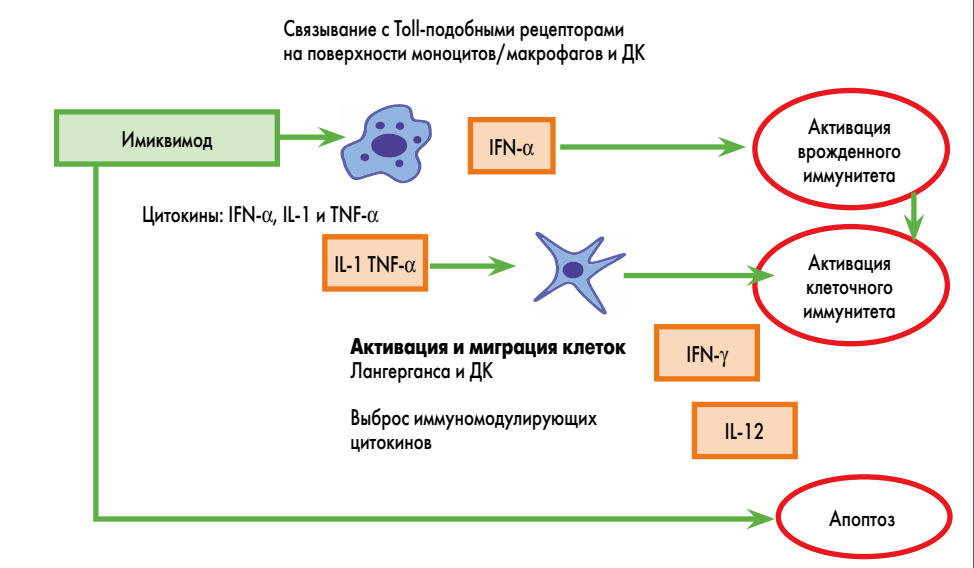


Рис. 1. Имиквимод – механизм действия (M. Stanley, 2002; D. Sauder, 2003; M. Schon et al., 2003)



Рис. 2. Имиквимод стимулирует как врожденный, так и приобретенный иммунитет (D. Sauder, 2003; M. Urošević et al., 2003)

Благодаря возможности лечить дисплазии частота рецидивов кондилом после 3 мес терапии препаратом Алдара составляет всего 9-14% в сравнении с криотерапией (21-37,5%), электрохирургией (25-33%) и хирургическим удалением кондилом – 13-18% (Challenor et al., 2002; Lacey et al., 2003).

При использовании крема Алдара самое распространенное «нежелательное» явление – локальная эритема. В большинстве случаев она имеет легкую или умеренную степень выраженности и постепенно

исчезает после прекращения лечения. Проявление эритемы следует рассматривать в качестве индивидуального иммунного ответа, что свидетельствует об ответе на лечение (L. Edwards et al., 1998) (рис. 3).

До начала лечения с применением препарата Алдара необходимо ликвидировать все сопутствующие инфекции. Рассмотрим данное утверждение на примере клинического случая.

Пациентка, 13 лет, диабет, множественные генитальные кондиломы в анамнезе, признаки кандидоза. После проведенного



Рис. 3. Клиническая эффективность терапии препаратом Алдара (имиквимод)

Иллюстрации любезно предоставлены доктором Колмом О'Махони, отделение заболеваний мочеполовой системы и ВИЧ, больница графства Честер, Великобритания

лечения кандидозной инфекции применение препарата Алдара курсом 3 раза в неделю позволило достичь полной ликвидации кондилом уже через 8 недель терапии. Небольшая эритема, появившаяся в процессе лечения, исчезла после его окончания. Важно, что в таких ситуациях врачу необходимо психологически настроить и расположить пациента к терапии, обязательно информируя его о возможных кожных реакциях.

Алдара (5% крем имиквимод):

- Стимулирует иммунитет там, где это необходимо!
- Возможно применение имиквимода с любыми деструктивными методами терапии.
- Единственный метод терапии «поля дисплазии»!

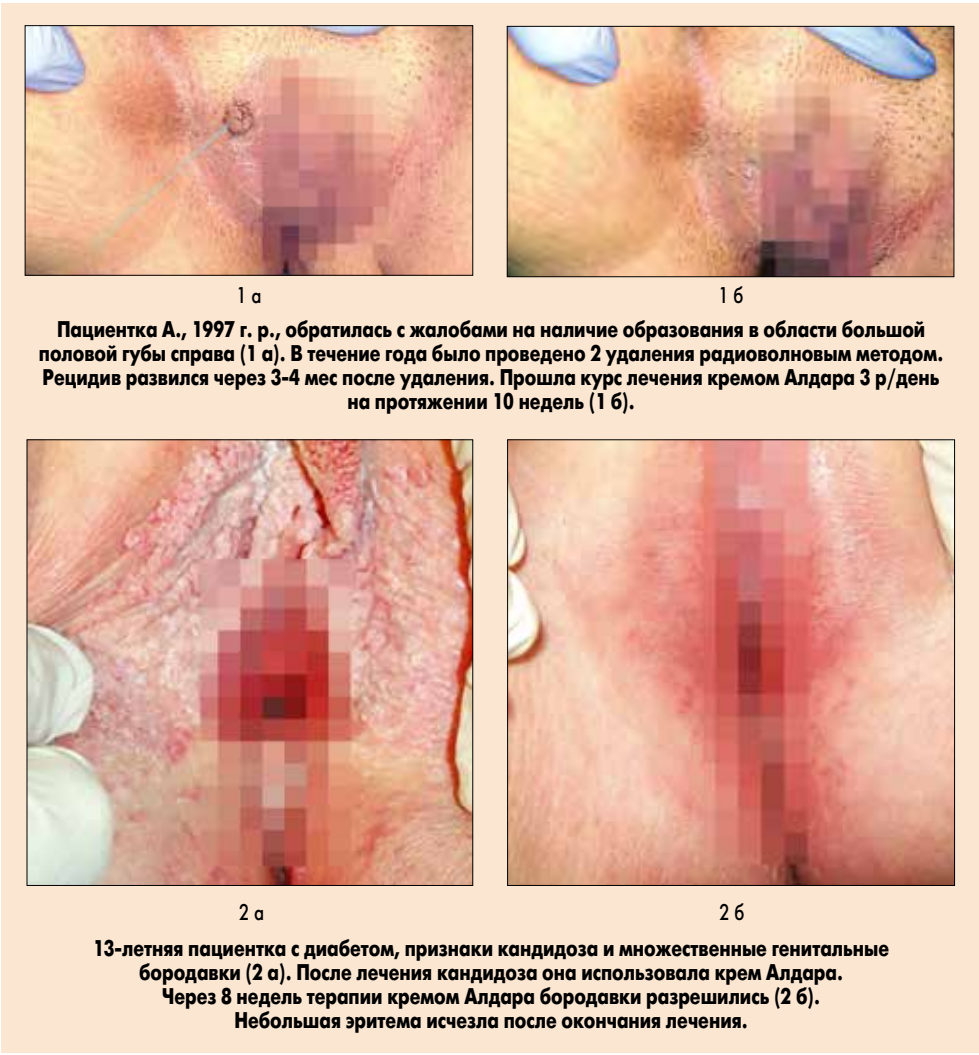
• Этиотропная терапия ОК имиквимодом обеспечивает «иммунную память клетки» по отношению к ВПЧ, что проявляется минимальным количеством рецидивов (всего 9-14%).

Таким образом, препарат Алдара (имиквимод 5% крем) является эффективным средством при лечении аногенитальных кондилом и характеризуется минимальным риском развития рецидивов. Удобная форма выпуска и упаковка позволяют пациенту осуществлять лечение самостоятельно в домашних условиях, что, в свою очередь, многократно увеличивает его приверженность к данному методу терапии.

Подготовила Марина Титомир



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



Пациентка А., 1997 г. р., обратилась с жалобами на наличие образования в области большой половой губы справа (1 а). В течение года было проведено 2 удаления радиоволновым методом. Рецидив развился через 3-4 мес после удаления. Прошла курс лечения кремом Алдара 3 р/день на протяжении 10 недель (1 б).

13-летняя пациентка с диабетом, признаки кандидоза и множественные генитальные бородавки (2 а). После лечения кандидоза она использовала крем Алдара. Через 8 недель терапии кремом Алдара бородавки разрешились (2 б). Небольшая эритема исчезла после окончания лечения.

Ю.В. Давидова, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології,
А.О. Огородник, к. мед. н., В.В. Баранова, А.Ю. Лиманська, к. мед. н., А.А. Скрипка, С.М. Корнієнко, к. мед. н.,
Л.П. Бутенко, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Відновлення сексуальної активності як одне із завдань післяпологової реабілітації жінок після епізіотомії

Після пологів через природні пологові шляхи у жінок часто розвиваються сексуальні розлади. Слабкість м'язів тазового дна, зумовлена пологами, призводить до зниження здатності досягти оргазму та згодом – до аноргазмії та зниження лібідо. Сексуальні розлади спричиняють глибокі переживання жінки, сексуальну дисгармонію подружньої пари, психологічні проблеми в сімейних стосунках, що вкрай негативно позначається на якості її життя.



Ю.В. Давидова

Післяпологовий період – найважливіший період життя жінки, протягом якого відбуваються значні фізіологічні, емоційні та соціальні зміни. Проте досі дискутується проблема зведення до мінімуму післяпологової захворюваності, у зв'язку з якою дедалі частіше в зарубіжних публікаціях постулюється, що надання акушерської допомоги не обмежується антенатальним спостереженням, веденням пологів і спостереженням породіллі впродовж 6 тижнів післяпологового періоду, а передбачає також запобігання віддаленим порушенням репродуктивного здоров'я жінки [1].

У 1998 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендувала для використання графік постнатального спостереження, розроблений у строгій відповідності з періодами максимальної потреби матері та плода, а саме: у 6 годин, 6 днів, 6 тижнів, 6 місяців після пологів. На думку авторів цих рекомендацій, найкраща практика має включати, окрім дотримання основних вимог до антенатального спостереження, також інформування жінки та її партнера про потенційні сексуальні проблеми під час вагітності та післяпологового періоду. Перед акушерами-гінекологами поставлено два головні завдання: здійснення захисту промежини під час пологів через природні пологові шляхи та профілактика абдомінального розродження без строгих показань. Удосконалення практик ведення пологів через природні пологові шляхи і сучасні техніки виконання, застосування більш безпечного шовного матеріалу при абдомінальному розродженні не знизило

градус напруги фахових дискусій. Окрім цього, це не змінило сприйняття жінками досвіду пологів, а саме це є сьогодні пріоритетним завданням і має максимальний ф'ючерський ефект. Слід також враховувати те, що за наявності певних порушень здоров'я погіршується якість життя жінок у післяпологовий період, що може мати негативні наслідки не тільки для їх власного майбутнього, а й для здоров'я їх дітей.

Дисфункція тазових органів (сечового міхура, прямої кишки, піхви), зумовлена пологами, а також інтра-і післяопераційні ускладнення істотно впливають на сексуальне життя жінки, завдають тяжких фізичних і моральних страждань, знижують її працездатність та якість життя. Наявні дані щодо хірургічних втручань свідчать про недостатню задоволеність пацієнток і лікарів результатами оперативного лікування. Проведення тільки анатомічного лікування з метою усунення виявленого дефекту забезпечує нетривалий ефект, однак не усуває причину захворювання.

З іншого боку, варіант розродження також може мати довгостроковий вплив на самооцінку здоров'я. У низці досліджень предметом вивчення був зв'язок між варіантом розродження та якістю життя жінки. Отримані результати свідчать про суперечливу ситуацію, коли якість життя жінок у післяпологовий період погіршувалася при абдомінальному розродженні, а при пологах через природні пологові шляхи були вищими показники якості життя жінок, пов'язані з фізичним здоров'ям [1, 2].

У доступних вітчизняних джерелах ми не знайшли офіційних рекомендацій щодо післяпологового ведення, окрім тих, у який вказано на необхідність контрацепції при грудному вигодовуванні та сексуальної абстиненції впродовж 6 тижнів після пологів. У зарубіжних джерелах такі рекомендації більш варіативні: від застосування естроген-вмісних кремів при диспареунії в період годування грудьми до використання різних лубрикантів. Наявну в Україні ситуацію не можна вважати задовільною, тоді як у світі впродовж останніх 20 років підходи до корекції жіночої сексуальної дисфункції в післяпологовий період постійно змінюються. А отже, закономірно виникла потреба в інструментах для психометричної оцінки сексуальної дисфункції та моніторингу ефективності корекції сексуальних розладів.

У 2000 році Rosen та співавт. запропонували такий інструмент. Розроблений ними опитувальник Female Sexual Functioning Index (FSFI) ґрунтується на самооцінці сексуальної функції. Його було клінічно протестовано з високою валідністю у жінок, які мали порушення відновлення сексуального життя в післяпологовий період, переважно із зниженням здатності досягти оргазму і зниженою сексуальною потребою. В опитувальнику FSFI оцінка здійснюється у балах за 6 доменами, і кожний з доменів оцінюється за шкалою від 0 до 6 балів, при цьому вищі бали свідчать про покращення сексуальної функції [4].

У 2000 році Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) зазначило, що для виробництва фармакологічних засобів для лікування жіночої сексуальної дисфункції необхідно розробити тест, який дозволив би з високою

чутливістю виокремлювати групи жінок із наявністю або відсутністю специфічних сексуальних порушень і не тільки діагностувати порушення, а й оцінювати якість їх корекції. Цим вимогам задовольняв FSFI [3,5].

Для корекції діагностованих порушень відновлення сексуального життя жінок у післяпологовий період ми обрали препарат Гінодек («Юрія-Фарм»), вагінальний гель на основі декаметоксину, 0,5% гіалуронової кислоти, лактатного буфера (рН 3,8-4,5) 5 мл, у пластикових контейнерах для введення.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 150 жінок із порушенням цілісності промежини під час термінових пологів, серед них 75 жінок із медіолатеральною епізіотомією (І група) і 75 жінок із розривами промежини І ступеня, які звернулися в клініку у зв'язку зі скаргами на порушення відновлення сексуального життя через 2-4 місяці після пологів. Критерії включення: першороділлі, наявність помірної екстрагенітальної патології, відсутність специфічних запальних захворювань зовнішніх статевих шляхів на момент пологів і запальних ускладнень у післяпологовий період (трихомоніаз, гонорея, кандидоз), відсутність порушення цілісності швів у післяпологовий період, відсутність структурних змін у ділянці промежини, що вимагають хірургічної корекції при постнатальному візиті, відсутність кольпіту при візиті до акушера-гінеколога через 2-4 місяці після пологів, відсутність депресивних порушень, які потребують консультації психотерапевта, ступінь чистоти піхви – вище 2-ї. Критерії виключення: оперативні пологи (застосування акушерських щипців і вакуум-екстракції плода), тяжка

Таблиця 1. Клініко-демографічні характеристики жінок, які звернулись у віддалений післяпологовий період

Показник	I група (n=75)	II група (n=75)	p
Вік	25,87±5,64	26,2±3,64	0,920
Освіта середня	40 (53,3%)	18 (24,0%)	<0,001
Освіта незакінчена вища	27 (36,0%)	39 (52,0%)	0,002
Освіта вища	8 (10,7%)	18 (24,0%)	<0,001
Відвідування школи підготовки до пологів	31 (41,3%)	47 (62,7%)	0,003
Партнерські пологи	48 (64,0%)	61 (81,3%)	0,002
Тривалість другого періоду пологів більше 60 хв	24 (32,0%)	12 (16,0%)	<0,001
Вага новонародженого більше 3500 г	32 (42,6%)	28 (37,3%)	0,380
Вага новонародженого більше 4000 г	18 (24,0%)	12 (16,0%)	0,320
Оцінка новонародженого менше 7 балів на 1-й хвилині	14 (18,7%)	9 (12,0%)	0,420
Кровотрата, об'єм якої перевищує фізіологічну	14 (18,7%)	8 (10,7%)	0,002

Таблиця 2. Результати оцінки за FSFI у обстежених жінок до та після корекції сексуальних розладів

Домен	I група (епізіотомія)			II група (розриви промежини II ступеня)		
	До корекції	Після корекції	p ¹	До корекції	Після корекції	p ²
Бажання	3,91±0,82	9,84±0,89	<0,001	5,67±1,71	13,51±0,96	<0,001
Збудження	4,51±1,21	8,02±1,16	0,002	4,49±1,14	9,82±1,27	<0,001
Відсутність сухості у піхві	4,18±1,07	9,42±0,91	<0,001	6,21±1,08	16,57±1,11	<0,001
Оргазм	4,29±1,16	8,56±1,15	0,002	4,4±1,5	12,23±1,18	<0,001
Задоволення	4,68±1,23	15,11±0,99	<0,001	8,53±1,32	15,88±1,02	0,12
Больові відчуття	10,02±1,32	3,12±1,32	<0,001	6,01±1,3	2,51±1,21	0,02

Примітка: 1 – порівняння показників жінок I групи до та після корекції;
2 – порівняння показників жінок II групи до та після корекції.

3y

[illegible]

Патогенез и лабораторная диагностика синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в акушерстве

В настоящее время акушерские кровотечения остаются основной причиной материнской смертности в мире [1]. Состоянием, которое приводит к кровотечениям с высокой смертностью при беременности, является диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови.

Впервые ДВС описал в 1901 г. Joseph DeLee, который, наблюдая случай смертельного кровотечения при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, объяснил это состояние как «временная гемофилия» [2]. Термин «ДВС-синдром» непосредственно предложил в 1950 г. американский патолог D. МакКау. При вскрытии трупа женщины, погибшей на фоне отслойки плаценты от множественных массивных кровоизлияний, он обнаружил многочисленные тромбы, обтурирующие, главным образом, мелкие и мельчайшие сосуды. Позже, в 1965 г. D. МакКау опубликовал монографию «Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания как промежуточный механизм патогенеза болезней человека» [3]. Необходимо отметить, что D. МакКау принадлежит одно из удачных определений ДВС-синдрома: «Это динамический биологический процесс, который вовлекает множество химических веществ и физиологических активаторов. Возникая в момент проникновения в кровь прокоагулянтного материала, он прогрессирует до стадии агрегации тромбоцитов и формирования фибрина, которые могут приводить к образованию микротромбов в капиллярах, артериолах и венах различных органов. Внутрисосудистое свертывание часто сочетается с активацией фибринолитической системы, расщеплением фибрина и фибриногена, высвобождением продуктов их деградации. Этот процесс сопровождается сильной вазомоторной реакцией и не заканчивается до тех пор, пока коагуляционный механизм и вазомоторный аппарат не нормализуют свою функцию, а продукты деградации фибрина/фибриногена не будут удалены из крови».

Современные представления о ДВС-синдроме позволяют заключить, что это — патологический синдром, в основе которого лежит активация сосудистотромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. В результате этого кровь сначала сворачивается в микроциркуляторном русле, блокирует его фибрином и клеточными агрегатами, а при истощении потенциала свертывающей и противосвертывающей систем теряет способность к свертыванию, что проявляется кровотечением и развитием синдрома полиорганной недостаточности. ДВС-синдром, соответственно, является ключевым фактором, обуславливающим развитие полиорганной недостаточности и летальный исход по причине смертельного кровотечения. ДВС-синдром неспецифичен и универсален, так как возникает при самых разнообразных заболеваниях.

Патогенез ДВС-синдрома

Основа патогенеза ДВС-синдрома заключается в глубокой дисфункции всех звеньев системы гемостаза, которая характеризуется последовательной их активацией и истощением. По этой причине происходит смена фаз ДВС-синдрома от гиперкоагуляции и высокой

спонтанной агрегации тромбоцитов в начале до переходного периода и последующей глубокой гипокоагуляции, вплоть до полной несвертываемости крови и тромбоцитопении в конце. Уже на ранних этапах наблюдается истощение не столько факторов свертывания, сколько важнейших физиологических антикоагулянтов — протеина С (ПрС), протеина S (ПрS), антитромбина III (АТIII). Угнетение физиологических антикоагулянтов тем значительнее, чем тяжелее ДВС. У больных с различными по происхождению вариантами ДВС-синдрома в процессе их формирования и развития отмечается ряд принципиальных закономерностей:

- 1) наступление фазы гиперкоагуляции;
- 2) срыв и прогрессирующее истощение основных антикоагулянтов (ПрС, ПрS, АТIII).

Стадии ДВС-синдрома

I стадия — гиперкоагуляция. При однократном и массивном образовании тромбобластин она кратковременна, но имеет отчетливые лабораторные признаки. Данный период характеризуется активацией плазменных систем свертывания крови, внутрисосудистой агрегацией тромбоцитов и других форменных элементов крови, нарушением микроциркуляции в разных органах в результате блокады сосудистого русла массами фибрина и агрегатами клеток.

II стадия — гипокоагуляция — обусловлена потреблением значительной части имеющихся в организме фибриногена, факторов V, VIII, XIII и других прокоагулянтов, а также тромбоцитов. Одновременно в крови накапливаются патологические ингибиторы свертывания крови, в частности продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ), вызывающие увеличение антикоагулянтной активности крови.

III стадия — активация фибринолиза — афибриногемия с патологическим фибринолизом. Активация фибринолитической системы ведет к растворению кровяных сгустков и создает предпосылки для развития геморрагического синдрома.

IV стадия — восстановительная. Характеризуется возвращением к физиологическим границам коагуляционного потенциала. В этой стадии в той или иной мере восстанавливаются функции органов в зависимости от степени их поражения. Стадия может закончиться полным выздоровлением. Возможно развитие тяжелых осложнений уже в отсутствие как такового ДВС-синдрома — почечная, печеночная недостаточность, неврологические, кардиальные и другие осложнения.

Причины ДВС-синдрома в акушерстве

ДВС-синдром зависит от характера акушерской патологии, вызвавшей кровотечение, сопутствующих соматических заболеваний, особенностей течения беременности и др. При этом наблюдается множество клинических и лабораторных

вариантов ДВС-синдрома, протекающего индивидуально у каждой пациентки. Причинами ДВС-синдрома в акушерстве могут быть [4, 5]:

- 1) отслойка плаценты;
- 2) септический аборт и внутриутробная инфекция;
- 3) эмболия околоплодными водами;
- 4) внутриутробная гибель плода;
- 5) внематочная беременность;
- 6) преэклампсия/эклампсия;
- 7) кесарево сечение (10%);
- 8) трансфузия несовместимой крови;
- 9) травматические роды, в том числе энергичный массаж матки (высвобождение тканевого фактора);
- 10) синдром массивной гемотрансфузии;
- 11) HELLP-синдром;
- 12) острая жировая дистрофия печени.

Патофизиология ДВС-синдрома при акушерской патологии

В данном аспекте очень важным является понимание процесса свертывания крови в норме и наблюдаемого во время ДВС. Нормальный коагулянтный ответ начинается с воздействия тканевого фактора (TF) вместе с фактором VIIa на фактор Ха для дальнейшего превращения протромбина в тромбин (IIa) [6]. Тромбин является прокоагулянтом при превращении фибриногена в фибрин и контролирует антикоагуляционный процесс путем генерирования активированного ПрС (aПрС), снижая активность факторов Va и VIIIa. Растворение сгустка и генерирование продуктов деградации фибрина/фибриногена происходят через тромбин-индуцированный тканевой активатор плазминогена (t-PA) с регуляцией фибринолиза, включающие активацию ингибитора фибринолиза тромбином (TAFI) [7,8]. Таким образом, тромбин играет центральную роль в балансе между про- и антикоагулянтными функциями, а также про- и антифибринолитической активностями (рис. 1).

Важное место в развитии ДВС-синдрома принадлежит тромбину, для которого характерна чрезмерная генерация *in vivo*. Хотя образование тромбина в основном зависит от протромбиназного комплекса на поверхности тромбоцитов, однако клетки без фосфолипидов также могут поддерживать такие реакции

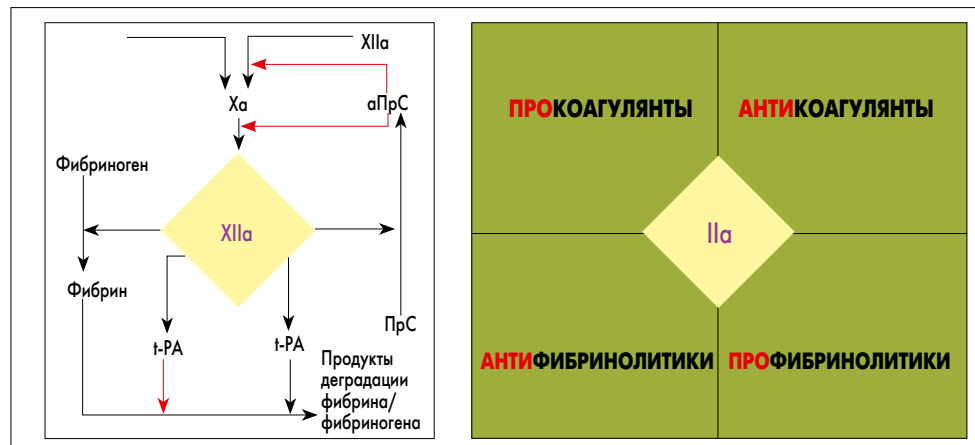


Рис. 1. Центральная роль тромбина в балансе между коагуляцией и фибринолизом (красные линии обозначают замедление)



А.А. Мельник

in vivo [9, 10]. Они формируются в результате апоптоза или повреждения клеточных мембран, выпячивая фосфатидилсерин, находящийся на внутренней стороне мембраны. Микрочастицы, которые переносят внутренний фосфатидилсерин, продуцируют прокоагулянт, и их уровни повышаются в период беременности [11].

Важное значение имеет также обеспечение фосфолипидной поверхности липопротеинами, такими как окисленные липопротеины низкой плотности и липопротеины очень низкой плотности. Содержание последних может увеличиваться при ДВС-синдроме в несколько раз [12]. Кроме того, дисрегуляция липопротеинов влияет на активность тромбина через относительное снижение уровня липопротеинов высокой плотности, обладающих антикоагулянтными свойствами [13]. Показано, что циркулирующие липопротеины коррелируют с более высокой частотой преэклампсии [14]. У женщин с преэклампсией отмечены 3-кратное повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности и значительно сниженная концентрация липопротеинов высокой плотности. Этот дисбаланс между про- и антикоагулянтными липопротеинами приводит к эндотелиальной дисфункции и служит патогеном преэклампсии.

Плацента как активатор коагуляционной системы

Плацента обладает повышенным статусом коагуляционной активности за счет повышения продуцирования тканевого фактора. При этом наблюдается увеличение превращения протромбина (фактор II) в тромбин (фактор IIa) и дальнейшее расщепление фибриногена до фибрина. Повышается концентрация TAFIa, который вместе с повышенными уровнями ингибиторов активации плазминогена (PAI-1 и PAI-2) снижает фибринолитическую активность. Этот процесс обычно осуществляется через нормальную t-PA-индуцированную генерацию плазмина из плазминогена, в конечном итоге образуются ПДФ (рис. 2).

В сосудистой оболочке плаценты содержатся эмбриональные трофобластные клетки, обладающие клеточной способностью эндотелия регулировать гемостаз. Эти клетки обладают несколькими различными гемостатическими свойствами, которые важны для поддержания гемостаза при нормальной беременности. К ним относятся экспрессия ТФ, изменение антикоагулянтной функции, супрессия фибринолиза и воздействие анионных фосфолипидов.

1. Экспрессия тканевого фактора. Синцитиотрофобласты нормальной плаценты человека обладают сильно выраженной активностью ТФ [15]. Нарушение целостности трофобластов – классическое явление при отслойке плаценты – приводит к высвобождению большого количества ТФ в материнское кровообращение. Это способствует активации коагуляционного каскада и распространению воспалительного ответа, который может легко стать системным, что приведет к неконтролируемому высвобождению тромбина и последующему развитию ДВС [16] (рис. 3). Для поддержания гемостаза во время эмбрионального развития необходим соответствующий баланс между ТФ и его ингибитором (TFPI) в разных органах [17].

2. Изменение антикоагулянтных функций. Тромбомодулин экспрессируется на трофобластах плаценты таким же образом, как и на поверхности кровеносных сосудов [18]. В работе М. Boffa и соавт. [19] показано, что уровни растворимого тромбомодулина на 12-й неделе гестации были одинаковыми при нормальной и патологической беременности. Эндотелиальный рецептор ПрС (EPCR) также экспрессируется на синцитиотрофобластах, что дает возможность аПрС-зависимому протеаза-активированному рецептору-1 блокировать апоптоз клеток плаценты [20]. Высокие уровни антител к EPCR связаны с более высоким риском смерти плода. Аутоантитела (анти-EPCR) могут активировать комплемент и быть причиной провоспалительного разрушения трофобластов и гибели плода. Активность ПрС не зависит от сроков гестации, в то время как прогрессивное снижение уровня ПрС наблюдается с увеличением срока гестации. Резистентность активированного ПрС увеличивается в течение беременности у 45% беременных по сравнению с небеременными того же возраста [21]. Уровни АТIII не изменяются

на протяжении беременности [22]. В целом системная антикоагулянтная активность снижена по сравнению с таковой у небеременных, что подтверждается общим прокоагулянтным сдвигом при нормальной беременности [23]. Отмечено закономерное снижение уровня АТIII при ДВС-синдроме из-за его действия на нейтрализацию тромбина, фактора Ха и других плазменных сериновых протеаз.

3. Угнетение фибринолиза. При увеличении содержания PAI-1 плацента продуцирует PAI-2. В случае нормальной беременности уровень PAI-1 увеличивается постепенно, достигая заметного повышения в III триместре. Это значительное повышение происходит без относительных изменений уровня t-PA и приводит к уменьшению лизиса сгустка и протромботического смещения у беременных [24]. Эта так называемая «повышенная защита» против лизиса сгустка действует опосредованно через ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином. TAFI представляет собой карбоксипептидазу В-подобного профермента, который синтезируется в печени и активируется тромбин-тромбомодулиновым комплексом. При активации снижается регуляция фибринолиза и значительно увеличивается уровень TAFI у беременных, достигая пика в последнем триместре. При ДВС-синдроме чрезмерная генерация тромбина еще больше повышает уровень TAFI как ингибитора фибринолиза.

4. Воздействие анионных фосфолипидов. Показано, что фосфолипиды играют важную роль в росте поверхности плаценты при дифференциации и внутриклеточном слиянии ворсистой цитотрофобласта в синцитиотрофобласт [25]. Экстернализация фосфатидилсерина является важным компонентом этого процесса интритрофобластного слияния. Дифференциация цитотрофобластных ворсинок – это результат перераспределения мембранных фосфолипидов с обогащенным фосфатидилсерином на поверхности синцитиотрофобласта. При патологических состояниях в акушерстве (ДВС) наблюдается насыщение фосфатидилсерином поверхности трофобласта.

Эндотелиальная дисфункция и активация тромбоцитов
Интактные, дисфункциональные или активированные клетки, а также остатки клеточных мембран, медиаторы воспаления и коагуляционные белки являются частью сложного механизма

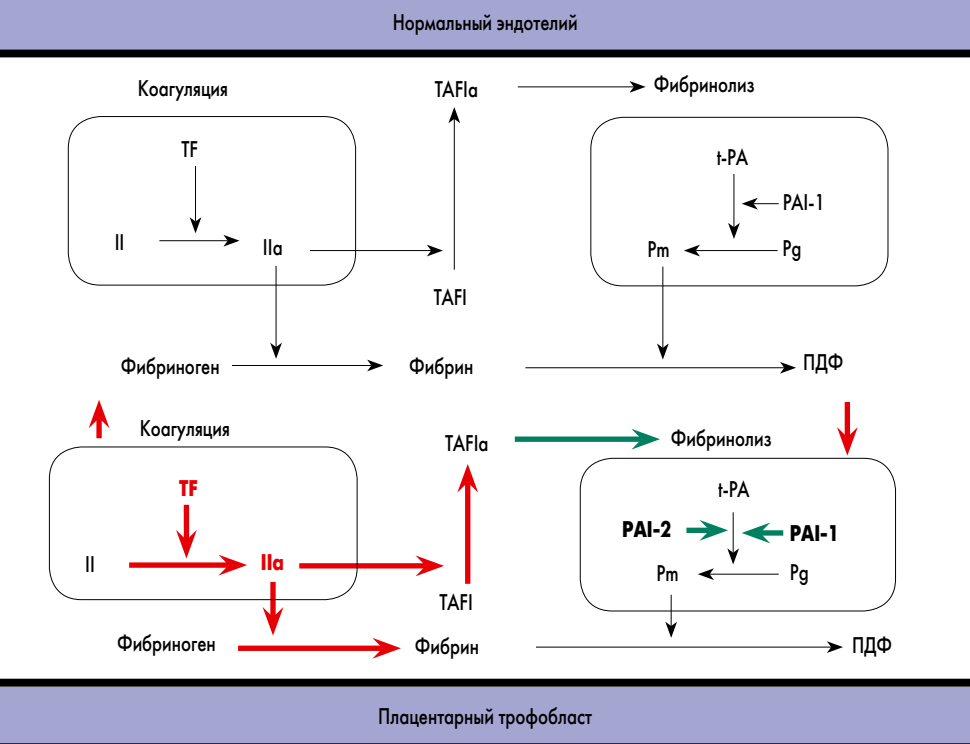


Рис. 2. Сравнение коагуляционного механизма нормального эндотелия (вверху) и плацентарного трофобласта (внизу) (красные стрелки обозначают повышенную генерацию, а зеленые – ее замедление)

Таблица 1. Основные лабораторные исследования для диагностики ДВС-синдрома (значения нормы могут отличаться в зависимости от их использования в конкретной лаборатории)					
Лабораторные показатели в динамике ДВС-синдрома	Норма	Стадии ДВС-синдрома			
		I	II	III	IV
Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	150-400	300	150	≤ 100	200
Время свертывания (мин)	5-10	< 4	10-20	12-20	7-10
ПВ (с)	12-15	≤ 12	≥ 15	18-22	15-18
АЧТВ (с)	45-55	< 40	50	> 60	45
ТВ (с)	18-20	< 18	25-28	30-35	18-22
Уровень фибриногена (г/л)	2-4	2-3	< 2	$< 1,5$	1,5-2
Содержание ПДФ (мкг/мл)	0-10	≥ 20	≥ 15	20-25	30-40
Уровень Д-димера (мкг/мл)	$< 0,5$	5-10	10-20	10-20	20-30

взаимодействия, в котором неконтролируемая активация коагуляционного каскада приводит к ДВС. Эндотелиальные клетки, тромбоциты и в некоторых случаях лейкоциты могут участвовать в возникновении процесса, который приводит к ДВС. Это, как правило, происходит при высвобождении провоспалительных цитокинов, распространяющих активацию коагуляции или индуцирующих экспрессию ТФ на их мембране [26, 27]. Системный воспалительный ответ, который связан с увеличением содержания циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин-1 (IL-1), приводит к сверхэкспрессии ТФ лейкоцитами и эндотелиальными клетками. Результатом этого будет неконтролируемый коагуляционный ответ, который, в конечном итоге, приведет к ДВС. ТФ может экспрессироваться не только мононуклеарными, но и сосудистыми эндотелиальными и опухолевыми клетками. Необходимо отметить, что если физиологические антикоагулянты функционируют нормально, то несмотря на мощное иницирование коагуляции ТФ, последняя может и не возникнуть. Однако при ДВС-синдроме происходит нарушение функции всех основных природных антикоагулянтов (АТIII, ПрС и TFPI). Концентрация АТIII, самого важного ингибитора тромбина, при ДВС заметно снижена, так как он расщепляется эластазой из активированных нейтрофилов. Действие антикоагулянтов связано с эндотелием, поэтому активация эндотелиальных клеток и их дисфункция являются важными компонентами дисбаланса между свертывающей и антисвертывающей системами крови.

Активация тромбоцитов может ускорить образование фибрина. Экспрессия ТФ в моноцитах заметно стимулируется в присутствии тромбоцитов и гранулоцитов в Р-селектинзависимых реакциях. Этот эффект является результатом индуцированной активации ядерного фактора каппа-В при связывании активированных тромбоцитов с нейтрофилами

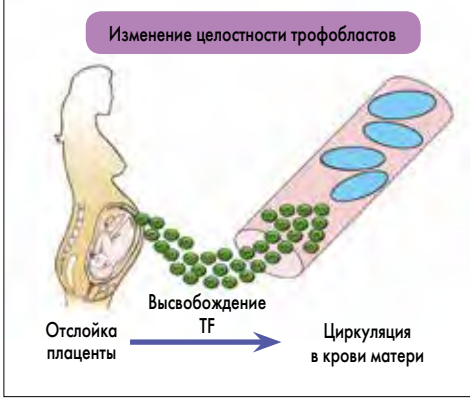


Рис. 3. Отслойка плаценты и высвобождение большого количества ТФ в кровь матери

и мононуклеарными клетками. В период беременности лейкоциты матери имеют высокий активационный статус по сравнению с таковыми у небеременных и обладают характеристиками, как при сепсисе [28]. В случае сепсиса, вызванного инфекционными агентами, септическим аборт или эмболией амниотической жидкостью, это равновесие нарушено, и у матери развивается ДВС-синдром.

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома должна быть срочной, основанной на четко разработанной системе простых и легко выполнимых тестов. Эти тесты также должны отражать фазы развития ДВС-синдрома и служить контролем проводимому лечению. Продолжительность клинических проявлений ДВС-синдрома может достигать 7-9 ч и более. Изменения в системе гемокоагуляции, определяемые с помощью лабораторных методов, сохраняются дольше, чем клинические, поэтому лабораторная диагностика ДВС-синдрома имеет первостепенное значение. Для лабораторной диагностики ДВС-синдрома используют простые и легкодоступные коагуляционные тесты: анализ количества тромбоцитов, время свертывания, протромбиновое время (ПВ), активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена, ПДФ и Д-димера (табл. 1). Одним из ключевых моментов является то, что эти тесты отражают динамические изменения на основе клинических наблюдений.

Кроме основных лабораторных тестов врачу-клиницисту важно иметь информацию о возможности применения в своей практике более широкого спектра лабораторных исследований.

1. Дополнительные тесты. Уровни природных антикоагулянтов, таких как АТIII и ПрС, у 90% пациентов с ДВС-синдромом снижены. Лабораторные значения этих природных ингибиторов предоставляют ценную информацию для диагностики и мониторинга ДВС-синдрома, однако они не используются в лабораторных исследованиях, так как не добавляют никакой диагностической информации. Низкие уровни АТIII и ПрС не являются специфичными для ДВС-синдрома по причине того, что они могут быть связаны с заболеванием печени или с другими патологиями.

2. Новые методы исследования. Дополнительно к анализу общего количества тромбоцитов можно использовать другие параметры тромбоцитов для постановки диагноза ДВС-синдрома. Некоторые

Продолжение на стр. 58.

Патогенез и лабораторная диагностика синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в акушерстве

Продолжение. Начало на стр. 56.

современные гематологические анализаторы имеют возможность идентифицировать «ретикулярные» тромбоциты, измеряемые как фракция незрелых тромбоцитов. Недавние исследования показали, что увеличение содержания «ретикулярных» тромбоцитов коррелирует с диагнозом явного ДВС-синдрома. Наличие «ретикулярных» тромбоцитов коррелирует с увеличением содержания ПДФ и является более точным прогностическим фактором ДВС, чем низкий уровень тромбоцитов. Поскольку ДВС включает активацию воспалительного процесса, анализ воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, IL-6, IL-8, TNF, прокальцитонин и липопротеинсвязывающий белок, будут иметь широкое применение в самое ближайшее время.

3. Специализированные тесты. Для установления диагноза ДВС-синдрома могут применяться специализированные лабораторные исследования:

- 1) избыточная генерация тромбина:
 - увеличение содержания комплекса тромбин-антитромбин;
 - повышение уровня фибрино-пептидов;
 - увеличение содержания фрагментов протромбина-1 и -2;

- 2) снижение уровней ПрС и ПрS, АТIII; повышенный фибринолиз:

- увеличение содержания плазмينا;
- снижение уровня плазминогена;
- снижение концентрации α_2 -антиплазмينا;
- увеличение содержания комплексов плазмин-антиплазмин;
- высокие уровни ингибиторов активатора плазминогена;
- 3) новые маркеры (тромбоз-воспаление);
 - повышенный уровень растворимого тромбомодулина;
 - увеличение количества гистонов и внеклеточной ДНК;
 - увеличение количества групп белков высокой мобильности-1;
 - активация нейтрофилов;
 - снижение содержания ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif, member 13);
 - маркеры комплемента (C3, комплекс мембранной атаки и маннозсвязывающий лектин);
 - пресепсин (растворимый кластер дифференцировки, субтип 14).

4. Тромбоэластография представляет собой интегральный метод оценки системы гемостаза с использованием анализа вязкоэластических свойств сгустка. Одновременная диагностика коагуляционного каскада, активности фибринолиза и тромбоцитарного звена может

Таблица 2. Сопоставление различных шкал диагностики явного ДВС-синдрома

Параметр	Критерии		
	шкала ISTH	шкала JNHV	шкала JAAM
Основное заболевание, связанное с ДВС	0 баллов	1 балл	0 баллов
Кровотечение	0 баллов	1 балл	0 баллов
Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	>100 – 0 баллов ≤ 100 – 1 балл ≤ 50 – 2 балла	>120 – 0 баллов 80-120 – 1 балл 50-80 – 2 балла < 50 – 3 балла	≥ 120 – 0 баллов ≥ 80 и <120 или снижение на 30% в течение 24 ч – 1 балл <80 или снижение на 50% в течение 24 ч – 3 балла
ПДФ (в том числе растворимые фибрин-мономер, D-димер; мкг/мл)	Нет увеличения – 0 баллов Умеренное повышение – 2 балла (D-димер: увеличение ≤ 10 раз по сравнению с нормой) Выраженное повышение – 3 балла (>10 раз по сравнению с нормой)	<10 – 0 баллов 10-20 – 1 балл 20-40 – 2 балла ≥ 40 – 3 балла	<10 – 0 баллов ≥ 10 и <25 – 1 балл ≥ 25 – 3 балла
Фибриноген (г/л)	>1 – 0 баллов ≤ 1 – 1 балл	>1,5 – 0 баллов 1,0-1,5 – 1 балл ≤ 1 – 2 балла	$\geq 3,5$ – 0 баллов <3,5 – 1 балл
ПВ	<3 с – 0 баллов ≥ 3 с – 1 балл ≥ 6 с – 2 балла (секунды увеличения по сравнению с референсными значениями)	Коэффициент ПВ: <1,25 – 0 баллов 1,25-1,67 – 1 балл $\geq 1,67$ – 2 балла	Коэффициент ПВ: <1,2 – 0 баллов $\geq 1,2$ – 1 балл
Диагноз	ДВС ≥ 5 баллов Нет ДВС <5 баллов	ДВС ≥ 7 баллов	ДВС ≥ 5 баллов Нет ДВС <5 баллов

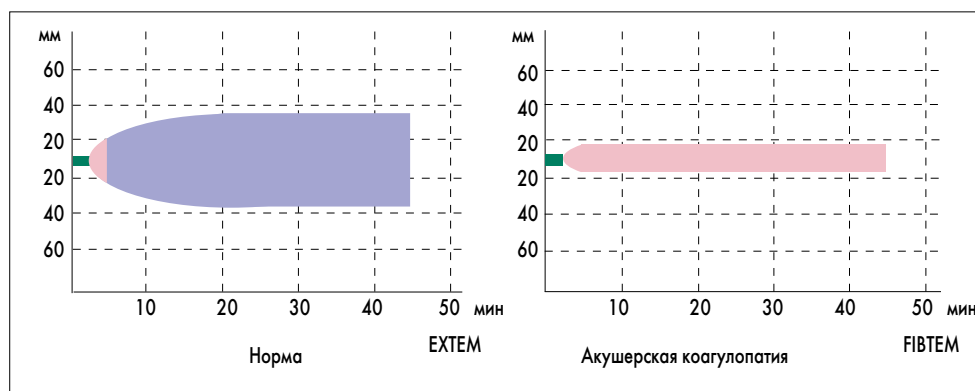


Рис. 4. Использование метода тромбоэластографии для диагностики нарушения гемостаза при акушерской патологии

Таблица 3. Шкала диагностики ДВС-синдрома в акушерстве (Japanese Society of Obstetric and Gynecology, 2014)

Критерии	Баллы
1. Основные заболевания	
А. Отслойка плаценты	
Напряжение матки, гибель плода	5
Напряжение матки, живой плод	4
Подтверждение диагноза отслойки плаценты по данным ультразвукового исследования	4
Б. Эмболия амниотической жидкостью	
Острое легочное сердце	4
Искусственная вентиляция легких	3
Вспомогательная вентиляция	2
Только ингаляция кислорода	1
В. Послеродовое кровотечение, связанное с ДВС-синдромом	
Кровь из матки вытекает с низкой свертываемостью	4
Кровотечение более 2000 мл (в течение 24 ч после начала)	3
Кровотечение 1000-2000 мл (в течение 24 ч после начала)	1
Г. Эклампсия	
Приступ эклампсии	4
Д. Тяжелая инфекция	
Лихорадка, сопровождающаяся шоком, бактериемией и наличием в крови эндотоксинов	4
Продолжительная или перемежающаяся лихорадка	1
Е. Другие основные заболевания	
2. Клинические симптомы	
А. Острая почечная недостаточность	
Анурия (<5 мл/ч)	4
Олигурия (5-20 мл/ч)	3
Б. Острое нарушение дыхания (исключая эмболию амниотической жидкостью)	
Искусственная или вспомогательная вентиляция легких	4
Только ингаляция кислорода	1
В. Органная недостаточность	
Сердце (хрипы или пенистая мокрота и т.д.)	4
Печень (видимая желтуха)	4
Мозг (нарушения сознания, судороги и т.д.)	4
Пищеварительный тракт (некротический энтерит и т.д.)	4
Другая тяжелая органная недостаточность	4
Г. Геморрагический диатез	
Микроскопическая гематурия и мелена, пурпура и т.д.	4
Д. Симптомы шока	
Частота пульса более 100/мин	1
Систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. или снижение на 40% и более	1
Холодный пот	1
Бледность	1
3. Результаты лабораторных исследований	
Уровень ПДФ более 10 нг/мл	1
Количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$	1
Уровень фибриногена менее 1,5 г/л	1
Протромбиновое время более 15 с (или более 50% от нормы)	1
Реакция оседания эритроцитов менее 4 мм/15 мин или менее 15 мм/ч	1
Время кровотечения более 5 мин	1
Другие компоненты гемостаза	
Содержание антитромбина менее 18 мг/дл или снижение до 60%, плазминогена – снижение на 50%	1
Диагноз	
Подозреваемый ДВС	8-12 баллов
Определенный ДВС	≥ 13 баллов

виявить расстройство системы гемостаза в течение 10-20 мин (рис. 4). Для этих целей широкое применение получили анализаторы TEG (Haemoscope Corporation, США) и ROTEM (Tem GmbH, Германия).

Шкали для диагностики ДВС-синдрома

Раннее и точное распознавание ДВС-синдрома является решающим для эффективного лечения этого осложнения. К сожалению, в большинстве случаев диагноз ДВС-синдром основан на клинической оценке состояния пациента. Следует отметить, что не существует ни одного лабораторного или клинического теста, который был бы чувствительным и специфичным для диагностики ДВС. По этим причинам, а также из-за необходимости предоставить врачу-клиницисту данные по раннему выявлению ДВС, были предприняты попытки создания скрининг-систем, которые базируются на идентификации пациентов с высоким риском этого опасного осложнения.

У пациентов с подозрением на ДВС-синдром для постановки диагноза предлагается использовать следующие шкалы: International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH), Japanese Ministry of Health and Welfare (JMW), Japanese Association for Acute Medicine (JAAM; табл. 2) [29-32].

Общепринятые шкалы диагностики ДВС-синдрома по ISTH, JMW, JAAM не всегда могут учитывать особенности физиологии гемостаза при беременности (увеличение содержания ПДФ, фибриногена) и особенности критических состояний в акушерстве. Для диагностики ДВС-синдрома в акушерстве целесообразно использовать шкалу Japanese Society of Obstetric and Gynecology (2014; [33]; табл. 3), которая учитывает особенности основного заболевания, клинических симптомов, органной недостаточности и лабораторных исследований. Эта шкала охватывает клинические ситуации с преобладанием кровотечения, микротромбоза и органной недостаточности. Несмотря на некоторую ограниченность, характерную для всех шкал, именно подобный комплексный подход должен использоваться врачом акушером-гинекологом и врачом анестезиологом-реаниматологом для диагностики ДВС-синдрома и выбора лечебной тактики: заместительной терапии компонентами крови или физиологическими антикоагулянтами.

Заключение

ДВС-синдром связан с акушерской патологией и представляет собой опасное для жизни состояние. Понимание механизмов развития и быстрая, информативная диагностика этой патологии, а также своевременное лечение способствуют благоприятному исходу. Лабораторные тесты являются очень важными компонентами диагностического процесса, однако ни один из них, доступный в настоящее время, не позволяет со 100% точностью подтвердить диагноз ДВС. Для диагностики ДВС-синдрома в акушерстве рекомендуется использовать пять основных исследований: определение количества тромбоцитов, уровня фибриногена, ПДФ, Д-димера, ПВ, а также современные тесты – выявление маркеров воспаления и метод тромбоза-стографии. Для повышения диагностической значимости этих исследований при установлении диагноза ДВС-синдрома, связанного с акушерской патологией, применяют международные шкалы.

Литература

- Williams J., Mozurkewich E., Chilimigras J., Van De Ven C. Critical care in obstetrics: pregnancy-specific conditions. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008; 22(5): 825-46.
- DeLee J.B. A case of fatal hemorrhagic diathesis, with premature detachment of the placenta. Am J Obstet Dis Women Child 1901; 44: 785-92.
- McKay D.G. Disseminated Intravascular Coagulation. An Intermediary Mechanism of Disease. New York: Harper & Row, 1965.
- Rattray D.D., O'Connell C.M., Baskett T.F. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). J Obstet Gynaecol Can 2012; 34: 341-347.
- Erez O., Novack L., Beer-Weisel R. et al. DIC score in pregnant women – a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. PLoS One 2014; 9: e93240.
- Hoffman M., Monroe D.M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. Hematol Oncol Clin North Am 2007; 21: 1-11.
- Medved L., Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. Thromb Haemost 2003; 89: 409-19.
- Bajzar L., Morser J., Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. J Biol Chem 1996; 271: 16603-8.
- Rosing J., van Rijn J.L., Bevers E.M. et al. The role of activated human platelets in prothrombin and factor X activation. Blood 1985; 65: 319-32.
- Moyer M.P., Tracy R.P., Tracy P.B. et al. Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 458-65.
- Bretelle F., Sabatier F., Desprez D. et al. Circulating microparticles: a marker of procoagulant state in normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. Thromb Haemost 2003; 89: 486-92.
- Dennis M.W., Downey C., Brufatto N. et al. Prothrombinase enhancement through quantitative and qualitative changes affecting very low density lipoprotein in complex with C-reactive protein. Thromb Haemost 2004; 9: 522-30.
- Griffin J.H., Kojima K., Banka C.L. et al. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. J Clin Invest 1999; 103: 219-27.
- Sattar N., Bendoric A., Berry C. et al. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. Obstet Gynecol 1997; 89: 403-8.
- Aharon A., Brenner B., Katz T. et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells: implications for placental hemostasis. Thromb Haemost 2004; 92: 776-86.
- Oyelese Y., Ananth C.V. Placental abruption. Obstet Gynecol 2006; 108: 1005-16.
- Pedersen B., Holscher T., Sato Y. et al. A balance between tissue factor and tissue factor pathway inhibitor is required for embryonic development and hemostasis in adult mice. Blood 2005; 105: 2777-82.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. Thromb Res 2004; 114: 409-14.
- Boffa M.C., Valsecchi L., Fausto A. et al. Predictive value of plasma thrombomodulin in preeclampsia and gestational hypertension. Thromb Haemost 1998; 79: 1092-5.
- Isermann B., Sood R., Pawlinski R. et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. Nat Med 2003; 9: 331-7.
- Clark P., Brennan J., Conkie J.A. et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. Thromb Haemost 1998; 79: 1166-70.
- Bremme K., Ostlund E., Almqvist I. et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol 1992; 80: 132-7.
- Cerneca F., Ricci G., Simeone R. et al. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 73: 31-6.
- Robb A.O., Mills N.L., Din J.N. et al. Acute endothelial tissue plasminogen activator release in pregnancy. J Thromb Haemost 2009; 7: 138-42.
- Das M., Xu B., Lin L. et al. Phosphatidylserine efflux and intercellular fusion in a BeWo model of human villous cytotrophoblast. Placenta 2004; 25: 396-407.
- Levi M. Pathogenesis and management of peripartum coagulopathic calamities (disseminated intravascular coagulation and amniotic fluid embolism). Thromb Res 2013; 131 (Suppl 1): S32-4.
- Levi M., van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med 2010; 38: S26-34.
- Sacks G.P., Studena K., Sargent K., Redman C.W. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 80-6.
- Bakhtiari K., Meijers J.C.M., de Jonge E., Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Hemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med 2004; 32: 2416-21.
- Yanada M., Matsushita T., Suzuki M., Kiyoi H., Yamamoto K., Kinoshita T. et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. Eur J Haematol 2006; 77: 282-7.
- Gando S., Iba T., Eguchi Y., Ohtomo Y., Okamoto K., Koseki K. et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria. Crit Care Med 2006; 34: 625-31.
- Sawamura A., Hayakawa M., Gando S., Kubota N., Sugano M., Wada T. et al. Application of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for patients at an early phase of trauma. Thromb Res 2009; 124: 706-10.
- Minakami H., Maeda, Fujii T. et al. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition. J Obstet Gynaecol Res 2014 Jun; 40(6): 1469-99.



НОВИНИ



МОЗ закликає жінок відвідати мамолога: своєчасне виявлення раку молочної залози збільшує шанси на успішне лікування

Головна причина високої смертності від раку молочної залози (РМЗ) – пізня діагностика хвороби. На ранній стадії РМЗ можна зупинити. Як свідчить статистика, на I стадії захворювання РМЗ є виліковним у 95% жінок, на II – у 80% і на III – у 50%.

В Україні стартувала нова інформаційна кампанія «Чоловіки проти раку грудей». Мета проекту – привернути увагу всієї родини до здоров'я жінок і проблем хворих на РМЗ в Україні. Організатори програми закликають чоловіків подбати про своїх найрідніших жінок, відвідавши з ними мамолога.

«Зараз в Україні лише 60% жінок одужують після діагностування цієї хвороби, тому що виявляють її надто пізно. Реформа охорони здоров'я передбачає збільшення доступу до превентивної медицини, зміни системи державного фінансування та спрямування достатніх коштів на діагностику, на такі речі, як доступ до мамографії», – наголосив заступник міністра охорони здоров'я Роман Ілків.

Окрім цього, він повідомив, що МОЗ планує після перехідного періоду реформи включити до проекту реімбурсації лікарські препарати, призначені для терапії онкологічних хворих. Тобто держава відшкодовуватиме вартість більшості таких препаратів.

«Рак молочної залози посідає перше місце серед усіх жіночих онкологічних хвороб. Кожна 7-8-ма жінка має проблеми зі здоров'ям, пов'язані з молочними залозами. На жаль, 23-25% пацієток при первинній діагностиці вже мають занедбані випадки з метастатичними стадіями хвороби, які лікувати надзвичайно важко. Тому ми говоримо про необхідність раннього виявлення захворювання», – зауважила директор Національного інституту раку (НІР) Олена Колесник.

Вона наголосила на тому, що раз на рік кожна жінка має проходити обстеження у мамолога. До 40 років це ультразвукова діагностика, після – обов'язкова щорічна мамографія. О. Колесник також повідомила, що найближчим часом в усіх онкоцентрах України планується проведення безкоштовних обстежень жінок у мамолога, УЗД молочних залоз та мамографії.

Микола Анікусько, завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру, наголосив, що дуже важливою є діагностика на мікроінвазивній стадії, коли утворення має розміри < 5 мм. На цій стадії вартість лікування становить близько 10 000 доларів, натомість вартість лікування пацієнок з III і IV стадіями у США сягає 350 000-400 000 щороку.

«Утворення розмірами < 5 мм жінка самостійно виявити не може. Взагалі діагностувати РМЗ дуже важко. Це прихована хвороба. У молочних залозах відсутні нервові закінчення, які б могли допомогти виявити проблему», – зазначив М. Анікусько.

Голова ВГО «Разом проти раку» Лариса Лопата наголосила, що рання діагностика має надзвичайно важливе значення, саме вона рятує людські життя. Л. Лопата закликала чоловіків приділяти своїм найріднішим жінкам якомога більше уваги, бо їхня підтримка додає жінкам сміливості і вони частіше проходять обстеження.

Влад Яма, який цього року став обличчям проекту, зазначив, що інколи чоловік має взяти ініціативу у свої руки та відвести жінку до мамолога, якщо вона боїться піти сама.

Довідка: Соціально-інформаційний проект «Чоловіки проти раку грудей» уже понад 5 років реалізується в Україні. Через успішних та здорових чоловіків його організатори звертаються до сильної половини людства, аби вони дбали про своїх коханих жінок – бабусь, матерів, дружин – та були поруч з ними під час щорічного огляду в мамолога.

За інформацією прес-служби МОЗ України

АНОНС



III (X) з'їзд Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів

22–23 листопада 2017 р., м. Львів

Тематика конференції

- Сучасні аспекти етіопатогенезу дерматозів і захворювань, які передаються статевим шляхом.
- Новітні методи діагностики дерматозів і захворювань, які передаються статевим шляхом.
- Сучасні методи лікування, профілактики дерматозів та інфекцій, які передаються статевим шляхом.
- Новітні методи діагностики та лікування генодерматозів.
- Косметологія та її практичне значення в практиці лікаря-дерматовенеролога.
- Нові тенденції в дерматоонкології.



Місце проведення з'їзду – Національний академічний український драматичний театр імені Марії Заньковецької (м. Львів, вул. Лесі Українки, 1).

Веб-сайт конференції:
<http://uadvc.org.ua/?cat=6>.

Йодомарин®

калію йодид

ЙОД, ЩО ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*

- Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю^{1,2}.
- Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози^{1,2}.
- Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих^{1,2}.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмаль-гліколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати йоду, що застосовуються при захворюваннях щитоподібної залози. Код АТС Н03С А. Показання. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених та дорослих. Протипоказання. Підвищена чутливість до йоду або до одного з інших компонентів препарату. Маніфестний гіпертиреоз. Застосування калію йодиду у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу, при латентному гіпертиреозі. Застосування калію йодиду у дозах від 300 до 1000 мкг йоду на добу при автономній аденомі, фокальних та дифузних автономних вузлах щитоподібної залози, за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером. Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). Побічні реакції. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. Категорія відпуску. Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 № 141 РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.15 № 32 РП № UA/0156/01/02.

Назви і місцезнаходження виробників. Виробництво «in bulk»: контроль серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Темпельсхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

Пакування, контроль та випуск серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробництво «in bulk», пакування, контроль серій: Менаріні - Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження. Лейпцігер Штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

* Для мешканців йододефіцитних регіонів.

** Згідно даних роздрібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармексплорер» з продажів усіх препаратів групи АТС код Н03С за період 2016 р.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 №141, РП № UA/0156/01/01

2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.2015 № 32, РП № UA/0156/01/02.

UA_Jod_01-2017_V2_Print. Затверджено до друку 17.03.2017 р.

Представництво в Україні –
«БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРИНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**