



№ 4 (20)
грудень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 89326

Гінекологія

Акушерство

Репродуктологія



Член-корреспондент
НАМН України

Татьяна Татарчук

**Гиперпролактинемия
как междисциплинарная
проблема: от причин
к последствиям**

Читайте на сторінці **13**



Доктор медицинских наук,
профессор

Феликс Глумчер

**Профилактика и лечение
венозных тромбоэмболических
осложнений в акушерско-
гинекологической практике:
мнения ведущих экспертов**

Читайте на сторінці **8**



Доктор медицинских наук,
профессор

Світлана Жук

**Сумнівний стан плода —
актуальна проблема сучасної
акушерської практики**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медицинских наук,
профессор

Ирина Жабченко

**Репродуктивные аспекты
в медицине молочной железы**

Читайте на сторінці **42**



Кандидат медицинских наук

Аліса Лиманська

**Особливості ведення
вагітності і пологів у жінок
з вродженими вадами серця
згідно з рекомендаціями
Європейської асоціації
кардіологів**

Читайте на сторінці **48**



130 лет инноваций

**BESINS
HEALTHCARE**
Innovating for Well-being

*Уважаемые коллеги,
компания Besins Healthcare от всей души поздравляет вас
с наступающим Новым Годом и Рождеством!*

*Пусть в Новом году
воплотятся в жизнь все,
даже самые смелые
Ваши мечты!
Здоровья, благополучия
и гармонии
Вам и Вашим семьям,
успехов во всех
начинаниях!*

*Дети-это отдых, миг покоя краткий,
Богу у кроватки трепетный обет,
Дети - это мира нежные загадки,
И в самих загадках кроется ответ!*
М. Цветаева

Прожестожель[®]

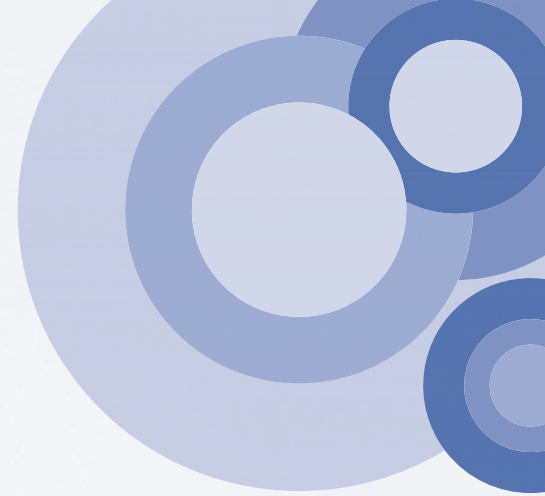
Прожестожель Р. С. UA 3839/01/01 от 13.12.10

УТРОЖЕСТАН
Натуральный микронизированный прогестерон

Утрожестан 2651/01 и 02 от 13.09.2013

Лактожиналь[®]

Лактожиналь 12999/2013, 12.08.2013



Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atorobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності**



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. **Інструкція до лікарського засобу Флуомізин.
*Susceptibility testing of *Atorobium vaginae* for dequalinium chloride Guido Lopes dos Santos Santiago, Philipp Grob, Hans Verstraelen, Florian Waser, Mario Vaneechoutte. BMC Research Notes 2012, 5:151

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я

Guido Lopes dos Santos Santiago¹, Philipp Grob², Hans Verstraelen³, Florian Waser², Mario Vaneechoutte¹
¹Laboratory Bacteriology Research, Faculty Medicine & Health Sciences, University of Ghent, De Pintelaan 185, Ghent 2000, Belgium;
²Medinova AG, Eggbuethlstrasse 14, Zurich 8052, Switzerland;
³Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, De Pintelaan 185, Ghent, Belgium

Изучение чувствительности *Atopobium vaginae* к деквалиния хлориду

Бактериальный вагиноз (БВ) является полимикробным состоянием, при котором лактобациллы перестают быть преобладающей частью микрофлоры влагалища, а количество анаэробов, таких как *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis*, возрастает [1, 2]. БВ является наиболее распространенной причиной вагинальных выделений у женщин детородного возраста [3].

В настоящее время существуют два рекомендуемых метода лечения БВ: с применением метронидазола перорально и клиндамицина вагинально [4], при этом для обоих препаратов эффективность терапии в течение 1 мес составляет от 60 до 90% [5, 6]. Однако частота рецидивов БВ остается высокой, у 30-50% женщин рецидивы наблюдаются через 2-3 мес

после проведенной терапии, а у 50-70% – в течение 6-12 мес [3, 5, 6]. Существуют данные о резистентности БВ-ассоциированных анаэробных бактерий к метронидазолу (1%) по сравнению с базовой резистентностью к клиндамицину, которая составляла 17% и при повторных курсах терапии возрастала до 53% [7]. Кроме того, ряд авторов приводят

данные о резистентности *A. vaginae* к метронидазолу [8-10].

Поскольку клиническая и микробиологическая эффективность терапии БВ метронидазолом, клиндамицином, другими 5-нитроимидазолами не является полностью удовлетворительной и характеризуется высокой частотой рецидивов [3, 5-9], то альтернативные методы лечения,

такие как местное применение антимикробных препаратов широкого спектра действия и антисептиков, могли бы стать решением для нивелирования возможной резистентности к антибиотикам.

Одним из таких антисептиков является деквалиния хлорид, который имеет широкий спектр бактерицидной активности против аэробных и анаэробных бактерий, а также дрожжевых грибов [11]. Его клиническая эффективность и безопасность при лечении БВ и других вагинальных инфекций была установлена ранее [12-14].

Цель исследования: определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) деквалиния хлорида для штаммов микроорганизмов рода *Atopobium*.

Материалы и методы

Бактериальные штаммы

Три штамма *A. vaginae* (CCUG 44258, CCUG 44125 и CCUG 38953) и по одному штамму *A. minutum* (CCUG 31167), *A. rimae* (CCUG 31168), *A. parvulum* (CCUG 32760), *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 были получены из банка культур университета Гетеборга, Швеция (CCUG).

Остальные изученные штаммы, выделенные клинически в ходе исследования в период с 2003 по 2010 годы (табл. 1), переносились в анаэробные условия (при температуре 37°C в течение ≥3 дней) и культивировались с использованием Colombia agar (Becton Dickinson (BD), Erembodegem, Бельгия), Schaedler agar (BD) или Tryptic soy agar (BD) с добавлением 5% овечьей крови. Все штаммы были идентифицированы с помощью 16S рРНК-генной последовательности.

Микроразведенный раствор для анализа

10, 240 мкг/мл исходного раствора деквалиния хлорида готовили путем растворения 102,4 мг деквалиния хлорида в 10 мл воды, прошедшей высокоэффективную жидкостную хроматографию. Деквалиния хлорид растворяли с помощью ультразвука (Labsonic 1510, В. Брауэра Melsungen, Germany) в течение 5 мин при 150 Вт и инкубации на водяной бане (37°C) в течение 2 ч.

Серия разведений деквалиния хлорида в пределах 512-0,0625 мкг/мл была использована и тестирована в двух экземплярах.

Подготовленный *Brucella* agar, дополненный витамином К (1 мкг/мл), гемином (5 мкг/мл) и очищенной лошадиной кровью (5%) [10], перед использованием в течение 2 ч находился в анаэробной камере при температуре 37°C. Все штаммы *Atopobium spp.*

Продолжение на стр. 4.

Таблица 1. Значения МИК и МБК деквалиния хлорида для 4 видов рода <i>Atopobium</i>				
Тест №	Вид	Штамм	МИК (мкг/мл)	МБК (мкг/мл)
ST1	<i>A. vaginae</i>	CCUG 44125	0,25	0,25
ST2	<i>A. rimae</i>	CCUG 31168	1	1
ST3	<i>A. vaginae</i>	FB101-3	0,5	0,5
ST4	<i>A. vaginae</i>	FB106b	<0,0625	<0,0625
ST5	<i>A. vaginae</i>	VMF0914COL43	<0,0625	<0,0625
ST6	<i>A. vaginae</i>	VMF0914COL13	<0,0625	<0,0625
ST7	<i>A. vaginae</i>	VMF0907TOL23	<0,0625	<0,0625
ST8	<i>A. vaginae</i>	PB2003/009-T1-4	<0,0625	<0,0625
ST9	<i>A. vaginae</i>	PB2003/017-T1-2	<0,0625	<0,0625
ST10	<i>A. vaginae</i>	BVS067	<0,0625	<0,0625
ST11	<i>A. vaginae</i>	CCUG 44258	0,0625	0,0625
ST12	<i>A. vaginae</i>	FB145-BA-14A	<0,0625	<0,0625
ST13	<i>A. vaginae</i>	FB106B	0,0625	0,0625
ST14	<i>A. vaginae</i>	FB158-CNA-2C	<0,0625	<0,0625
ST15	<i>A. vaginae</i>	FB160-CNAB-7A	<0,0625	<0,0625
ST16	<i>A. vaginae</i>	FB160-CNAB-7	<0,0625	<0,0625
ST17	<i>A. vaginae</i>	FB130-CNAB-2aD	0,5	0,5
ST18	<i>A. vaginae</i>	FB010-06	<0,0625	<0,0625
ST19	<i>A. vaginae</i>	CCUG 38953	<0,0625	<0,0625
ST20	<i>A. vaginae</i>	FB106C	0,0625	0,0625
ST21	<i>A. vaginae</i>	FB101-3C	<0,0625	<0,0625
ST22	<i>A. vaginae</i>	BVS068	0,5	0,5
ST23	<i>A. parvulum</i>	VMF1313W43	2	2
ST24	<i>A. parvulum</i>	VMF1620W23	2	2
ST25	<i>A. parvulum</i>	CCUG 32760	1	1
ST26	<i>A. minutum</i>	CCUG 31167	2	2
ST27	<i>A. vaginae</i>	FB101-2	<0,0625	<0,0625
ST28	<i>A. vaginae</i>	PB2003/189-T1-4	<0,0625	<0,0625

Изучение чувствительности *Atopobium vaginae* к деквалиния хлориду

Продолжение. Начало на стр. 3.

высевали на Colombia agar и культивировали в течение 72 ч в анаэробной камере (BugBox, LedTechno, Neusden-Zolder, Бельгия) при температуре 37°C. Каждый штамм суспендировали в физиологическом растворе до 1-й плотности по McFarland (3×10^8 cfu/ml), 1 мл полученной суспензии центрифугировали в течение 5 мин при 7000 Дж, затем 900 мкл суспензии удаляли. Оставшиеся 100 мкл бактериальной суспензии вносили в анаэробную камеру в 5 мл предварительно подготовленного *Brucella* агар при температуре 37°C с получением конечной нагрузки 6×10^6 КОЕ/мл (колониеобразующая единица/мл) и гомогенизировали.

Для каждого из шести штаммов были использованы два титрационных 96-луночных микропланшета (Ахуген, Сан-Франциско, Калифорния). Планшет 1,1 содержал концентрации деквалиния

хлорида от 512 до 8 мкг/мл в рядах от А до G и не содержал препарата в ряде H. Планшет 1,2 содержал от 4 до 0,0625 мкг/мл деквалиния хлорида в рядах от А до G и не содержал препарата в ряде H.

Колонки двух 96-луночных планшетов были заполнены 100 мкл бактериальной суспензии с *Brucella* агар.

Инокулированные планшеты инкубировали при соблюдении анаэробных условий при температуре 37°C, результаты оценивали через 48 и 72 ч.

Конечная точка МИК была определена как наименьшая концентрация деквалиния хлорида, которая ингибирует видимый рост тест-образцов. Коричневые, темно-красные лунки рассматривались как лунки без роста бактерий, лунки ярко-красного цвета считались лунками с ростом (рис.).

Из каждой лунки планшетов 1,1 и 1,2 высевали по 25 мкл раствора

на чашки с Colombia agar (то есть на твердую питательную среду без деквалиния хлорида) с последующим инкубированием в течение 72 ч в анаэробной камере при температуре 37°C для подтверждения наличия или отсутствия роста микроорганизмов и определения МБК.

Клиндамицин и метронидазол также тестировали с соблюдением аналогичных условий для определения МИК для *A. vaginae* CCUG 44258, CCUG 44125, CCUG 38953 и *B. fragilis* ATCC 25285.

Результаты исследования и их обсуждение

Значения МИК и МБК 28 штаммов *Atopobium* для деквалиния хлорида приведены в таблице 1.

Величины МИК и МБК для деквалиния хлорида были определены в диапазоне <0,0625–2 мкг/мл со значением МИК–90 в 2 мкг/мл.

Посевы из всех лунок, в которых на основе цвета (ярко-красный цвет) был определен рост бактерий, при последующем культивировании на твердой питательной среде без деквалиния хлорида показали рост бактерий.

Посевы из лунок, в которых визуальная оценка показала отсутствие роста (коричневый/темно-красный цвет ростовой среды в лунке) при последующем культивировании на твердой питательной среде без деквалиния хлорида, соответственно, не показали роста.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что значения МИК аналогичны МБК, то есть деквалиния хлорид оказывает не только бактериостатическое, но и бактерицидное действие.

МИК для клиндамицина и метронидазола в отношении *A. vaginae* CCUG 44258, 44125 и 38953 были сопоставимы с результатами, полученными в других исследованиях [8, 15] (табл. 2). МИК для метронидазола в отношении *B. fragilis* ATCC 25285 соответствовала ранее представленным результатам [15] (табл. 2).

Петерсен и соавт. (2002) оценивали терапевтическую эффективность 10 мг деквалиния хлорида в популяционном исследовании с участием 121 пациентки с различными вагинальными инфекциями (БВ, вульвовагинальный кандидоз, трихомониаз) по данным мониторинга клинических симптомов, pH влагалища и количества лактобацилл. Авторами отмечен положительный эффект деквалиния хлорида в отношении восстановления экосистемы влагалища и хорошая переносимость препарата при минимальном числе побочных эффектов [13].

Вместе с уже изученным широким спектром антибактериальной активности деквалиния хлорида в отношении различных микроорганизмов, ассоциированных с развитием БВ (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.) [11, 12], наши данные относительно чувствительности *A. vaginae* к деквалиния хлориду подтверждают возможность использования препарата в качестве альтернативного метода лечения БВ и вагинальных инфекций.

Изменение цвета среды, которое мы наблюдали при росте бактерий или его отсутствии, было эффективно

для определения концентраций МИК. При этом в других публикациях, которые касались определения значений МИК, данный метод ранее не упоминался.

Выводы

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что деквалиния хлорид ингибирует и убивает клинические изоляты *A. vaginae* в концентрациях, аналогичных клиндамицину и значительно меньших, чем метронидазол [8, 15].

Литература

- Hillier S.L., Holmes K.K., Marrazzo J.M. Bacterial vaginosis. In Sexually transmitted diseases. 4 edition. Edited by: Holmes K.K. New York: McGraw-Hill; 2008: 737–68.
- Verhelst R., Verstraeten H., Claeys G., Verschraegen G., Delanghe J., Van Simaey L., De Ganck C., Temmerman M., Vaneechoutte M. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. BMC Microbiol 2004, 4:16.
- Verstraeten H., Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther 2009, 7: 1109–1124.
- Workowski K.A., Berman S.M. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006, 55 (RR-11): 1–94.
- Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J., Garland S.M., Morris M.B., Moss L.M., Horvath L.B., Kuzevska I., Fairley C.K. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J Infect Dis 2006, 193: 1478–1486.
- Larsson P.G., Forsum U. Bacterial vaginosis—a disturbed bacterial flora and treatment enigma. APMIS 2005, 113: 305–316.
- Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A., Krohn M.A., Hillier S.L. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 2004, 191 (4): 1124–1129.
- De Backer E., Verhelst R., Verstraeten H., Claeys G., Verschraegen G., Temmerman M., Vaneechoutte M. Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae*. BMC Infect Dis 2006, 6: 51.
- Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Morton A.N., Rudland E., Garland S.M. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. J Infect Dis 2006, 194: 828–836.
- Ferris M.J., Masztal A., Aldridge K.E., Fortenberry J.D., Fidel P.L. Jr, Martin D.H. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. BMC Infect Dis 2004, 4:5.
- Della Casa V., Noll H., Gonser S., Grob P., Graf F., Pohlig G. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. Arzneimittelforschung 2002, 52: 699–705.
- Strecker M., Kokemohr H., Teucher T., Schmitz H. Antiseptika gegen vulvovaginitiden. TW Gynäkologie 1993, 6: 409–412.
- Petersen E.E., Weissenbacher E.R., Hengst P., Spitzbart H., Weise W., Wolff F., Dreher E., Ernst U., Della Casa V., Pohlig G., Graf F., Kaiser R.R. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study. Arzneimittelforschung 2002, 52: 706–715.
- Weissenbacher E.R., Donders G., Unzeitig V., Martinez de Tejada B., Gerber S., et al. Fluomizin Study Group: A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (fluomizin) and clindamycin vaginal cream in treatment of bacterial vaginosis: single blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. Gynecol Obstet Invest.
- De Backer E., Dubreuil L., Brauman M., Acar J., Vaneechoutte M. In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. Clin Microbiol Infect 2010, 16: 470–472.
- Karlowsky J.A., Walkty A.J., Adam H.J., Baxter M.R., Hoban D.J., Zhanel G.G. Prevalence of Antimicrobial Resistance among Clinical Isolates of *Bacteroides fragilis* group in Canada in 2010–2011: CANWARD Surveillance Study. Antimicrob Agents Chemother.

Статья печатается в сокращении.
«Здоровье женщины», № 9 (105), 2015 г.
BMC Research Notes 2012, 5: 151

Таблица 2. Сравнение МИК (мкг/мл) для клиндамицина и метронидазола в отношении <i>Atopobium vaginae</i> и <i>Bacteroides fragilis</i>				
	<i>A. vaginae</i> CCUG 44258	<i>A. vaginae</i> CCUG 44125	<i>A. vaginae</i> CCUG 38953	<i>B. fragilis</i> ATCC 25285
Метронидазол [Данное исследование] ^а	32	128	32	1
Метронидазол [15] ^б	4	8	16	1
Метронидазол [10] ^а	NT	NT	>32	NT
Клиндамицин [Данное исследование] ^а	<0,0625	<0,0625	<0,0625	<0,0625
Клиндамицин [8] ^с	<0,016	<0,016	<0,016	NT
Клиндамицин [16] ^{а,*}	NT	NT	NT	<0,25 – >16

МИК: минимальная ингибирующая концентрация; NT: не тестировалось;
Институт клинических и лабораторных стандартов ^а – раствор с микроразведением; ^б – метод разведения агара;
^с – Е-тест; * – диапазон на основе МИК 232 клинических изолятов *B. fragilis* (типы штаммов включены не были).

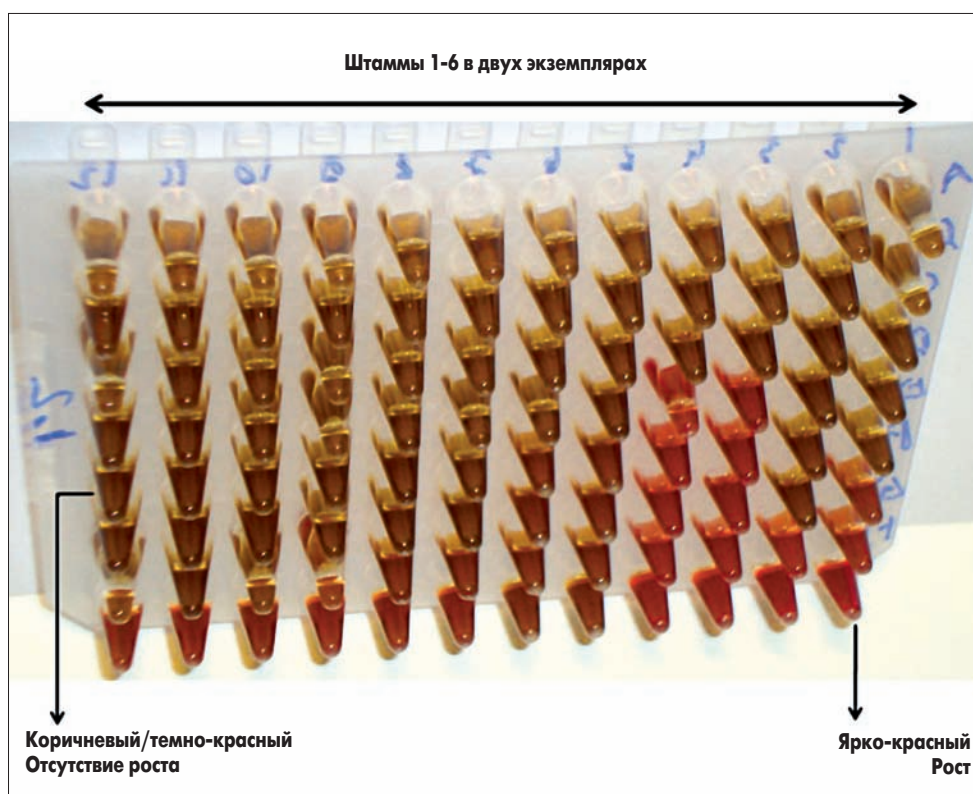


Рис. Титрационный 96-луночный микропланшет

Влияние внутривенной премедикации декскетпрофеном на качество пациент-контролируемой анальгезии после абдоминальной гистерэктомии

По современным представлениям, упреждающая анальгезия должна начинаться до хирургического вмешательства и продолжаться на протяжении всего периода стимуляции ноцицепторов в области раны. В патогенезе послеоперационной боли играют роль нейрональная пластичность, центральная сенситизация и повышение активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). С учетом чего был разработан метод мультимодальной анальгезии, подразумевающий комбинирование анальгетиков (2 и более) на периперационном этапе для контроля боли, вызываемой ноцицептивной и центральной стимуляцией. При этом снижается частота побочных эффектов и усиливается анальгетический потенциал используемых препаратов.

Фентанил и его производные широко применяются в клинической практике. Однако этот препарат необходимо вводить непрерывно, поскольку вследствие быстрого метаболизма он имеет очень короткую длительность терапевтического эффекта.

Декскетпрофен — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), активный изомер кетопрофена, принадлежащий к группе арилпропионовой кислоты. В последнее время частота применения современных НПВП, в частности декскетпрофена, демонстрирует стойкую тенденцию к росту. По сравнению с классическими НПВП эти препараты реже вызывают побочные эффекты и обладают более высокой эффективностью.

Целью исследования было оценить влияние упреждающего введения декскетпрофена трометамол¹ 50 мг внутривенно на потребление фентанила в пациент-контролируемой анальгезии, частоту побочных эффектов, в том числе тошноты и рвоты, а также качество обезболивания у пациенток, подвергающихся абдоминальной гистерэктомии.

Материалы и методы

После одобрения этического комитета и получения информированного согласия 40 пациенток, которым планировалась абдоминальная гистерэктомия (операционный риск I-II по классификации ASA), рандомизировали на две группы. Критериями исключения были: осложнения во время операции; аллергия на НПВП в анамнезе; нарушения коагуляции; злокачественное новообразование или применение цитотоксических препаратов; астма тяжелого течения с чувствительностью к аспирину; гастроинтестинальные заболевания (гастрит, язвенная болезнь, варикозная болезнь пищевода в предшествующие 6 мес); ишемическая болезнь сердца; сердечная и/или почечная недостаточность; клапанная болезнь; участие в другом исследовании в предыдущие 30 дней; беременность; зависимость от алкоголя; расстройства дыхания.

Участниц информировали о том, что они будут получать пациент-контролируемую анальгезию. Мониторинг осуществляли с применением электрокардиографии, неинвазивного измерения артериального давления и пульсоксиметрии.

Анестезии достигали с помощью пропофола 1,5–2 мг/кг и ремифентанила 0,8 мг/кг. Для получения нейромышечной блокады вводили рокуроний внутривенно 0,8 мг/кг. Легкие вентилировали 50% кислородной смесью с последующей интубацией трахеи. Анестезию поддерживали севофлураном 1–2% и 66% N₂O/O₂. Другие анальгетические, антиэметические или седативные препараты не назначались.

Пациентки основной группы (n=20) получали декскетпрофен трометамол 50 мг внутривенно за 30 мин до операции и затем через 8 ч. Больные контрольной группы (n=20) в эти же временные точки получали плацебо. Кроме того, перед операцией пациенткам основной группы назначили ранитидин 50 мг.

В конце операции реверсию нейромышечной блокады осуществляли путем введения неостигмина 0,03 мг/кг и атропина 0,004 мг/кг внутривенно. После адекватного спонтанного дыхания трахею экстубировали.

В послеоперационной палате пациенткам обеих групп при интенсивности боли по ВАШ >3 назначали фентанил

1,5 мкг/кг. Если достаточное обезболивание (ВАШ ≤3) не достигалось, с помощью пациент-контролируемой анальгезии осуществлялось введение фентанила 25 мкг с интервалами не менее 10 мин, но не более 400 мкг за 4 ч.

Гипотензию во время операции определяли как снижение артериального давления на 20% дольше чем на 60 с, брадикардию — при частоте сердечных сокращений <50 уд/мин. Гипотензию корректировали с помощью инфузионной терапии с последующим назначением вазоконстриктора (эфедрин 5–10 мг). При брадикардии применяли антихолинергический препарат (атропина сульфат 0,015 мг/кг).

Интенсивность боли измеряли с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), в которой 0 баллов соответствовало отсутствию болевых ощущений, а 10 баллов — нестерпимой боли.

Пациенток осматривали через 2, 4, 12 и 24 ч после операции, при этом оценивали боль по ВАШ, седацию, измеряли артериальное давление и пульс. Регистрировали потенциальные побочные эффекты, такие как зуд, тошноту, рвоту, седацию, депрессию дыхания и потребление фентанила.

Чтобы достоверно определить снижение потребления фентанила на 30% со статистической силой 80% и α=0,05, количество пациенток в каждой группе должно было составлять не менее 19. Для статистического анализа использовали U-тест Манна-Уитни. Разницу считали значимой при p<0,05.

Результаты

По демографическим и исходным клиническим характеристикам группы были сопоставимы. Угнетения дыхания не наблюдалось ни в одной группе. Послеоперационные тошнота и рвота встречались значительно чаще в контрольной группе по сравнению с группой декскетпрофена (13 vs 3 пациента соответственно, p=0,03). Кроме того, декскетпрофен достоверно уменьшал выраженность этих симптомов через 12 и 24 ч после операции. Зуд регистрировался значительно чаще в контрольной группе (p=0,04).

По оценке боли (ВАШ) группы статистически не различались. Однако через 12 и 24 ч после операции потребление фентанила было значительно выше в группе без применения декскетпрофена (p=0,001) (рис.). Ни одного случая осложнений или побочных эффектов, потенциально связанных с декскетпрофеном трометамолом, не наблюдалось.

Обсуждение

Мультимодальная анальгезия является предпочтительным методом ведения боли, вызываемой ноцицептивной и центральной стимуляцией. Цель упреждающей анальгезии — предотвратить болевые ощущения путем подавления периферической и центральной сенситизации, развивающейся вследствие болевой стимуляции. Выбор декскетпрофена для упреждающей анальгезии основывался на его значимых преимуществах по сравнению с другими НПВП, таких как быстрая абсорбция и, соответственно, быстрое начало действия после назначения, высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности.

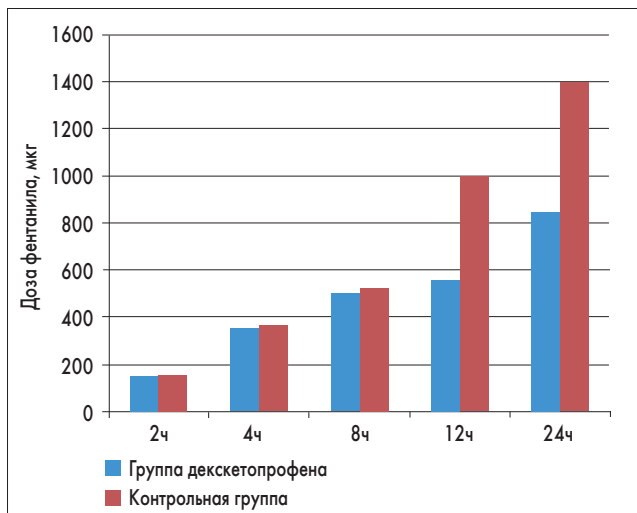


Рис. Потребление фентанила в послеоперационном периоде

В группе пациенток, получивших 50 мг декскетпрофена перед хирургическим вмешательством и через 8 ч после операции, потребление фентанила было на 40% ниже по сравнению с группой больных, в которой использовался только фентанил. Через 12 и 24 ч после операции частота и тяжесть тошноты и рвоты также были значительно ниже в группе декскетпрофена (15% vs 65%). Зуд наблюдался у 20% пациенток, получавших декскетпрофен, и у 50% больных контрольной группы.

Ранее в многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что НПВП, назначаемые перед хирургическим вмешательством, обеспечивают лучший контроль боли и уменьшают потребность в опиоидах примерно на треть в первый и второй послеоперационные дни. Данные недавних исследований, в которых изучались ранние анальгетические эффекты, указывают на наличие отдельного центрального механизма. Уменьшение потребности в опиоидах сопровождается снижением седации, зуда, тошноты и рвоты после операции, а также улучшением функции кишечника, что, в свою очередь, позволяет ускорить восстановление пациентов. Благодаря действию на центральную нервную систему, эффективному уменьшению ноцицепции и подавлению феномена «взвинчивания» декскетпрофен является перспективным препаратом для упреждающей анальгезии в акушерско-гинекологической практике.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными, полученными другими авторами. Так, в исследовании Tuncel и соавт. (2006) у пациенток, подвергавшихся абдоминальной гистерэктомии, периперационное назначение декскетпрофена позволило значительно снизить потребность в опиоидах за счет мощного обезболивающего эффекта. Miralles и соавт. (2001) установили, что назначение 50 мг декскетпрофена с 8-часовым интервалом после тотальной абдоминальной гистерэктомии снижает потребление морфина на 44%, в то время как доза препарата 25 мг не оказывала подобного эффекта. По данным Hanna и соавт. (1992), применение декскетпрофена трометамол внутривенно оказывает опиоидсберегающий эффект и уменьшает частоту тошноты и рвоты после операции.

Известно, что применение опиоидов ассоциируется с повышением частоты периперационных тошноты и рвоты, причем пациенты считают эти осложнения более стрессогенными и неприятными по сравнению с болью. Это, в частности, было продемонстрировано в исследовании (2000), в котором 71% пациентов указали тошноту и рвоту в качестве главной причины неприятного периперационного опыта. Тошнота и рвота также могут продлевать восстановление пациента, увеличивая продолжительность госпитализации и уменьшая удовлетворенность пациента лечением. В настоящем исследовании частота и выраженность тошноты и рвоты через 12 и 24 ч после операции были значительно ниже в группе декскетпрофена.

НПВП ингибируют агрегацию тромбоцитов и продлевают время кровотечения. Тем не менее анализ лабораторных показателей у пациенток-участниц настоящего исследования показал, что декскетпрофен не влияет на параметры коагуляции, в том числе на время кровотечения.

Latinien и соавт. (1992) не наблюдали каких-либо признаков раздражения гастроинтестинального тракта или геморрагических осложнений в группе применения декскетпрофена. В нашем исследовании случаев кровотечений или гиперчувствительности также не отмечалось.

Выводы

Декскетпрофен трометамол, назначаемый в дозе 50 мг внутривенно перед абдоминальной гистерэктомией, позволил сократить потребность в фентаниле на 50%, значительно улучшить качество анальгезии и снизить частоту побочных эффектов.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
Atalay C. et al. The Effect of Preemptive Intravenous Dexketoprofen Trometamol on Quality of Patient-Controlled Analgesia After Abdominal Hysterectomy. J Clin Anal Med 2012;3(2): 134-7.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



¹ В Украине декскетпрофен трометамол представлен препаратом Дексалгин, «Берлин-Хеми», Германия.

**Нова система
захисту**

КЛЕКСАН®
еноксапарин

- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями¹
- Наявність мультидозового флакона²
- Тепер у шприц-дозі з захисною системою голки²



Доведений та передбачуваний захист¹

Показання²: профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним та високим тромбогенним ризиком; профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які перебувають на постільному режимі у зв'язку із гострими терапевтичними захворюваннями: серцевою недостатністю (III або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дихальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням при наявності принаймні ще одного фактора ризику венозної тромбоемболії; профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу (процедура в середньому триває близько 4 годин або менше); лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також без неї. Поширені побічні реакції: геморагічні прояви, тромбоцитопенія, безсимптомне та зворотне підвищення рівня тромбоцитів, алергічні реакції, остеопороз, гіперкаліємія. Повну інформацію про побічні ефекти та використання ви можете знайти в інструкції для медичного застосування препарату Клексан®.

¹ Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170.

² Інструкція для медичного застосування препарату Клексан®. Р. С. UA/10143/01/01, наказ МОЗ № 715 від 10.10.2014; Р. С. UA/7181/01/01, наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Р. С. UA/7182/01/01, наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. SAUA.ENO.15.07.0130.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»

Україна, 01033, Київ, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00. www.sanofi.ua


SANOFI

Профилактика и лечение венозных тромбозмболических осложнений в акушерско-гинекологической практике:

Мнения ведущих экспертов

Профилактика и лечение венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбозмболию легочной артерии (ТЭЛА), представляют собой сложнейшую междисциплинарную проблему, которая особенно актуальна в акушерско-гинекологической практике, поскольку от эффективности ее решения в каждом конкретном случае зависит сразу две жизни – и матери, и ребенка. К сожалению, такое грозное ВТЭО, как ТЭЛА, по-прежнему остается одной из основных причин материнской смертности во всем мире, и сегодня очевидно, что снизить ее реально только путем тщательной стратификации риска и своевременного назначения адекватной тромбопрофилактики всем тем пациенткам акушерско-гинекологического профиля, которым она показана. Для того чтобы обсудить различные аспекты многогранной проблемы профилактики и лечения ВТЭО у беременных и пациенток с гинекологической патологией, ведущие отечественные эксперты в области акушерства, гинекологии, хирургии и реаниматологии встретились на научно-практической конференции с международным участием «Анестезиологическое обеспечение и неотложные состояния в акушерстве и гинекологии», состоявшейся в конгресс-отеле «Пуца» 5-6 ноября 2015 года. Предлагаем читателям ознакомиться с кратким обзором докладов, которые были посвящены данной проблеме.



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «анестезиология», президент Ассоциации анестезиологов Украины, доктор медицинских наук, профессор Феликс Семенович Глумчер раскрыл в своем выступлении ключевые особенности диагностики гиперкоагуляционных состояний и ТЭЛА у беременных.

– Беременность – физиологическое состояние, по сути, тесно связанное с тромбофилией, которая сопровождается активацией большинства факторов свертывающей системы крови, что приводит к гиперкоагуляции. Одновременно с активацией свертывающего звена активируется и фибринолиз. Существуют данные о том, что при некоторых осложнениях беременности увеличивается концентрация циркулирующих эндотелиальных апоптотических частиц – новых биологических маркеров эндотелиального повреждения и дисфункции эндотелия.

Кроме того, увеличивается концентрация и других маркеров гиперкоагуляции: D-димера и/или фрагментов протромбина 1+2. Эти изменения являются основными причинами значительного увеличения риска ВТЭО во время беременности. К наиболее опасным факторам риска также относится наследственная тромбофилия, при которой вероятность развития ВТЭО или преждевременного прерывания беременности резко увеличивается (M. D'Uva et al., 2010).

Во время родов увеличивается потребление тромбоцитов и факторов коагуляции крови, включая фибриноген. После родов и удаления плаценты усиливается фибринолиз, что сопровождается увеличением уровня D-димера. Гемостатические изменения, возникающие во время беременности, нормализуются в течение 4-6 недель после родов. Однако уровень концентрации тромбоцитов и свободного S-протеина в крови может отклоняться от нормальных значений намного дольше.

Существует несколько методов определения нарушений гемостаза. Первый заключается в обнаружении причины: определение концентрации фактора коагуляции, циркулирующего активного фактора, микрочастиц, факторов фибринолиза. Однако в реальной клинической практике эти параметры зачастую сложно определить. Кроме того, информация об отдельных выявленных причинах гиперкоагуляции не дает общего представления о полной картине состояния свертывающей системы крови. Так, например, при выраженной коагулопатии существует вероятность определения высокого уровня D-димера.

Вторая методика определения нарушений гемостаза основывается на использовании молекулярных маркеров продолжающегося тромбоза (D-димер, фибринопептиды, растворимые мономеры фибрина, комплексы тромбина-антитромбина или фрагменты протромбина). Данная стратегия часто применяется в современной клинической практике и имеет огромные преимущества. Однако главный недостаток этой методики состоит в том, что положительный результат исследования на данные маркеры может быть получен не только при тромбозе, но и при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме) (E.N. Lipets et al., 2015).

Диагностика ТЭЛА до сих пор остается сложной клинической проблемой. Летальность при нераспознанной ТЭЛА достигает 30%, при распознанной – 2-8%, а частота случаев госпитальной смертности – 12-15% (J.L. Carson et al., 1992). Несвоевременная диагностика ТЭЛА у беременных приводит к таким же тяжелым последствиям, что и в популяции небеременных. Однако ошибочная постановка диагноза ТЭЛА у беременной женщины также чревата большим риском в связи с излишним воздействием антикоагулянтов на организм матери и плода. В связи с этим при постановке диагноза ТЭЛА следует стремиться к максимальной диагностической достоверности.

Необходимо помнить, что беременность сама по себе не изменяет клинические особенности ТЭЛА, но, поскольку беременные женщины очень часто жалуются на одышку, этот симптом должен интерпретироваться с большой осторожностью. Образцы артериальной крови для анализа газового состава должны браться у пациентки, когда она находится в вертикальном положении, так как парциальное давление кислорода может быть ниже в положении лежа на спине в третьем триместре беременности. При подозрении на ТЭЛА у беременной необходимо проведение обязательных стандартных исследований (мониторинг артериального давления, электрокардиография, оценка уровня D-димера, исследование газового состава артериальной крови, рентгенография грудной клетки).

Особое внимание следует уделить лабораторному определению одного из основных маркеров гиперкоагуляции – D-димеру. D-димер – это белковый фрагмент, определение концентрации которого является важным тестом при подозрении на ТГВ или ТЭЛА. Высокая концентрация D-димера в плазме крови может определяться при наличии острого тромбоза вследствие одномоментной активации процессов коагуляции и фибринолиза. Исследования показали, что использование клинической прогностической модели в комбинации с анализом уровня D-димера с высокой степенью надежности может исключить диагноз ТЭЛА без необходимости проведения дальнейших исследований. Повышенный уровень D-димера также наблюдается при ДВС-синдроме (вторичный фибринолиз), инфаркте миокарда, артериальном тромбозе, почечной или печеночной недостаточности, острых и хронических воспалительных заболеваниях, тяжелых гестозах второй половины беременности. При этом уровень D-димера, не превышающий пороговое значение – редкое явление у пациенток с тромбозом, которое может быть обусловлено как малым размером тромба, так и снижением фибринолитической активности.

Согласно результатам исследования A. Perrier и соавт. (2005), определение концентрации D-димера методом иммуноферментного анализа (ELISA) в комбинации с клиническими данными позволяет исключить ТЭЛА без проведения дальнейших исследований приблизительно у 30% пациентов с подозрением на развитие этого осложнения. Тем не менее, целесообразность определения D-димера при беременности остается спорной. Нормальный уровень D-димера (≤ 500 мкг/л) имеет такую же значимость для исключения ТЭЛА у беременных, как и у других пациентов с подозрением на ТЭЛА, однако, из-за физиологического увеличения его концентрации при беременности встречается значительно реже (W.S. Chan et al., 2007).

В случае, если результат теста на D-димер является положительным, последующая диагностика требует проведения компрессионной двухмерной эхографии вен нижних конечностей с целью выявления проксимального ТГВ. Если же ультразвуковая эхография дает отрицательный результат, дальнейшая диагностика должна заключаться в проведении одного или нескольких дополнительных исследований. Верифицирующие исследования (ангиопульмонография, спиральная компьютерная томография, вентиляционно-перфузионная сканиграфия), как правило, проводятся сосудистыми хирургами и кардиохирургами для уточнения локализации, характера и объема поражения. Кроме того, при положительных результатах стандартных исследований все беременные с подозрением на ТЭЛА должны быть немедленно госпитализированы в специализированные родовспомогательные учреждения. Дальнейшее обследование должно включать эхокардиографию с последующим проведением верифицирующих исследований (О.Н. Харкевич и соавт., 2007).

Дифференциальную ТЭЛА следует проводить с кардиогенным шоком, инфарктом, эмболией околоплодными водами, пневмотораксом, тампонадой сердца, а также с расслоением аорты, тяжелой сердечной аритмией, гиповолемией и сепсисом (J.K. Alexander, 1997).

Общий алгоритм диагностики ТЭЛА должен включать следующие этапы:

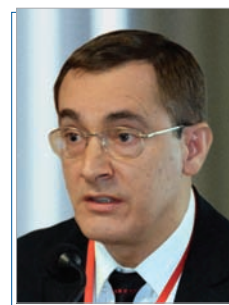
1. Клиническая оценка риска по шкале Уэллса (табл. 1).

Таблица 1. Балльная шкала клинической оценки вероятности ТЭЛА (шкала Уэллса, 2011)

Показатель	Баллы
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	1,5
ЧСС >100 ударов в минуту	1,5
Недавно перенесенная операция или иммобилизация	1,5
Клинические признаки ТГВ	3
Альтернативный диагноз менее реалистичен, чем эмболия сосудов легких	3
Кровохарканье	1
Онкологическая патология	1
Клиническая вероятность ТЭЛА	
Низкая	0-1
Средняя	1-6
Высокая	≥ 7

2. Оценка клинической вероятности ТЭЛА и уровня D-димера: комбинация оценки по шкале Уэллса и количественного теста на D-димер может исключить ТЭЛА у 11,2-51,2% пациентов. Диагностическая стратегия ведения пациентов с ТЭЛА в условиях оказания первичной помощи с применением простого клинического правила «принятия решений» и определение концентрации D-димера на месте снижают потребность в применении более дорогих и менее доступных методов диагностики почти на 50% и ассоциируются с низким риском возникновения ВТЭО в последующем (H.R. Buller et al., 2009). Определение D-димера не является достоверным клиническим тестом у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА вследствие его низкой отрицательной прогностической ценности в этой группе больных.

3. Применение специальных методов диагностики ТЭЛА у беременных. В оптимальном варианте специальные методы исследования должны применяться в строгой последовательности. Сначала проводится эхокардиография и бесконтрастная рентгенография органов грудной клетки, затем (если диагноз ВТЭО не исключен) – вентиляционно-перфузионное сканирование легких. По результатам радиоизотопного исследования определяют необходимость проведения ангиопульмонографии, которая возможна только в условиях специализированного лечебного учреждения. Ее проводят в случаях, когда после вентиляционно-перфузионного сканирования диагноз эмболии остается сомнительным или обнаружено обширное поражение, при котором может потребоваться проведение тромболитической терапии или эмбоlectомии из легочной артерии (В.С. Савельев и соавт., 2001).



Заведующий отделением хирургии инфекционного эндокардита Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.Н. Амосова НАМН Украины, кандидат медицинских наук Алексей Антонович Крикунов ознакомил участников конференции с основными подходами к лечению ТЭЛА у беременных.

– ТЭЛА – это внезапное закрытие ствола легочной артерии или одной из ее ветвей кровяным сгустком. Как правило, ТЭЛА приводит к таким последствиям, как локальные изменения в ткани легкого и плевре, функциональные нарушения дыхания и нарушения гемодинамики. Частота ТЭЛА у беременных составляет 10,6 случаев на 100 000 женщин-лет (K. Leung, J.P. Todd et al., 2011). Если родоразрешение было осуществлено путем кесарева сечения, при котором произошло интраоперационное повреждение эндотелия сосудов органов малого таза, риск ТЭЛА постепенно возрастает в течение 6 недель после родов и сохраняется на протяжении последующих 12 недель. Как правило, около 80% тромбозмболических событий происходят в течение первых 3 недель после родов, что связано с недостаточным вниманием врачей к факторам риска и, соответственно, к проведению профилактики венозных тромбозов в послеродовом периоде.

Основными факторами риска развития ТЭЛА у беременных являются тромбофилия и токсикоз, сопровождающийся дегидратацией, снижением физической активности и увеличением

массы тела. Также всегда необходимо учитывать наличие в анамнезе сведений о случаях ВТЭО, риск рецидива которых во время беременности возрастает на 6-9% (S.M. Bates et al., 2012). Родоразрешение путем кесарева сечения в случае сопутствующей патологии (кровотечение, преэклампсия, инфекция) способствует значительному увеличению риска ВТЭО.

ВТЭО являются серьезной проблемой в акушерстве и гинекологии, так как напрямую угрожает жизни пациенток. Это определяет необходимость срочного проведения диагностики с использованием максимально информативных методов. Наиболее применяемыми инструментальными методами диагностики в мире являются вентилиационно-перфузионная сцинтиграфия и компьютерная томография (ПА), однако у беременных пациенток предпочтение отдается первому методу (ПВ). Проведение рутинного ультразвукового исследования вен нижних конечностей, малого таза и брюшной полости также относится к основным высокоинформативным методам диагностики ВТЭО.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой легочной эмболии (2014), при подозрении на ТЭЛА у беременных следует использовать только те диагностические методы, которые характеризуются высокой достоверностью результатов. ESC рекомендует проводить определение уровня D-димера в крови только при необходимости исключить воздействие на организм беременной женщины облучения, свойственного рентгеновским методам диагностики. Получение отрицательного результата при проведении теста на D-димер у беременных имеет такую же клиническую значимость, как и в общей популяции пациентов (ПВ).

Высокую диагностическую значимость имеет ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, поскольку диагностированный ТГВ подтверждает наличие морфологического субстрата для развития ТЭЛА (ПВ). Вентилиационно-перфузионная сцинтиграфия рекомендуется для диагностики ТЭЛА у беременных с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки (ПВ). Компьютерная томография рекомендуется в случае обнаружения изменений на рентгенограмме органов грудной клетки или при невозможности проведения вентилиационно-перфузионной сцинтиграфии (ПА). Также ESC рекомендует проведение антикоагулянтной терапии низкомолекулярным гепарином (НМГ) во время беременности у пациенток без шока или гипотензии (ПВ).

Беременные с верифицированным диагнозом ТЭЛА должны быть немедленно госпитализированы для проведения экстренной антикоагулянтной терапии. Показано использование компрессионного белья. Следующим шагом является определение показаний к проведению тромболизиса, постановки кава-фильтра или хирургического удаления тромба.

В рамках антикоагулянтной терапии рекомендуется рассматривать назначение прямых антикоагулянтов (в частности, НМГ) либо антагонистов витамина К. Основными преимуществами назначения НМГ являются их неспособность проникать через фетоплацентарный барьер и выделяться с грудным молоком. В тоже время антагонисты витамина К проникают через фетоплацентарный барьер и способствуют нарушению свертывающей системы плода с возможностью геморрагий, а также могут стать причиной преждевременного прерывания беременности или энцефалопатии у плода. Таким образом, при проведении антикоагулянтной терапии предпочтение отдается препаратам НМГ, при этом длительность лечения составляет 3-6 мес во время беременности и не менее 6 недель после родов. По классификации Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США препараты НМГ по безопасности для плода относятся к категории В, что позволяет применять их на любых сроках беременности. При этом антикоагулянтная терапия с применением препаратов НМГ характеризуется крайне низким риском развития кровотечений (0,43% – во время родов, 0,94% – после родов). Одним из наиболее надежных и высокоэффективных препаратов НМГ, обладающим наибольшей доказательной базой по применению у беременных, является эноксапарин. Для проведения лечения рекомендуется назначение эноксапарина в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг ежедневно.



О современных подходах к профилактике и лечению ВТЭО у беременных высокого риска и беременных с экстрагенитальной патологией подробно рассказала **руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова.**

– По данным проведенного в Великобритании конфиденциального аудита, ТГВ является ведущей причиной материнской смертности в акушерской практике (27% случаев). Согласно этим же данным, 62% пациенток с антенатальным ТГВ/ТЭЛА умирают в первом триместре беременности. Около 70% смертей от ТГВ/ТЭЛА происходят после вагинальных родов. При беременности, начиная с первого триместра, риск развития ТГВ увеличивается в 10 раз.

Как известно, существует множество факторов, влияющих на повышение риска тромбозов у беременных. У женщин в период гестации повышается содержание факторов

свертывания крови (фибриноген, VII, VIII, IX, X), снижается уровень свободного протеина S, и, что особенно важно, происходит нарушение фибринолиза (так как плацента выделяет ингибиторы фибринолиза), а также развивается венозный стаз и компрессия нижней полой вены беременной маткой. Среди факторов, повышающих риск ВТЭО, нельзя недооценивать досрочное родоразрешение на сроке до 34 недель методом кесарева сечения, при котором происходит нарушение целостности сосудов органов малого таза. Кроме того не следует забывать и о приобретенном дефиците антитромбина, который развивается на фоне нефротического синдрома и преэклампсии. В настоящее время ученые и клиницисты большое внимание уделяют одному из основных факторов риска тромбозов – тромбофилии, в частности необходимости ее своевременной диагностики. Не теряют своей значимости и такие факторы риска ВТЭО, как возраст старше 35 лет, наличие тромбозов в семейном анамнезе, более 3 родов, варикозная болезнь (в том числе флебиты), а также любые состояния, требующие установки постоянного венозного катетера. Для оценки риска развития ВТЭО во время беременности в клинике экстрагенитальной патологии применяется шкала Schoenbeck (табл. 2).

Таблица 2. Шкала количественной оценки риска ВТЭО во время беременности (D. Schoenbeck et al., 2011)	
Фактор риска	Баллы
Возраст >35 лет	0,5
Масса тела >120 кг	0,5
Эпизод ВТЭО у родственников первой и второй степени	0,5
Предыдущий неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭО	1
Предыдущий неакушерский неспровоцированный эпизод ВТЭО	2
Предыдущий эпизод ВТЭО на фоне приема оральных контрацептивов	2
Предыдущий акушерский эпизод ВТЭО	2
Дефицит антитромбина	3
Дефицит протеина С	1,5
Дефицит протеина S	1
Мутация фактора V (фактора Лейден)	1
Мутация протромбина (G20210A)	1
Антифосфолипидные антитела	1

Оценку факторов риска ВТЭО следует проводить еще до беременности или на ранних сроках. Если же беременная поступает в стационар или у нее обнаруживается сопутствующая экстрагенитальная патология, оценка факторов риска должна быть проведена заново (уровень доказательств С). Женщины, имевшие эпизоды ТГВ, должны быть обследованы на наличие врожденной или приобретенной тромбофилии еще на этапе планирования беременности (уровень доказательств В).

Тактика тромбопрофилактики напрямую зависит от суммы баллов, полученной по шкале оценки риска ВТЭО. Если итоговая балльная оценка составляет <1 балла, то проведение тромбопрофилактики не требуется. В случае, если сумма баллов составляет 1-1,5, рекомендовано проведение тромбопрофилактики с назначением препаратов НМГ на протяжении 6 недель после родов. Если сумма баллов ≥3, тромбопрофилактику следует начинать на первом триместре беременности и завершать не ранее чем через 6 недель после родов. При этом вопрос продолжительности тромбопрофилактики требует индивидуального рассмотрения в каждом конкретном клиническом случае.

Любое руководство, вне зависимости от того, в какой стране оно было разработано, должно учитывать необходимость индивидуального подхода к оценке риска ВТЭО до беременности, при подтверждении факта наступления беременности и при появлении/выявлении новых факторов риска.

С целью снижения потребности в выполнении хирургических вмешательств нами в клинике экстрагенитальной патологии были выделены группы пациенток с высоким риском ВТЭО. Первое место среди факторов, определяющих высокий риск ВТЭО, занимает наличие у пациентки механических клапанов сердца, второе место – тромбозы венозных сосудов в анамнезе. Исходя из данных, приведенных в приказе Министерства здравоохранения Украины № 726 «О совершенствовании организации оказания медицинской помощи матерям и новорожденным в перинатальных центрах» от 31.10.2011 г., мы выявили еще одну группу высокого риска, в которую входят пациентки с онкологической патологией, впервые выявленной во время беременности. Особую группу высокого риска также составляют пациентки с антифосфолипидным синдромом, врожденной тромбофилией и с указанием на ТГВ в анамнезе. Антифосфолипидные тела являются маркерами, определяющими возможные нарушения в иммунной системе. Уже доказано, что через 7-10 лет после первого определения повышенного уровня антифосфолипидных тел у 25% женщин развивается системная красная волчанка.

Согласно современным клиническим рекомендациям и протоколам, действующим в развитых странах мира, препаратом выбора для профилактики и лечения тромбозов венозных сосудов является эноксапарин (Clinical practice guideline of venous thromboprophylaxis in pregnancy, 2013; Guideline for anticoagulation and prophylaxis using low molecular

weight heparin in adult patients, 2015). По результатам оценки безопасности антикоагулянтов для беременных FDA США эноксапарину присвоена категория В. Это означает, что эноксапарин имеет высокий профиль безопасности, может применяться на любом сроке беременности и не оказывает отрицательного воздействия на организм матери и плода.

Благодаря надежной фармакокинетике, доказанной эффективности и высокому профилю безопасности, а также удобству применения эноксапарин является препаратом выбора как для профилактики, так и лечения ТГВ/ТЭЛА у беременных. Многие международные исследования подтверждают его высокую эффективность и безопасность при применении у пациенток с ВТЭО во время беременности и после родов. НМГ, в частности, эноксапарин, значительно реже вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению, чем нефракционированный гепарин (НФГ). Особого внимания заслуживают возможности применения эноксапарина у во время беременности у пациенток с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, в частности у женщин с механическими протезами клапанов, поскольку у них своевременная и эффективная антикоагулянтная терапия является залогом предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов. Поскольку пероральные антикоагулянты проникают через плаценту и их использование в первом триместре беременности приводит к развитию эмбриопатии, при подтверждении наступления беременности таких пациенток необходимо в первые 6-12 недель гестации переводить с пероральной антикоагулянтной терапии (варфарин или новые оральные антикоагулянты) на терапию НМГ. Такая тактика позволяет обеспечить надежную профилактику тромбообразования без повышения риска врожденных пороков развития у плода. Введение НМГ прекращают за 4-6 часов до родов и возобновляют через 4-6 часов после родов. При выборе НМГ следует учитывать, что наиболее изученным и рекомендованным к применению в акушерской практике препаратом этой группы является эноксапарин, который включен во все существующие международные протоколы и руководства по применению антикоагулянтов с целью профилактики ВТЭО во время беременности. Средняя профилактическая доза эноксапарина у женщин с массой тела 50-90 кг составляет 40 мг/сут, 90-130 кг – 60 мг/сут, 131-170 кг – 80 мг/сут, >170 кг – 0,6 мг/кг (доза обычно разделяется на две инъекции).

Существует ряд международных исследований по применению оригинального эноксапарина в акушерстве. Во время беременности у женщин повышен почечный клиренс креатинина, и, как следствие, максимальная анти-Ха активность ниже, что и обосновывает назначение профилактической дозы препарата равной 40 мг (H.L. Casele et al., 1999). Наиболее оптимальные дозы НМГ для проведения профилактики и лечения у беременных, представленные в последних рекомендациях Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG, 2015), отображены в таблице 3.

Таблица 3. Рекомендуемые дозы НМГ у беременных (RCOG, 2015)		
Суточная доза	Препарат	
	эноксапарин	дальтепарин
Профилактическая средняя		
<50 кг	20 мг	2500 ЕД
50-90 кг	40 мг	5000 ЕД
91-130 кг	60 мг*	7500 ЕД*
131-170 кг	80 мг*	10000 ЕД*
>170 кг	0,6 мг/кг*	75 ЕД/кг*
Профилактическая высокая (промежуточная)		
50-90 кг	80 мг*	10000 ЕД*
Лечебная		
до родов	2 мг/кг*	200 ЕД/кг*
после родов	1,5 мг/кг*	150 ЕД/кг*
* Примечание: доза разделяется на 2 инъекции.		

Еще одним показанием для назначения НМГ в акушерской практике является профилактика прерывания беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом. Как было доказано в исследовании U.M. Fouda и соавт. (2011), эноксапарин, в отличие от препаратов НФГ, проявил более высокую эффективность в профилактике спонтанного прерывания беременности у 60 беременных с антифосфолипидным синдромом. В исследовании B. Brenner и соавт. (2000) сравнивали эффективность эноксапарина в различных дозах (40 мг и 80 мг) у беременных с повышенным риском выкидыша. В результате при использовании препарата в дозе 40 мг плод выносили 69% женщин, а в дозе 80 мг – 83%.

В украинских междисциплинарных рекомендациях по профилактике и лечению ВТЭО у беременных (2011) упоминается единственный препарат эноксапарина натрия – Клексан®, который разрешен к применению на втором триместре беременности. С 2008 г. и по настоящее время в отделении акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» при ведении беременных с высоким риском ВТЭО мы отдаем предпочтение назначению оригинального препарата

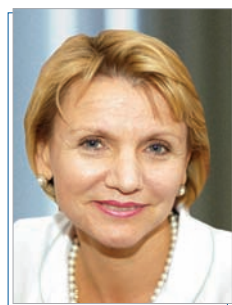
Продолжение на стр. 10.

Профилактика и лечение венозных тромбозмболических осложнений в акушерско-гинекологической практике: мнения ведущих экспертов

Продолжение. Начало на стр. 8.

эноксапарина, который имеет обширную доказательную базу и рекомендован к применению у беременных национальными рекомендациями, FDA и Европейским агентством лекарственных средств (EMA), а также исследован у беременных. К тому же аналоги эноксапарина, которые реализуются в Украине, не проходили сравнительные исследования с оригинальным эноксапарином (согласно требованиям МЗ Украины к регистрации препаратов биологического происхождения), а также нет данных по эффективности и безопасности их применения у беременных.

Таким образом, риск ВТЭО у беременных с экстрагенитальной патологией индивидуален у каждой женщины и зависит от многих факторов. Правильно подобранная тромбопрофилактика и антикоагулянтная терапия ассоциирована с минимальным риском для организма матери и плода. В соответствии с данными доказательной медицины препаратом выбора в группе беременных с высоким риском ВТЭО по праву можно считать оригинальный эноксапарин — Клексан®.



Заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук в своем выступлении сделала особый акцент на профилактике ВТЭО в клинике оперативной гинекологии.

— Всем нам хорошо известно, насколько актуальна проблема ВТЭО в акушерстве и насколько важны профилактические мероприятия. В то же время в клинике оперативной гинекологии вопрос профилактики ВТЭО поднимается не очень часто, при том, что существует насущная необходимость оптимизации подхода к ведению пациенток гинекологического профиля с риском развития данной патологии. Поскольку ВТЭО является классической междисциплинарной проблемой, к решению которой должны прилагать усилия врачи разных специальностей, сегодня чрезвычайно важно совместное формирование стратегий профилактики ВТЭО, определение «маршрута» пациентов с подозрением на ВТЭО и принципов их ведения, основанное на данных доказательной медицины. С этой целью в 2011 г. под руководством ведущего научного сотрудника отдела хирургии магистральных сосудов Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, доктора медицинских наук Ларисы Михайловны Чернухи были созданы междисциплинарные клинические рекомендации «Венозный тромбозмболизм: диагностика, лечение, профилактика».

ТГВ нижних конечностей и порождаемая им ТЭЛА, объединяемые термином ВТЭО, занимают ведущее место в структуре послеоперационных осложнений. При этом распространенность ВТЭО имеет тенденцию к росту. Более 25% случаев ТГВ и ТЭЛА связаны именно с хирургическими вмешательствами. Частота ТГВ после различных гинекологических операций варьирует в пределах 11–37%, после операций по поводу онкологической патологии — составляет 18,6%. Наличие известных факторов риска является причиной ТГВ в 34,1% случаев; в 47,2% случаев причину установить не удается (А.Я. Сенчук и соавт., 2003; А.Л. Тихомиров и соавт., 2006; Ч.Г. Олейник, 2006; Y. Sue Darryl, 2010; S.Z. Goldhaber et al., 2011).

Примечательно, что в структуре онкогинекологической патологии самые высокие показатели частоты тромбозов отмечаются при раке яичников, хотя радикальное лечение данной патологии не требует объемных хирургических вмешательств. На основе этого было предположено, что еще одним фактором риска, который пока не внесен в перечень ключевых факторов риска развития ВТЭО, является эндогенная гиперэстрогения. Фактически все заболевания (миома, эндометриоз и др.), являющиеся причиной оперативного вмешательства в гинекологии, как правило, протекают на фоне относительной гиперэстрогении.

Данные о распространенности ВТЭО неутешительны и демонстрируют тенденцию к росту. Так, например, в США в 2006 г. было зарегистрировано около миллиона случаев ВТЭО, предполагается, что к 2050 г. этот показатель составит 2 млн. Вероятное количество случаев ТЭЛА в Украине составляет 120–139 тыс. в год (что практически равно частоте инсультов). Отличия в эпидемиологических данных объясняются отсутствием точной статистики распространенности ТЭЛА из-за ряда объективных причин. Так, около 50% случаев ТЭЛА остаются недиагностированными, поскольку клиническая симптоматика часто схожа с заболеваниями легких и сердечно-сосудистой системы. Кроме того современные инструментальные методы обследования больных с ТЭЛА, имеющие высокую диагностическую ценность, пока доступны лишь в небольшом количестве медицинских учреждений Украины. В большинстве случаев во время аутопсии только доскональное исследование

легочных артерий дает возможность обнаружить тромбы или остаточные признаки перенесенной ТЭЛА (A.G. Turpie et al., 2002; S.Z. Goldhaber et al., 2002; K. Allman et al., 2009).

Факторы риска развития ВТЭО представлены классической триадой Р. Вирхова, сформулированной еще в 1846 г.:

1. Повреждение сосуда (травмы, оперативные вмешательства). У хирургических больных риск венозного тромбоза зависит от обширности и продолжительности оперативного вмешательства.

2. Изменение состава крови (терапия эстрогенами, ожирение, острые и хронические инфекции, анемия, острая кровопотеря и гемотранфузия, злокачественные опухоли, оперативные вмешательства, прием седативных или антибактериальных препаратов).

3. Замедление кровотока (лейомиома матки, опухоли малого таза, варикозное расширение вен малого таза или половых губ, длительные статические нагрузки, недавний авиаперелет).

Согласно классификации Каприни, разработанной на базе Американского колледжа торокальных врачей (ACCP) в 2012 г., риск развития ВТЭО делится на три уровня: низкий (0–2 балла), умеренный (3–4 балла) и высокий (5 и более баллов). Оценка риска ВТЭО по шкале Каприни была валидирована при проведении крупного ретроспективного исследования с выборкой пациентов в клиниках общей, сосудистой и урологической хирургии. При том, что оценка по шкале

Таблица 4. Модель индивидуальной оценки риска развития ВТЭО Каприни (Caprini risk assessment model)

Факторы риска	Баллы
Возраст 41–60 лет	1
Отек нижних конечностей	
Варикозное расширение вен	
Индекс массы тела более 25 кг/м²	
Малое хирургическое вмешательство	
Сепсис (давностью до 1 мес.)	
Серьезное заболевание легких (в том числе пневмония давностью 1 мес.)	
Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия	
Беременность и послеродовой период (до 1 мес.)	
В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития	
Острый инфаркт миокарда	2
Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес.)	
Постельный режим у нехирургического пациента	
Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе	
Большое хирургическое вмешательство в анамнезе (давностью до 1 мес.)	
Хроническая обструктивная болезнь легких	
Возраст 61–74 года	
Артроскопическая хирургия	
Злокачественное новообразование	
Лапароскопическое вмешательство (длительностью >45 мин)	
Постельный режим более 72 ч	3
Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес.)	
Катетеризация центральных вен	
Большая хирургическая операция (длительностью >45 мин – в том числе кесарево сечение, ампутация матки, удаление придатков)	
Возраст старше 75 лет	
Личный анамнез ВТЭО	
Семейный анамнез ВТЭО	
Мутация типа Лейден	
Мутация протромбина 20210А	
Гипергомоцистеинемия	
Гепарининдуцированная тромбоцитопения	5
Повышенный уровень антител к кардиодипину	
Волчаночный антикоагулянт	
Инсульт (давностью до 1 мес.)	
Множественная травма (давностью до 1 мес.)	
Эндопротезирование крупных суставов	
Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес.)	
Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес.)	

Каприни пока не валидирована у пациенток гинекологического профиля, она является применимой и рекомендованной к использованию в клинической практике.

Пациентки, находящиеся на лечении в клинике оперативной гинекологии, как правило, попадают в категорию среднего риска (3–4 балла). Однако зачастую врачи не учитывают важные факторы, обуславливающие высокий риск ВТЭО. К ним, наряду с длительными хирургическими вмешательствами в гинекологии также относится и возраст пациенток старше 61 года. Нельзя также оставлять без внимания наличие в анамнезе больных сведения об осложненном течении беременности, в частности о перенесенных ВТЭО (табл. 4). Тщательный сбор анамнеза является важным диагностическим инструментом, который может помочь не только рассчитать вероятный риск, но и определить тактику последующей тромбопрофилактики.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины № 329 от 2007 г. «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по профилактике тромботических осложнений в хирургии, ортопедии и травматологии, акушерстве и гинекологии», степени риска при гинекологических операциях разделяются на три группы: низкий (ТГВ <5%, ТЭЛА — 0,1%), средний (ТГВ — 5–20%, ТЭЛА — 0,8%) и высокий (ТГВ — 20–40%, ТЭЛА — <2%). К группе операций низкого риска относят аборт, кюретаж, малые операции на наружных половых органах и молочной железе, диагностическую и хирургическую лапароскопию длительностью до 60 мин; к группе среднего риска — вагинальную гистерэктомию, операции на молочных железах по поводу рака, эмболизацию маточных артерий, хирургическую лапароскопию длительностью более 60 мин; к группе высокого риска — абдоминальную гистерэктомию, операции по поводу рака тела матки, шейки матки и яичников.

Почему же в реальной клинической практике профилактики ВТЭО после гинекологических операций проводят не так часто, как это необходимо, и не всегда верно? Первой причиной является надежда врачей на низкий риск ВТЭО у пациентки, второй — страх перед возникновением кровотечения после начала тромбопрофилактики, третьей — несоответствующие сроки назначения тромбопрофилактики. В некоторых случаях стремление к сокращению количества койко-дней приводит и к сокращению длительности тромбопрофилактики. Неэффективность проводимой профилактики ВТЭО, как правило, обусловлена неверным выбором дозы НФГ или НМГ, сроков начала и продолжительности тромбопрофилактики, а также недиагностированный флелотромбоз, имевшийся у пациентки еще перед операцией.

Таким образом, для правильного проведения тромбопрофилактики обязательно определение степени риска ВТЭО. Следующим этапом является выбор оптимальной схемы тромбопрофилактики и наиболее эффективного антитромботического средства. Так, при умеренном риске ВТЭО (3–4 балла по шкале Каприни) рекомендовано назначение эноксапарина в дозе 0,2 мл (2000 анти-Ха МЕ) подкожно 1 р/сут на протяжении 10 дней с первым введением за 2 ч до операции. При высоком риске ВТЭО (≥5 баллов по шкале Каприни) рекомендовано назначение эноксапарина в дозе 0,4 (4000 анти-Ха МЕ) подкожно 1 р/сут на протяжении 10 дней с первым введением за 12 ч до начала операции.

Препарат Клексан® является золотым стандартом в парентеральной антикоагуляции и имеет солидную доказательную базу (Gazzaniga et al., 1993; Nuromohamed et al. 1995; Mac Leod et al., 2001; Bergquist et al., 1997, 2002). Кроме того предоперационное введение эноксапарина (Клексан®) пациенткам, которым проводится обширная гинекологическая операция, является безопасным и не ассоциируется с увеличением кровопотери (M.A. Martino et al., 2012).

Еще одним важным преимуществом оригинального эноксапарина является его форма выпуска — шприц-доза с защитной системой иглы, позволяющая снизить риск заражения от укола иглой. Известно, что медицинская игла — наиболее распространенная причина передачи инфекции от больного медицинскому персоналу. В 1999 г. в руководстве ВОЗ были впервые опубликованы рекомендации по использованию «умных» шприцев, которые невозможно использовать повторно. В руководстве, датированном 2000 г., ВОЗ рекомендовала мировому медицинскому сообществу полностью перейти на использование «умных» шприцев к 2020 г. Благодаря расширению использования «умных» шприцев за период 2000–2010 гг. частота инфекций, обусловленных опасными инъекциями, значительно сократилась: ВИЧ-инфекции — на 87%, вирусного гепатита С — на 83%, вирусного гепатита В — на 91% (ВОЗ, 2015).

Форма выпуска препарата Клексан® в виде шприц-дозы с защитной системой иглы позволяет осуществлять контроль введения полной дозы препарата (защитный механизм срабатывает только после введения всего содержимого шприца), а также обеспечивает удобство применения препарата вне лечебных учреждений. Пациенты получают возможность самостоятельного вводить лекарство, что позволяет продолжать тромбопрофилактику и после выписки из стационара.

SAUA.ENO.15.12.0554+

Подготовил **Антон Вовчек**



НОВОСТИ

Высокая степень обсемененности влагалища *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis* ассоциирована с преждевременными родами

Известно, что бактериальный вагиноз (БВ) является фактором риска преждевременных родов (ПР). Группа французских ученых недавно завершила проспективное многоцентровое национальное клиническое исследование, в которое были включены 813 беременных с высоким риском ПР. При его проведении они осуществляли количественное определение *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, лактобацилл и гена человеческого альбумина (в целях контроля качества), используя метод специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и метод серийных разведений плазмидной суспензии.

Анализ полученных результатов показал, что высокая степень обсемененности влагалища *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis* была ассоциирована с ПР (ОР 3,9; 95% ДИ 1,1-14,1; $p=0,031$). Высокая степень обсемененности влагалища *Atopobium vaginae* была значимо ассоциирована с сокращением времени до родов и, следовательно, с уменьшением срока беременности. Это время составляло, соответственно, 152,2 и 188,2 дня (ОР 5,6; 95% ДИ 1,5-21,3; $p<0,001$) при родах до 22 недель, 149 и 183,2 дня (ОР 2,8; 95% ДИ 1,1-8,2; $p=0,048$) – при родах до 28 недель и 132,6 и 170,4 дня (ОР 2,2; 95% ДИ 1,1-4,6; $p=0,033$) – при родах до 32 недель. После выполнения многофакторного анализа было установлено, что количественное содержание *Atopobium vaginae* (уровень ДНК ≥ 108 копий/мл) оставалось значимо ассоциированным с родами на сроке гестации до 22 недель (скорректированный ОР 4,7; 95% ДИ 0,2-17,6; $p=0,014$).

Авторы исследования заключили, что высокая степень обсемененности влагалища *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis* ассоциированы с самопроизвольным прерыванием беременности на поздних сроках и ПР у беременных группы высокого риска. Уровень ДНК *Atopobium vaginae* ≥ 108 копий/мл позволяет идентифицировать популяцию беременных с высоким риском ПР.

Bretelle et al. // Clin Infect Dis. – 2015. – Vol. 60 (6). – P. 860-867

Лечение инфекций мочевых путей норфлоксацином не влияет на колонизацию влагалища грибами рода *Candida*

Острые неосложненные инфекции нижних мочевых путей (ИНМП) и вульвовагинальный кандидоз (ВВК) являются заболеваниями, которые очень часто развиваются у женщин. Хотя традиционно считается, что ВВК часто возникает после антибиотикотерапии, эта ассоциация была продемонстрирована в сравнительно небольшом количестве исследований. Недавно было завершено проспективное когортное исследование, в котором специально оценивалась распространенность колонизации влагалища *Candida spp.* и ВВК после применения норфлоксацина у пациенток с подтвержденными результатами микробиологического исследования ИНМП, а также эффекты, оказываемые препаратом на вагинальную микрофлору и воспалительный процесс. У всех женщин с ИНМП после терапии норфлоксацином была закономерно продемонстрирована ремиссия ИНМП, при этом ни у одной пациентки не было выявлено симптомов ВВК. У пациенток с ИМП и здоровых женщин контрольной группы частота обнаружения грибов рода *Candida* была аналогичной исходной (6,7% и 12,8% соответственно) и в периоде последующего наблюдения (3,3% и 8,5% соответственно) ($p=0,2768$ и $p=0,5035$ соответственно). Таким образом, в группе антибиотикотерапии не было продемонстрировано какого-либо повышения риска колонизации влагалища грибами рода *Candida* или ВВК в сравнении с контрольной группой (ОР 0,556; 95% ДИ 0,2407-10,05). Применение норфлоксацина у пациенток с ИНМП не приводило к значительным изменениям вагинальной микрофлоры.

Rocha R.M. et al. // Int. Urogynecol. J. – 2015 Nov 13 [Epub ahead of print]

Депрессия, лечение антидепрессантами и риск развития преэклампсии

Американские ученые оценили эффекты, которые оказывают депрессия и применение антидепрессантов во время беременности на риск развития преэклампсии. С этой целью было проведено ретроспективное популяционное когортное исследование, в ходе которого проанализировали данные электронных медицинских карт 21 589 беременных, наблюдавшихся в медицинском центре Северной Калифорнии в период с 2010 по 2012 гг. Было установлено, что общий риск преэклампсии в этой популяции составлял 4,5%. Важным фактором оказались временные рамки воздействия антидепрессантов: у женщин с депрессией, которые принимали антидепрессанты во втором триместре беременности, отмечалось значимое повышение риска преэклампсии по сравнению с женщинами с диагностированной депрессией, не получавших лечения (корректированный ОР 1,6; 95% ДИ 1,06-2,39), и у женщин без депрессии (корректированный ОР 1,70; 95% ДИ 1,30-2,23). Интересно, что у женщин с депрессией, которым проводилась психотерапия, напротив, не было продемонстрировано повышенного риска преэклампсии в сравнении с женщинами, которые не получали антидепрессантов или вообще не страдали депрессией. Также была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между длительностью лечения антидепрессантами и преэклампсией. Наблюдавшаяся взаимосвязь была более выраженной при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина). Авторы исследования заключили: полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что использование антидепрессантов во время беременности может повышать риск преэклампсии, особенно если принимать эти препараты во втором триместре.

Avalos L.A. et al. // CNS Spectr. – 2015. – Vol. 20 (1). – P. 39-47

Подготовила **Елена Терещенко**

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Ю.В. Давидова**, д.м.н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.м.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.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєчнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут 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 МОЗ України

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 KB № 17674-6524P від 04.04.2011 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 89326
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Олена Терещенко	
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Антон Вовчек	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Анна Аксьонова	
	Інна Мартиненко	
	Ірина Лесько	
ДИЗАЙНЕРИ	Наталія Дехтяр	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Юлія Ромась	
	Олександр Воробійов	
	Наталія Семенова	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Юлія Башкірова	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Інна Головка	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Зоя Маймескул	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
	Мирослава Табачук	
	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Підписано до друку 25.12.2015 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим.



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 до 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 у діапазоні 0,25 мг- 2 мг/тиждень. Для лікування пацієнтів з гіперпролактинемією Достинекс застосовували у 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, астенія/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 гінекологом, 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 вимагає 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 з 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
За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні,
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizont Park»
Тел. (044) 291-60-50.



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 року

WUKDOS0215026



Гиперпролактинемия как междисциплинарная проблема: от причин к последствиям

25 октября 2015 г. в рамках Всеукраинской образовательной программы «Врач XXI столетия. Практическое применение достижений в медицине» состоялся межрегиональный научно-практический симпозиум, посвященный рассмотрению клинических аспектов такой сложной и интересной междисциплинарной проблемы, как гиперпролактинемия (ГПРЛ). Изучение вопроса повышенного уровня пролактина (ПРЛ), его причин и последствий началось еще в начале XIX в. и не прекращается по сей день, что свидетельствует о важнейшей клинической роли данного гормонального нарушения в течении целого ряда патологических состояний. Проведение симпозиума, в котором приняли участие специалисты из 5 городов Украины (Киев, Одесса, Харьков, Львов, Днепрпетровск), стало возможным благодаря поддержке Министерства здравоохранения Украины, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, Украинской федерации гражданских организаций содействия здравоохранению гражданского общества, а также ведущей мировой фармацевтической компании Pfizer, выступившей в роли генерального спонсора. Программа симпозиума напрямую перекликалась с названием Всеукраинской образовательной программы, поскольку современные знания и практический опыт, полученные участниками данного мероприятия, несомненно, станут доказательством высокого профессионализма врачей XXI столетия.



Работу симпозиума торжественно открыла заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук. В своем докладе она подробно рассмотрела причины и последствия ГПРЛ, а также роль ПРЛ

в процессах адаптации и дезадаптации.

— ПРЛ представляет собой гормон, который секретируется лактотрофными клетками передней доли гипофиза и выполняет в организме более 80 биологических функций — больше, чем все гипофизарные гормоны в совокупности.

У женщин в период беременности ПРЛ совместно с другими гормонами стимулирует развитие секреторного аппарата молочной железы, а в послеродовом периоде — образование молока в молочных железах. Кроме того, ПРЛ

наряду с гонадотропными гормонами синхронизирует созревание фолликула и овуляцию, а в дальнейшем поддерживает существование желтого тела и образование в нем «гормона материнства» — прогестерона (Г.А. Марова и соавт., 2007; М.М. Carvalho et al., 2011). В то же время ПРЛ у мужчин выступает в роли регулятора половой функции, а именно: увеличивает массу яичек и семенных канальцев; усиливает обменные процессы в яичках; потенцирует действие лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, направленное на восстановление и поддержание сперматогенеза; участвует в процессе регуляции энергетического метаболизма в сперматозоидах, влияет на подвижность сперматозоидов и на углеводный обмен в сперматозоидах (Г.А. Мельниченко и соавт., 2007). Имеются данные, что ПРЛ участвует в регуляции активности ферментов и транспортных факторов в жировой ткани, тем самым выступая в роли модулятора строения и массы тела. Повышенный же уровень ПРЛ ассоциирован с прибавкой массы тела и развитием ожирения (Г.А. Мельниченко и соавт., 2007; С.Ю. Калинченко, 2010).

Таким образом, любые нарушения, связанные с увеличением или снижением уровня ПРЛ, отражаются на множестве функций не только женского, но и мужского организма. При этом наиболее распространенным патологическим состоянием является ГПРЛ.

Патологическая ГПРЛ — устойчиво повышенное содержание ПРЛ в сыворотке крови, которое наблюдается не только у женщин вне беременности, но и у мужчин. Повышенный уровень лактотропных гормонов, как биохимический маркер гипоталамо-гипофизарной дисфункции, является наиболее распространенной нейроэндокринной патологией. Частота случаев ГПРЛ у мужчин составляет 20:100 000, у женщин — около 90:100 000. Как правило, пик заболеваемости ГПРЛ у женщин наблюдается в возрасте 25–34 лет. Стоит также отметить, что уровень ежегодной заболеваемости продолжает расти, и, по последним данным, составляет 23,9 на 100 000 человеко-лет. При этом распространенность пролактином (гормонально активных опухолей передней доли гипофиза) колеблется от 6–10 до 50 случаев на 100 000 населения (P.G. Crosignani, 2012).

Наряду с метаболическими нарушениями (гиперхолестеринемия) ГПРЛ также является основной причиной остеопенического синдрома. Снижение плотности костной ткани происходит путем

непосредственного и опосредованного подавления стероидогенеза в яичниках. Согласно данным, приведенным в клинических рекомендациях Международного эндокринологического общества «Диагностика и лечение ГПРЛ» (Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011), плотность костной ткани позвоночника у женщин с ГПРЛ уменьшается примерно на 25% и не обязательно восстанавливается при нормализации уровня ПРЛ. Примерно у 80% молодых женщин с ГПРЛ, дебютировавшей в подростковом возрасте, наблюдается остеопения и/или остеопороз. У данной категории больных также наблюдается значительное снижение уровня сывороточного остеокальцина — стимулятора ремоделирования костной ткани, при этом указанные изменения положительно коррелировали с длительностью ГПРЛ.

При ГПРЛ очень часто обнаруживается нарушение менструальной функции (30–60% пациенток). Характер нарушений менструального цикла напрямую связан со степенью ГПРЛ: чем выше уровень ПРЛ, тем тяжелее нарушения менструального цикла (вплоть до олиго- и аменореи). При этом при аменорее по сравнению с олигоменореей и регулярным менструальным циклом диагностируется достоверно более высокий уровень ПРЛ.

Оценка функционального состояния яичников указывает на то, что у подавляющего большинства пациенток с ГПРЛ (84%) нарушение менструального цикла сопровождается хронической ановуляцией. У остальных 16% диагностируется недостаточность лютеиновой фазы, в основном это пациентки с олигоменореей или сохраненным ритмом менструаций.

В практике врача-гинеколога встречается множество патологических состояний, которые связаны с ГПРЛ. Так, в случае аномального маточного кровотечения, гонадотропной аменореи, остеопенического, метаболического или дисэнцефального пубертатного синдрома обязательно стоит учитывать возможное наличие ГПРЛ. Патологически повышенный уровень ПРЛ может наблюдаться и при доброкачественных заболеваниях молочных желез (ДЗМЖ), миомах матки, предменструальном синдроме и недостаточности лютеиновой фазы, а также являться одной из причин невынашивания беременности и бесплодия. Бесплодие у женщин, вызванное ГПРЛ, наблюдается в 20–60% случаев, а у мужчин (бесплодие вследствие олигоспермии) — до 15% случаев. В связи с этим в рекомендациях ВОЗ указывается, что первым исследованием, проводимым женщине из бесплодной пары, должно быть определение концентрации ПРЛ (после исключения мужского фактора бесплодия).

При диагностике ГПРЛ следует обращать особое внимание на неврологическую симптоматику (головная боль, головокружение, нарушение сна, снижение памяти, зрительные нарушения), которая при наличии пролактиномы обусловлена непосредственно опухолевым ростом. Психозомоциональные расстройства при ГПРЛ, в частности эмоционально-личностные (депрессия, нарушение сна), наблюдаются у 20–30% пациентов, жалобы неспецифического характера (повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, тянущие боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации) — у 15–25% больных. Практически всегда у пациентов с ГПРЛ присутствуют раздражительность, тревога, эмоциональная лабильность, аутизация, а в некоторых случаях существует вероятность развития психоза.

Лабораторная диагностика ГПРЛ должна быть направлена на определение ПРЛ с учетом его изоформ:

- мономерная форма — основная, молекулярная масса — 23 кДа, 85% от общего ПРЛ;
- димерная форма — 48–56 кДа (big-пролактин), 10–15% ПРЛ;
- полимерная форма — 150 кДа (big-big-пролактин, или макропролактин), присутствует в небольшом вариабельном количестве;
- изоформа ПРЛ с молекулярной массой 16 кДа (little-пролактин), которая образуется в результате воздействия кислых протеаз и освобождения одного дисульфидного мостика;
- гликозилированная форма ПРЛ — 25 кДа, до 15% ПРЛ, биологическая активность 20–24% по сравнению с негликозилированной формой.

Однако всегда следует учитывать возможность ложноположительного определения ПРЛ вследствие так называемого «хук-эффекта», являющегося основной причиной гиподиаг-



Рис. 1. Алгоритм диагностики ГПРЛ

Продолжение на стр. 14.

Гиперпролактинемия как междисциплинарная проблема: от причин к последствиям

Продолжение. Начало на стр. 13.

ностики ГПРЛ. В наборах реагентов, применяемых для проведения иммуноферментного анализа по «сэндвич-принципу», при высоких концентрациях определяемого вещества существует обратная зависимость величины оптической плотности от содержания вещества (так называемый «хук-эффект» высоких концентраций). При использовании большинства современных наборов для иммуноферментного анализа «хук-эффект» не обнаруживается вплоть до концентрации ПРЛ 100000 мЕд/л. О данном феномене необходимо помнить при наличии больших опухолей и выраженной клинической симптоматике ГПРЛ на фоне нормального содержания ПРЛ в крови. Для исключения «хук-эффекта» необходимо проводить разведения образца, в котором производится определение ПРЛ.

Наиболее оптимальный алгоритм диагностики ГПРЛ представлен на рисунке 1.

Переходя от успешной диагностики к тактике лечения, следует добиваться решения следующих основных задач: нормализация уровня ПРЛ, восстановление фертильности у женщин и половой функции у мужчин, устранение галактореи, нормализация менструального цикла. При наличии ПРЛ-секретирующей аденомы гипофиза основной целью лечения должно быть достижение регрессии или стабилизация ее роста.

В настоящее время ведущее место в лечении ГПРЛ принадлежит медикаментозному лечению с применением агонистов дофаминовых рецепторов. Агонисты дофаминовых рецепторов разделяются на три поколения (В.А. Олейник, Е.В. Эпштейн, 1996):

- первое поколение — эргот и его производные (бромокриптин, лизурид, перголид);
- второе поколение — неэрготсодержащие дофаминиметики (квинаголид);
- третье поколение — дофаминергический дериват эрголина — каберголин (Достинекс[®]), представляющий собой высокоселективный пролонгированный ингибитор секреции ПРЛ.

Исходя из того, что клинические рекомендации по диагностике и лечению ГПРЛ не претерпели существенных изменений до настоящего времени (ноябрь 2015), основными положениями, которыми должен руководствоваться врач-гинеколог в своей клинической практике, являются клинические рекомендации Международного эндокринологического общества «Диагностика и лечение ГПРЛ»

(Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011):

- ГПРЛ — наиболее частая причина нарушения фертильности;
- диагностика ГПРЛ — обязательная составляющая обследования пациенток:
 - с нарушениями менструального цикла (олигоменорея, аномальные маточные кровотечения);
 - бесплодием и невынашиванием беременности;
 - миомой матки, дисгормональными заболеваниями молочных желез;
- хронический стресс, аденомы гипофиза (пролактиномы), а также ятрогенные факторы — самые распространенные причины развития ГПРЛ;
- первая линия терапии при наличии пролактином — медикаментозное лечение (агонисты дофаминовых рецепторов);
- медикаментозная терапия высокоэффективна в отношении восстановления фертильности;
- после отмены каберголина (Достинекс[®]) в результате эффективного лечения целесообразен длительный (не менее года) мониторинг уровня ПРЛ;
- пролактиномы редко растут на фоне беременности; контроль состояния аденом на фоне беременности — только клинический, исследование ПРЛ при беременности не показательно;
- риск рецидивов ГПРЛ после беременности и лактации не увеличивается.



Как известно, одной из наиболее частых причин увеличения уровня ПРЛ и, как следствие, развития ГПРЛ, является наличие пролактином. О ключевой роли пролактином в развитии ГПРЛ участником симпозиума рассказал сотрудник отделения трансфеноидальной нейрохирургии ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», кандидат медицинских наук Николай Александрович Гук.

— История изучения пролактином начинается с открытия в 1928 г. ПРЛ как лактогенной субстанции. В 1954 г. учеными Форбсом и Олбрайтом (A. Forbes, F. Albright) была доказана взаимосвязь синдрома аменореи-галактореи с аденомой гипофиза. Фактически применение термина «пролактинома» является корректным только после

иммуногистохимической верификации ткани аденомы гипофиза (4-й уровень классификации; И.З. Ковач и соавт., 1993). В наше время гормонально активная форма аденомы гипофиза встречается в 40% случаев диагностированных аденом гипофиза. А наиболее частая форма гормонально-активной аденомы гипофиза — это пролактинома.

В диагностике пролактином ключевая роль принадлежит лабораторным методам, в частности определению уровня ПРЛ. Как правило, при содержании ПРЛ в крови пациента >150–200 нг/мл проведение МРТ головного мозга подтверждает диагноз аденомы в 99% случаев, а при уровне ПРЛ <70 нг/мл в 99% случаев отмечается ее отсутствие.

В случае подтверждения диагноза важным шагом с точки зрения реализации мультидисциплинарного подхода является определение формы пролактиномы (микропролактинома, макропролактинома). Микропролактинома характеризуется отсутствием дальнейшего роста опухоли (в 95% случаев) и лучше поддается медикаментозному лечению. Пациентам с микропролактиномами рекомендовано наблюдение у эндокринолога. Макропролактинома — более агрессивная форма пролактином, при наличии которой может потребоваться хирургическое вмешательство. Исходя из этого, лечение пациентов с данной патологией должно осуществляться нейрохирургами.

Усовершенствование подходов к медикаментозной терапии пролактином, в частности применение агонистов дофамина, в корне изменило роль нейрохирургии в лечении этих опухолей. Частота хирургических вмешательств по поводу пролактином в хирургии аденом гипофиза за последние 10 лет снизилась с 16,5% (2004) до 5,8% (2014). Исключение составляют кистозные макропролактиномы или симптоматические случаи гипофизарной апоплексии на любых этапах лечения.

Согласно рекомендациям, представленным в различных международных руководствах, основная роль в медикаментозной терапии пролактином сегодня принадлежит агонисту дофамина каберголину. Если нормализации уровня ПРЛ не удастся достичь, но размеры опухоли уменьшились, следует повышать дозу каберголина. При непереносимости или резистентности к бромокриптину также рекомендуется назначать терапию каберголином. Пациентам с симптоматическим течением пролактиномы, которые не переносят высокие дозы каберголина или нечувствительны к лечению агонистами дофамина, должно быть предложено трансфеноидальное нейрохирургическое вмешательство (S. Melmed et al., 2011).

Несмотря на очевидный прогресс в современных подходах к лечению пролактином, несколько вопросов все еще остаются дискуссионными (табл. 1).

Таким образом, гормонально активные опухоли передней доли гипофиза являются серьезной междисциплинарной проблемой современной клинической практики. Дальнейший поиск необходимых решений должен основываться на уже известных фактах:

- пролактинома не является первичной хирургической патологией, но требует мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению;
- первичное хирургическое лечение может применяться только в случаях тяжелой гипофизарной апоплексии (нарушений кровообращения в аденогипофизе) и полностью кистозных макропролактином (не более 2–5% от всех пролактином);
- пациентам с диагнозом макропролактинома или гигантская пролактинома следует также проводить терапию агонистами дофамина (каберголин), но с обязательным наблюдением нейрохирурга.

Также стоит помнить о том, что в 11–13% случаях пациентам с пролактиномами во время медикаментозного лечения из-за непереносимости препаратов, их побочных эффектов, при длительном приеме, резистентности опухоли или ее агрессивном течении может потребоваться оперативное вмешательство.



Обсуждение современных подходов к медикаментозной терапии ГПРЛ продолжила профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук Светлана Родионовна Галич. Особенностью ее доклада стало подробное рассмотрение современных рекомендаций по лечению ГПРЛ, а также особенностей применения агонистов дофаминовых рецепторов у женщин с ГПРЛ при планировании беременности.

Таблица 1. Актуальные вопросы в современном лечении пролактином

Хирургия		Консервативное лечение	
Безопасность	Гарантировать минимальный уровень осложнений при хирургических вмешательствах на аденогипофизе могут только клиники с опытом >100 трансназальных вмешательств в год	Критерии излечения	Несформулированы либо субъективизированы
		Необходимая длительность терапии	Весьма дискуссионна. Не прописана в рекомендациях и протоколах
Реальный уровень сохранности функции гипофиза	Хирургия несет потенциальные угрозы деятельности гипофиза	Реальный уровень резистентности, в том числе отсроченной (через несколько лет лечения)	В 18,3% от всех случаев пролактином
Эффективность без комплексного лечения	Не более чем в 10% от всех случаев пролактином	Появление осложнений, относящихся к терапии, их опасность, алгоритм наблюдения	
		Индукция фиброзных изменений в аденогипофизе	

Таблица 2. Сравнение агонистов дофамина (Г.А. Мельниченко и соавт., 2007)

Препарат	Доза, частота приема	Продолжительность пролактин-ингибирующего эффекта
1-е поколение		
Бромокриптин (2-бром-альфа-эргокриптин)	2,5-7,5 мг в сутки, в 2-3 приема	9 ч
Бромокриптин (смесь изомеров: 2-бром-альфа-эргокриптин и 2-бром-бета-эргокриптин мезилат)	4-16 мг в сутки, в 2 приема	9 ч
2-е поколение		
Хинаголида гидрохлорид	от 0,075 до 0,15 мг в сутки, однократно	24 ч
3-е поколение		
Каберголин (Достинекс [®])	0,5-1 мг в неделю, в 2 приема	7 дней (подбор оптимальной еженедельной дозы проводится постепенно, с месячным интервалом, увеличивая дозу на 0,5 мг)

— Среди существующих литературных источников и исследований баз по диагностике и лечению ГПРЛ наиболее содержательными на сегодняшний день являются клинические рекомендации Международного эндокринологического общества (International Society of Endocrinology — ISE, 2011). В данных рекомендациях подробно описаны доказательные подходы к оценке этиологии ГПРЛ, лечению лекарственно-индуцированной ГПРЛ и пролактином у беременных и небеременных женщин. Кроме того, в данных рекомендациях рассмотрен выбор лекарственных средств для лечения пролактином, показания к их использованию, а также побочные эффекты (S. Melmed et al., 2011).

Согласно рекомендациям ISE особое внимание следует уделять прегравидарному периоду (подготовке к беременности). Именно в этот период особенно важно нормализовать уровень ПРЛ, менструальный цикл, восстановить фертильность у женщин и мужчин, половую функцию у мужчин, а в случае наличия пролактин-секретирующей аденомы гипофиза — уменьшить массу опухоли.

Известно, что при всех формах ГПРЛ основным методом лечения является медикаментозная терапия с применением агонистов дофаминовых рецепторов. Однако применение агонистов дофамина не рекомендовано у пациентов с микропролактиномами, не проявляющимися клинической симптоматикой. Тем не менее пациентам с симптоматическими пролактин-секретирующими микроаденомами или макроаденомами показана медикаментозная терапия агонистами дофамина с целью снижения уровня ПРЛ, уменьшения размеров опухоли и восстановления гонадной функции (S. Melmed et al., 2011).

Согласно классификации Г.А. Мельниченко и соавт. (2007), лекарственные средства, используемые для лечения ГПРЛ, разделяются на производные трициклических бензогуанолинов — хинаголид (квиноголид) — и производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые): бромокриптин и каберголин (**Достинекс**[®]). Каждое из вышеперечисленных лекарственных средств относится к определенному поколению, а их эффективность определяется тремя параметрами: дозировкой, частотой приема и продолжительностью эффекта (табл. 2).

Возвращаясь к клиническим рекомендациям ISE, следует подчеркнуть, что при выборе агониста дофамина для медикаментозной терапии ГПРЛ или пролактинома предпочтением отдается каберголину (**Достинекс**[®]), учитывая его высокую эффективность в отношении нормализации уровня ПРЛ, а также более частых случаев уменьшения размера опухоли (S. Melmed et al., 2011).

Эффективность каберголина (**Достинекс**[®]) была доказана в исследовании L. Vilag и соавт. (2008), в котором приняли участие 1234 пациента с ГПРЛ различной этиологии, из которых у 388 была диагностирована пролактинома. Все пациенты были разделены на 2 группы: получавшие каберголин (**Достинекс**[®]; в дозе 1,0–3,5 мг/нед, средняя продолжительность курса — 12,5±8,9 мес) и бромокриптин (5–15 мг/сут, средняя продолжительность — 13,3±9,6 мес). Значительное уменьшение размера опухоли наблюдалось у 80% принимавших каберголин (**Достинекс**[®]), и у 58,7% принимавших бромокриптин (p=0,048), полное исчезновение опухоли было отмечено у 57,5% и 34,7% пациентов соответственно (p=0,034).

Достоверно известно, что каберголин (**Достинекс**[®]) имеет лучший профиль безопасности в сравнении с другими агонистами дофамина. В исследовании J. Webster и соавт. (1994) с участием 459 пациенток с ГПРЛ частота побочных реакций от приема препарата (тошнота и рвота) была значительно ниже в группе, принимавшей каберголин (**Достинекс**[®], 31% и 4%), нежели бромокриптин (50% и 10%). Кроме того, вследствие побочных реакций от лечения отказались 3% пациентов из группы каберголина (**Достинекс**[®]) и 12% пациентов из группы бромокриптина.

При подтверждении наступления беременности у пациенток с ГПРЛ терапию агонистами дофамина отменяют. Возобновляют терапию только при наличии показаний в виде признаков прогрессивного роста опухоли.



Вопросам профилактики канцерогенеза у женщин с мастопатией на фоне ГПРЛ посвятил свое выступление **заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов.**

— Процесс канцерогенеза в молочной железе можно условно разделить на 4 основных этапа: инициация, промоция, накопление стволовой линии мутированных клеток, опухолевая прогрессия с прорастанием в соседние ткани и метастазированием. Этап инициации характеризуется повреждением генетического аппарата клетки, приводящим к их неконтролируемому делению под воздействием внешних и внутренних канцерогенных факторов. Вполне рациональным решением было бы

сфокусировать все мероприятия по профилактике канцерогенеза именно на этом этапе. Однако методы диагностики и профилактики злокачественного процесса на этапе инициации до настоящего времени не разработаны. Поэтому основные меры для предупреждения развития злокачественного процесса должны предприниматься в период промоции — активизации митозов как нормальных, так и мутированных клеток с экспрессией факторов неоангиогенеза. Наиболее важными в данный период являются диагностика и лечение мастопатий, направленное на замедление митоза и повышение дифференцировки клеток.

Согласно современной трактовке ВОЗ, термин «мастопатия» представляет собой объединенное название группы дисгормональных доброкачественных заболеваний молочных желез, характеризующихся гиперплазией ее ткани. ГПРЛ наряду с остальными дисгормональными патологиями (тиреоидная, яичниковая, гипоталамо-гипофизарная дисфункции и т.п.) является одной из основных причин мастопатии, которая вследствие активации процессов, способствующих преобладанию пролиферации клеток над их апоптозом. Мастопатия встречается у 60% женщин до 40 лет и у 85,7% в возрасте 41–50 лет при риске малигнизации у каждой третьей. Поэтому эти пациентки должны находиться под постоянным наблюдением врача (диспансеризация) с обязательным проведением адекватной терапии в соответствии с генезом заболевания.

Как известно, ГПРЛ характеризуется повышенным уровнем ПРЛ — основного индуктора гиперпролиферации ткани молочной железы. Повышенный уровень ПРЛ оказывает прямое стимулирующее воздействие на процессы пролиферации в молочных железах и способствует ускорению роста эпителиальных клеток молочной железы. Кроме того, ГПРЛ также характеризуется увеличением содержания рецепторов к эстрадиолу и повышением чувствительности клеток к его воздействию. При этом развитие гиперпластических процессов в молочных железах отмечается у 52% больных с ГПРЛ (Е. Андреева, М. Хамошина, 2010). В сравнительных исследованиях по оценке уровня ПРЛ у больных с узловыми доброкачественными и малигнизированными образованиями молочной железы распространенность ГПРЛ до хирургического лечения примерно одинакова и составляет 5–7% (R. Jaffe, C. Yen, 2009).

Основным критерием диагностики ГПРЛ является определение уровня ПРЛ, который в норме у женщин составляет 12 нг/мл (240 мЕд/л), а его максимальный уровень не превышает 20–27 нг/мл (400–540 мЕд/л). Поэтому диагноз ГПРЛ устанавливается только при повышенных концентрациях ПРЛ (>27 нг/мл, >540 мЕд/л) в сыворотке крови в нескольких образцах (Г.А. Мельниченко и соавт., 2007).

Основным методом лечения при всех формах ГПРЛ является медикаментозная терапия (фармакотерапия агонистами дофаминовых рецепторов). При этом предпочтение отдается представителю третьего поколения агонистов дофаминовых рецепторов — каберголину (**Достинекс**[®]). Исходя из нашего клинического опыта, мы рекомендуем следующую схему лечения мастопатии на фоне ГПРЛ каберголином (**Достинекс**[®]). Основной курс лечения подразумевает назначение 0,5–1 таблетки (0,25–0,5 мг) 1–2 раза в неделю. В случае необходимости дозу можно постепенно повышать в зависимости от переносимости и реакции на терапию. Режим повышения дозы не должен превышать 0,5 мг в мес. Средняя терапевтическая доза препарата **Достинекс**[®] составляет 1 мг в неделю, максимальная — 4,5 мг в неделю. Как только будет подобран оптимальный режим дозирования, необходимо 1 раз в мес осуществлять определение содержания ПРЛ в крови. В среднем нормализация уровня ПРЛ наблюдается через 0,5–1 мес лечения.



Доклад «Роль гиперпролактинемии в нарушении женской фертильности», представленный **заведующей кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктором медицинских наук, профессором Ольгой Валентиновной Грищенко**, был посвящен проблеме гиперпролактинемии в практике репродуктолога.

Сочетание повышения концентрации пролактина с бесплодием, нарушениями менструального цикла и галактореей у женщин, снижением либидо и потенции, а также бесплодием у женщин и мужчин называется синдромом гиперпролактинемии. У пациентов обоих полов он также обозначен термином «синдром гиперпролактинемического гипогонадизма», а у женщин — «синдром персистирующей галактореиаменореи».

Гиперпролактинемия разделяется на физиологическую и патологическую. Первая наблюдается:

- у новорожденных девочек;
- у женщин в период беременности и лактации;
- во время глубокого сна;
- при приеме белковой пищи;

— при проведении некоторых медицинских манипуляций;

- при гипогликемических состояниях;
- при физических и эмоциональных перегрузках;
- при коитусе у женщин.

Патологическая гиперпролактинемия возникает на фоне:

- эндокринных заболеваний (синдромы Нельсона, Цондека, ВанВика, Иценко — Кушинга, инсулинозависимый сахарный диабет с частыми гипогликемиями);
- опухолевых процессов (внегипофизарные опухоли головного мозга, пролактинсекретирующие гипернефромы, бронхогенный рак);
- опоясывающего лишая (*Herpes zoster*);
- цирроза печени.

Эта форма может иметь также ятрогенную природу (на фоне приема резерпина, амитриптилина, церукала, мотилиума, эстрогенов, антибиотиков группы макролидов, эглонила, ранитидина, противосудорожных препаратов и др.).

Физиологические эффекты пролактина при беременности:

- поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона;
- подготавливает молочные железы (МЖ) к лактации;
- контролирует транспорт воды и ионов через амнион и таким образом регулирует объем и состав амниотической жидкости.

В послеродовом периоде пролактин стимулирует образование молока в МЖ.

Следует отметить, что при беременности нормальный уровень пролактина достигает 4500–6500 мМЕ/л. При более значительном повышении показателей в каждом случае индивидуально решается вопрос о целесообразности пролонгирования беременности.

В результате совершенствования препаратов для лечения гиперпролактинемии возросла их селективность, улучшились удобства применения и переносимость. Профессор О. В. Грищенко отметила, что в терапии беременных целесообразно применение представителя III поколения агонистов дофамина — каберголина.

Показаниями к назначению Достинекса в акушерской практике являются:

- патологическая гиперпролактинемия;
- контроль развития беременности;
- предотвращение или подавление лактации после прерывания беременности.

Докладчик представила результаты длительного международного исследования (1996), целью которого было определение безопасности каберголина в отношении репродуктивной функции. Результаты исследования показали, что Достинекс не повышает риск многоплодной либо внематочной беременности и преждевременных родов; не оказывает негативного влияния на здоровье матери и ребенка; беременность, индуцированная каберголином, не требует прерывания.

В клинических рекомендациях Эндокринного общества по диагностике и лечению ГПРЛ (2014) на основании результатов недавних исследований отмечена безопасность зачатия на фоне приема каберголина и его безопасность на ранних сроках беременности.

Важным аспектом в работе репродуктолога является борьба за снижение частоты развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Установлено, что у женщин, принимавших каберголин по поводу гиперпролактинемии, ниже вероятность возникновения этой патологии. Применение каберголина не оказывает влияния ни на процессы имплантации, ни на исходы беременности, ни на развитие побочных эффектов.

Профилактический эффект каберголина в отношении риска развития и прогрессирования СГЯ объясняется его способностью блокировать взаимодействие сосудистого эндотелиального фактора роста со специфическими рецепторами 2го типа, за счет чего уменьшается сосудистая проницаемость, то есть устраняется ключевой фактор патогенеза.

В международных рекомендациях указывается, что при применении Достинекса в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией его назначают в минимальных дозах: 0,5 мг/сут на протяжении 3 недель, начиная с первого дня после извлечения яйцеклетки. Существует альтернативная схема применения каберголина — 0,5 мг/сут в течение 8 дней. Короткий курс терапии обеспечивает профилактический эффект в отношении проявлений раннего СГЯ.

Максимальная суточная доза каберголина для профилактики и лечения СГЯ составляет 0,5 мг.

В заключение О. В. Грищенко отметила, что по сравнению с другими препаратами агонистами дофамина Достинекс более безопасен для пациентов, поскольку реже вызывает побочные эффекты, их проявления менее выражены, что улучшает комплаенс.

Подготовил **Антон Вовчек**

37

С.І. Жук, д. мед. н., професор, кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Н.В. Пехньо, Ю.М. Мельник, м. Київ

Сумнівний стан плода — актуальна проблема сучасної акушерської практики

Аntenатальна діагностика патології плода з подальшою корекцією його стану є важливим компонентом акушерської допомоги. Останнім часом активно розвивається новий напрям акушерства – медицина плода, який розглядає плід як «повноцінного» пацієнта. Цей напрям об'єднує роботу спеціалістів, які працюють у різних галузях медичних знань. Однак основна роль у діагностиці патологічних станів і наданні професійної допомоги ще «не народженому пацієнту» належить лікарю акушеру-гінекологу.



С.І. Жук

! Плід — це не маленький пацієнт. Це «пацієнт» фетального періоду, протягом якого фізіологічні та патологічні процеси мають свій особливий перебіг, притаманний тільки цьому періоду життя. Клінічні підходи до діагностики станів та лікування захворювань у внутрішньоутробних дітей відрізняються від таких у новонароджених, як перинатальні аспекти медицини відрізняються від неонатальних.

До пологів значна частина захворювань плода залишається нерозпізною, а більшість відхилень від норми трактують як гіпоксію. Поряд з цим, значний спектр інших патологій залишається на неонатальний та постнатальний періоди, тобто на час контакту майбутнього пацієнта із зовнішнім середовищем. Наслідком цього є необґрунтоване розширення оперативного розродження і постнатального виходжування.

Серед багатьох питань цього напрямку оцінка стану плода залишається одним із найбільш актуальних практичних завдань. Основною причиною переважної частки випадків перинатальної захворюваності та смертності є анте- та інтранатальна гіпоксія плода [1-3, 7, 8]. Тому головною метою оцінки стану плода є вчасна діагностика гіпоксії на етапі, коли можна попередити розвиток критичних станів, що особливо важливо у групі вагітних високого ризику, частка яких постійно збільшується в результаті широкого застосування допоміжних репродуктивних технологій, збільшення середнього віку роділь та з причин соціально-економічних негараздів [1-3, 9-11].

Попри численні дослідження, в результаті яких було розроблено для застосування в практиці низку методик, ні одна із них, на жаль, не задовольняє повністю сучасні вимоги та не дозволяє покращити перинатальні показники і зменшити кількість оперативних розроджень [1-6].

! На сьогодні найбільш поширеними методами оцінки стану плода є кардіотокографія (КТГ), яку часто називають електронним фетальним моніторингом (ЕФМ), та УЗД з доплерометрією.

Проте КТГ поряд з високою чутливістю характеризується низькою специфічністю. Це означає, що нормальна КТГ зазвичай відповідає нормальному стану плода, в той час як сумнівна КТГ не обов'язково еквівалентна дистресу плода, тобто спостерігається висока частота хибно позитивних висновків [2, 9, 10, 12-15]. Відмінності в індивідуальній адаптаційній реакції плода на зниження оксигенації, які проявляються різними змінами серцевого ритму, призводять до того, що позитивна прогностична цінність КТГ щодо порушень стану плода є низькою, в той час як негативна прогностична цінність — високою [2, 6, 12, 16-20, 26]. Досить часто результати КТГ-моніторингу є невизначеними, оскільки значну частку досліджень важко інтерпретувати (в англійській літературі «non-reassuring fetal heart rate»). Сумнівними є дані КТГ приблизно у 15% від усіх пологів, і вони можуть спонукати до використання як самих простих втручань, таких як зміна положення матері, забезпечення адекватної гідратації, до термінового розродження шляхом застосування акушерських операцій для недопущення/зменшення впливу гіпоксії плода. Оцінка КТГ також залежить від кваліфікації спеціаліста, який виконує дослідження, тому часто є суб'єктивною.

Поряд з цим, застосування комп'ютерного аналізу дозволило частково вирішити цю проблему, однак відсоток досліджень, що важко інтерпретувати, та частка хибно позитивних висновків щодо порушеного стану плода

залишаються значними і призводять до необґрунтованих оперативних втручань [2, 12, 16, 17].

Так, згідно з результатами, отриманими В. Carbonne (2008), тривалий кардіомоніторинг впродовж пологів підвищує частоту оперативного розродження, при цьому не було відмічено зниження перинатальної захворюваності і смертності [21]. Крім того, у багатьох дослідженнях показано, що лише невелика частка плодів під час пологів при появі децелерацій дійсно перебувають в стані гіпоксії [6, 19, 20]. Все залежить від виду децелерацій (рання, пізня), їх амплітуди і тривалості [18, 22].

Ще одним інформативним методом оцінки стану плода є УЗД з доплерометрією. За рахунок його інформативності можна провести оцінку фетальної біометрії, дослідити стан пуповини та плаценти, навколоплідних вод, біофізичний профіль плода, доплерометрію маткових судин та судин плода і пуповини, виявити вади розвитку плода. Проте прогностична цінність методу щодо визначення порушеного стану плода та новонародженого є обмеженою, насамперед під час пологів.

Об'єктивні складнощі в діагностиці стану плода, зумовлені недосконалістю існуючих методів моніторингу, знайшли своє відображення в термінології.

Так, традиційний термін «дистрес» плода на сьогодні не задовольняє багатьох клініцистів. Це пов'язано з тим, що хоча теоретичне визначення цього терміна є цілком зрозумілим (гіпоксія плода як наслідок впливу будь-яких чинників), при практичному його застосуванні виникають складнощі внаслідок невизначеності, неконкретності поняття з клінічної точки зору. Дійсно, помірні короткотривала гіпоксія плода може бути цілком безпечною та навіть корисною для здорового плода, готуючи його адаптаційні механізми до постнатального періоду, а тривала та/або виражена гіпоксія є небезпечною. Поряд з цим, існуючі діагностичні методи далеко не завжди правильно оцінюють як ступінь вираженості, так і патогенез (метаболічна, респіраторна) та тривалість гіпоксії, що спричиняє невизначеність, відсутність у багатьох клінічних випадках зрозумілого алгоритму дій та широке застосування штучного (оперативного), часто — передчасного розродження.

Аналіз цієї проблеми призвів до введення нового терміна — «сумнівний стан плода», який деякі автори пропонують як синонім та заміну традиційному дистресу. Проте історично цей термін почали застосовувати при аналізі КТГ-моніторингу під час пологів, маючи на увазі ті досить часті (близько 15%) випадки, коли за даними КТГ неможливо визначити стан плода як задовільний або незадовільний. Було запропоновано застосування трьохрівневої системи оцінки КТГ-паттернів та відповідних медичних втручань. Згідно із зазначеною системою виділяють:

- **категорію I патернів КТГ** — відповідає нормальному стану плода, прогнозується нормальний стан кислотно-основного балансу на момент дослідження, ведення випадку згідно зі стандартами, не потребує жодних додаткових медичних втручань. До категорії I патернів КТГ належать: базальна частота 110-160 уд./хв, варіабельність базальної частоти — помірні, пізні та/або варіабельні децелерації відсутні, ранні децелерації — можуть бути або ні, акцелерації — можуть бути або ні;

- **категорію II патернів КТГ** — відповідає невизначеному стану плода, не прогнозує патологічного стану кислотно-основного балансу, не має достатніх підстав для віднесення до Категорії I або III, вимагає продовження спостереження для переоцінки стану плода. До категорії II патернів КТГ належать: всі що не входять до Категорії I або III, наприклад: брадикардія, без порушення базальної варіабельності; тахікардія; мінімальна

варіабельність базального ритму (≤ 5 уд.); відсутність варіабельності базального ритму, що не супроводжується повторними децелераціями; виражена варіабельність базального ритму (> 25 уд.); відсутність індукованих акцелерацій після фетальної стимуляції; повторні варіабельні децелерації, що супроводжуються мінімальною або помірною варіабельністю базального ритму; пролонговані децелерації (≥ 2 хв, < 10 хв); повторні пізні децелерації з помірною варіабельністю базального ритму; варіабельні децелерації з іншими характеристиками, такими як повільне відновлення базального ритму та форма децелерацій типу «overshoots» або «shoulders»;

- **категорію III патернів КТГ** — відповідає патологічному стану плода, прогнозується аномальний стан кислотно-основного балансу на момент дослідження, вимагає терміново провести оцінку ситуації та застосування заходів по нормалізації стану плода, такі як призначення кисню, зміна позиції роділь, припинення родостимуляції, та корекцію гіпотензії та гіповолемії у матері. Якщо в короткі терміни вищевказані заходи не зумовляють нормалізацію КТГ, необхідно розглянути питання щодо термінового розродження. До категорії III патернів КТГ належать: відсутність варіабельності базального ритму, що супроводжується повторними пізніми та/або варіабельними децелераціями; синусоїдальні патерни КТГ.

! Пізніше термін «сумнівний стан плода» стали вживати в більш широкому сенсі, розуміючи його як такий, що може використовуватися для опису стану плода в пізні терміни вагітності та під час пологів, якщо результати оцінки стану плода свідчать про можливість гіпоксії.

Поряд з цим, у літературі з'являються повідомлення щодо використання для визначення гіпоксії плода рівня лактату, який є одним із найбільш важливих маркерів гіпоксії. Теоретично лактат є більш чутливим маркером перенесеної гіпоксії, з огляду на що деякі дослідники використовували визначення рівня лактату в крові, взятої зі шкіри голівки плода, як альтернативу рН-метрії. Як відомо, основним субстратом для продукції енергії у плода є глюкоза. В процесі її метаболізму (гліколізу) продукується аденозин-трифосфат сполука, що є джерелом енергії для клітин організму. Залежно від кількості кисню переважає один із двох шляхів метаболізму глюкози — аеробний та анаеробний гліколіз. Анаеробний гліколіз переважає в умовах недостатньої кількості кисню (гіпоксія), при цьому метаболіт глюкози піруват не вступає в цикл лимонної кислоти, а метаболізується в лактат, також продукується набагато менше (порівняно з аеробним гліколізом) молекул АТФ, кількість яких є недостатньою для забезпечення потреб життєдіяльності клітин організму. Відомо, що як більшість зі сполук, які виникають у процесі життєдіяльності в організмі людини, лактат виконує певні корисні функції, проте в умовах гіпоксії лактат накопичується в організмі плода і розвивається лактацидемія. Виражена ацидемія порушує роботу клітини, а недостатня кількість АТФ призводить до її загибелі. Таким чином, ацидемія зумовлює пошкодження тканин та органів у плода, насамперед мозку, серця, нирок та печінки, що може призвести до тяжких уражень плода.

! В абсолютній більшості клінічних ситуацій підвищення рівня лактату у плода є результатом збільшення його продукції внаслідок дефіциту кисню, причому підвищення рівня лактату відображає ступінь тяжкості тканинної гіпоксії. Тобто лактат є достовірним маркером гіпоксії плода [22].

Попередні дослідження показали високу інформативність визначення лактату щодо оцінки метаболічного ацидозу. Крім того, для визначення рівня лактату необхідно на порядок менше крові, ніж для рН-метрії (лише 5 мкл), що суттєво спрощує технічне виконання методики, а можливість застосування портативних приладів дозволяє значно зменшити час дослідження та провести його в ліжку пацієнтки без переводу в окремі приміщення для забору крові [23–25]. Отже, метод є безпечним — суттєвих ускладнень не відмічено, прийнятним для пацієнток; можливе його багаторазове використання; негайне отримання результатів дозволяє використовувати його в другий період пологів та в складних для діагностики випадках без ризику втратити так званий золотий час для застосування лікувальних заходів, що особливо важливо для попередження незворотних негативних наслідків для плода та новонародженого.

Підсумовуючи огляд термінології, яка застосовується при порушеному стані плода, необхідно зазначити, що, по-перше, її зміни чітко відображають стан розвитку методів моніторингу плода; по-друге, автори пропонують алгоритми лікувальних заходів при підозрі та/або при порушеному стані плода з урахуванням обмеженості можливостей сучасних методів моніторингу. Безумовно, існує потреба в удосконаленні існуючих та розробці нових методик оцінки стану плода, проте очевидним є також те, що це, враховуючи об'єктивні складнощі, процес тривалий. Водночас ми переконані, що вже зараз на основі удосконалення існуючих методик та, головне, при застосуванні нових підходів та алгоритмів лікувальних дій при порушеному стані плода, які повинні бути диференційовані залежно від етіології, патогенезу, ступеня вираженості гіпоксії плода та враховувати специфічність та чутливість методик оцінки його стану, можна суттєво покращити перинатальні показники.

Крім цього, вкрай важливим в таких ситуаціях є концептуальний підхід, перспективною, на нашу думку, є концепція «плід як пацієнт». Так, якщо розглядати обговорювану проблему з цієї точки зору, логічним є використання при порушеному стані плода терміна «**невідкладний стан**». Цей термін вживається в інших галузях медицини при тяжкому стані пацієнта, який є загрозливим для здоров'я та життя і потребує термінового вживання відповідних заходів.

В перинатальній медицині до «невідкладних станів» плода належать такі нозологічні форми, перебіг яких призводить до незворотних змін в органах та системах, зумовлюючи загибель плода або тяжкі захворювання та смертність новонароджених. Найбільш значущими з точки зору перинатальної патології є затримка внутрішньоутробного розвитку плода, внутрішньоутробне інфікування, порушення серцевого ритму плода, фетальні анемії (спричинена резус-конфліктом гемолітична анемія плода), патологія плаценти та пуповини, вроджені вади розвитку, плацентарна дисфункція, ускладнення багатоплідної вагітності.

Незважаючи на різницю в етіопатогенезі нозологічних форм, їх об'єднує те, що розвиток патологічного процесу може призводити до розвитку критичного стану плода, що загрожує його життю та здоров'ю. Саме закономірність розвитку критичних станів плода вимагає розглядати ці нозології як невідкладні стани, тобто такі, що потребують негайної курації з метою запобігання розвитку несприятливих перинатальних наслідків.

Розвиток патологічного процесу при вищевказаних нозологічних формах можна розділити на періоди компенсації, субкомпенсації та декомпенсації. Залежна від різних факторів компенсація може мати різну тривалість — від декількох хвилин до тижнів. Особливо важлива фаза субкомпенсації, яка є набагато коротшою та головне — важко піддається діагностиці, хоча саме цей період є часом для прийняття дієвих лікувальних заходів. Остання фаза — декомпенсації — характеризується суттєвими змінами у стані плода, що в значному відсотку випадків призводить до неприйнятних наслідків. Очевидно, що основним завданням є недопущення настання декомпенсації. Ще одним фактором, що об'єднує ці нозологічні форми, є єдині патологічні процеси на клітинно-молекулярному рівні, об'єднані термінами «тканинна гіпоксія» та «ацидоз», які є основою розвитку «критичних станів» плода. Тобто різні етіології і патогенез вищевказаних нозологічних форм призводять до однакових універсальних патологічних змін на клітинно-молекулярному рівні. Цю єдність відображає неспецифічність широко вживаного дотепер терміна «дистрес плода», який застосовується для всіх порушених станів плода.

Таким чином, згідно з концепцією невідкладних станів основними сучасними завданнями для розробки відповідних алгоритмів лікувальних дій при порушеному стані плода є встановлення чітких діагностичних критеріїв високої імовірності критичного стану плода, за якого застосування відповідно розроблених заходів забезпечуватиме максимально можливі позитивні перинатальні показники. Іншими словами, ми не ставимо за мету заздалегідь неможливе завдання — вчасно виявити 100% випадків розвитку невідкладного стану плода, ми повинні вчасно виділити групу ризику, в яку мають увійти всі вагітні, у яких може розвинутися «критичний стан» плода, і вчасно, на випередження, ужити невідкладних лікувальних заходів. При вдалому втіленні такого підходу частка випадків, де загроза розвитку «критичних станів» була хибно переоцінена, буде незначною, а негативний вплив — мінімальним. Тільки такий математичний (статистичний) підхід дозволить отримати кращі результати на цьому етапі розвитку перинатології, коли методи діагностики не є абсолютно точними і дають прогноз із певною вірогідністю.

Необхідно також зазначити, що такий підхід вже давно є загальноприйнятим і успішним в іншій галузі перинатальної медицини — пренатальній діагностиці, коли ми проводимо скринінгові дослідження, виділяючи групу ризику для проведення інвазивної діагностики.

Література

1. Haverkamp A.D., Orleans M., Langendoerfer S., McFee J., Murphy J., Thompson H.E. A controlled trial of the differential effects of intrapartum fetal monitoring. *Am J. ObstetGynecol* 1979;134:399–412.
2. Alfrevic Z., Devane D., Gyte G.M. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5): CD006066.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during child-birth. NICE clinical guideline 190. [Manchester]: NICE; 2014.
4. George Saade. Fetal ECG analysis of the ST segment as an adjunct to intrapartum fetal heart rate monitoring: a randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology Supplement to January 2015*. S2
5. Langer B., Vayssiere C. Oximetry, fetal ECG and Oxford monitoring (compared to scalp pH) // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*.— 2008.— Vol. 37 (Suppl. 1).— P. S72–S80.
6. Martin A. Fetal heart rate during labour: definitions and interpretation // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*.— 2008.— Vol. 37 (Suppl. 1).— S34–S45.
7. Blair E., Stanley F.J. Cerebral palsy in low-birthweight infants // *Dev. Med. Child. Neurol.*— 1988.— Vol. 30, 4.— P. 550–552.
8. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement // *Br. Med. J.*— 1999.— Vol. 319.— P. 1054–1059.
9. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrapartum Fetal Surveillance. Clinical Guideline — Third Edition 2014. Melbourne: RANZCOG; 2014.
10. Holzmam M., Nordstrom L. Follow-up national survey (Sweden) of routines for intrapartum fetal surveillance. *Acta ObstetGynecolScand* 2010;89:712–4.
11. Furukawa S., Sameshima H., Ikenoue T. Intrapartum late deceleration develops more frequently in preeclamptic women with severe proteinuria // *J. Obstet. Gynaecol. Res.*— 2006.— Vol. 32, 1.— P. 68–73.
12. East C.E., Leader L.R., Sheehan P., Henshall N.E., Colditz P.B. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3): CD006174.
13. Holzmam M., Wretler S., Cnattingius S., Nordstrom L. Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *J. Perinat Med* 2014 Jun 10 [Epub ahead of print].
14. Allen R.M., Bowling F.G., Oats J.J. Determining the fetal scalp lactate level that indicates the need for intervention in labour. *Aust N Z J ObstetGynaecol* 2004;44:549–52.
15. Women and Newborn Health Service. King Edward Memorial Hospital. 5.7.2 Management of Suspected Acute Fetal Compromise. 5.7.2 Fetal Scalp Blood Sampling. King Edward Memorial Hospital: Perth; 2011 [http://www.kemh.health.wa.gov.au/development/manuals/O&G_guidelines/sectionb/5/b5.7.2.pdf]. Accessed 2014 Apr 29.
16. E.Wiberg-Itzel et al. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomized controlled multicentre trial. *BMJ*. June, 7. 2008; 336:1284–1287.
17. East C.E., Leader L.R., Sheehan P., Henshall N.E., Colditz P.B., Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD006174. DOI: 10.1002/14651858.CD006174.pub2.
18. Doret M., Constans A., Gaucherand P. Physiologic basis for fetal heart rate analysis during labour // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*.— 2010.— Vol. 39, 4.— P. 276–283.
19. Kazandi M., Sendag F., Akercan F. Different types of variable decelerations and their effects to neonatal outcome // *Singapore Med. J.*— 2003.— Vol. 44, 5.— P. 243–247.
20. Westgate J.A., Wibbens B., Bennet L. et al. The intrapartum deceleration in center stage: a physiologic approach to the interpretation of fetal heart rate changes in labor // *Am J Obstet Gynecol.*— 2007.— Vol. 197, 3.— 1–11.
21. Carbonne B., Nguyen A. Fetal scalp blood sampling for pH and lactate measurement during labour // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*.— 2008.— Vol. 37 (Suppl. 1).— S65–S71.
22. Milley J.R. Uptake of exogenous substrate during hypoxia in fetal lambs. *American Journal of Physiology* 1988; 254: E572–E578.
23. East C.E., Leader L.R., Sheehan P., Henshall N.E., Colditz P.B. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD006174. DOI: 10.1002/14651858.CD006174.pub2.
24. Carbonne B., Nguyen A. Fetal scalp blood sampling for pH and lactate measurement during labour // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*.— 2008.— Vol. 37 (Suppl. 1).— S65–S71.
25. Nordstrom L., Ingemarsson I., Kublickas M. et al. Scalp blood lactate: a new test strip method for monitoring fetal wellbeing in labour // *Br J Obstet Gynaecol.*— 1995.— Vol. 102, 11.— P. 894–899.
26. Пехньо Н.В., Марущак О.В., Мельник Ю.М. // *Здоров'я жінки* № 5-100-105.

НОВОСТИ

Роль лактобацилл в вагинальной микрофлоре на ранних сроках беременности: ретроспективное когортное исследование

В ходе ретроспективного исследования ученые из Австрии оценили, как влияют на акушерские исходы вагинальные лактобациллы у беременных с промежуточным типом мазка. В нем приняли участие женщины с одноплодной беременностью, которым проводился рутинный скрининг с целью выявления асимптомных вагинальных инфекций. Вагинальные мазки окрашивались по Граму и классифицировались в соответствии с системой балльной оценки Нугента как нормальная микрофлора (0–3 балла), промежуточная вагинальная флора (4–6 баллов) или как бактериальный вагиноз (7–10 баллов). Дальнейшее исследование было проведено только у 529 (из 8421) женщин с промежуточным типом мазка. Женщины с балльной оценкой по шкале Нугента, равной 4 баллам, были дополнительно разделены на подгруппы с наличием или отсутствием лактобацилл. В период последующего наблюдения взятие вагинальных мазков осуществлялось через 4–6 недель после первоначального исследования. В качестве критериев оценки исхода рассматривался гестационный возраст плода на момент родоразрешения и масса тела при рождении.

Среди женщин с промежуточным типом мазка 349/529 (66%) имели оценку по шкале Нугента, равную 4 баллам, 94/529 (17,8%) — 5 баллов и 86/529 (16,2%) — 6 баллов. Из женщин с оценкой по шкале Нугента, равной 4 баллам, 232/349 (66,5%) женщин были отнесены к подгруппе с наличием в мазке лактобацилл, а 117/349 (33,5%) — к подгруппе без лактобацилл в мазке. Было установлено, что частота преждевременных родов была ниже в подгруппе женщин с наличием лактобацилл в мазке в сравнении с женщинами без них (ОР 0,34; ДИ 0,21–0,55; $p < 0,001$). Средняя масса тела при рождении составляла 2979 ± 842 г и 2388 ± 1155 г в исследуемых группах соответственно (среднее различие 564,12; ДИ 346,23–781,92; $p < 0,001$). При исследовании вагинальных мазков, взятых в период последующего наблюдения, частота выявления бактериального вагиноза составила 9% в группе с наличием лактобацилл и 7,8% — в группе без лактобацилл. Таким образом, на основании полученных результатов авторы заключили, что отсутствие лактобацилл в микрофлоре влагалища и любая бактериальная колонизация повышают риск преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела у женщин с промежуточным типом вагинальной микрофлоры на ранних сроках беременности.

Farr A. et al. // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10 (12). — e0144181

Индукция родов в сравнении с выжидательной тактикой при макросомии плода: рандомизированное контролируемое исследование

Как известно, макросомия у плода повышает риск такого осложнения при родах, как плечевая дистокция. Акушеры-гинекологи из Швейцарии и Франции сравнили две тактики ведения родов при беременности, когда размеры плода превышают норму для данного гестационного возраста, — индукцию родов и выжидательное ведение беременности. В ходе проведенного ими многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования оценивалась частота возникновения плечевой дистокции, перелома ключицы, повреждения плечевого сплетения и внутричерепного кровоизлияния у новорожденного при использовании указанных тактик, а также показатели неонатальной и материнской заболеваемости, ассоциированные с макросомией. В исследовании приняли участие женщины с одноплодной беременностью, расчетная масса плода у которых превышала показатель 95-го перцентиля, из 19 акушерских центров Франции, Швейцарии и Бельгии. В группу индукции родов на 37–38-й неделе гестации были рандомизированы 409 женщин, а в группу выжидательной тактики ведения — 413 женщин (в окончательный анализ было включено 407 и 411 женщин соответственно).

Средняя масса тела плода при рождении составила 3831 г в группе индукции родов и 4118 г в группе использования выжидательной тактики. Было установлено, что индукция родов достоверно снижала риск плечевой дистокции или ассоциированной с ней заболеваемости ($n=8$) по сравнению с выжидательной тактикой ($n=25$; ОР 0,32; 95% ДИ 0,15–0,71; $p=0,004$). В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая повреждения плечевого сплетения, внутричерепного кровоизлияния или перинатальной смерти. Вероятность успешного самостоятельного родоразрешения через естественные родовые пути была выше у женщин в группе индукции родов, чем в группе, в которой применялась выжидательная тактика ведения (ОР 1,14; 95% ДИ 1,01–1,29). Частота выполнения кесарева сечения и показатели неонатальной заболеваемости достоверно не различались между группами.

Таким образом, тактика индукции родов на 37–38-й неделе гестации при беременности плодом с макросомией ассоциирована со сниженным риском плечевой дистокции и связанной с данным осложнением заболеваемостью по сравнению с выжидательной тактикой. Индукция родов не повышает риск кесарева сечения и увеличивает вероятность успешных самостоятельных вагинальных родов.

Boulvain M. et al. // *Lancet*. — 2015. — Vol. 385 (9987). — P. 2600–2605

Подготовила Елена Терещенко

Профилактика рака грудной железы: реальные возможности



Во время научно-практической конференции «Современные достижения терапии рака грудной железы», которая состоялась 23 октября в г. Киеве, отдельное внимание было уделено вопросам онкопрофилактики.

Рак грудной железы (РГЖ) является актуальной медико-социальной проблемой. Лечение уже развившегося заболевания сопряжено с многочисленными рисками, требует значительных финансовых затрат, а при запущенных стадиях эффективность его относительно невысока. Все эти факторы, как и растущая распространенность заболевания, свидетельствуют о необходимости самого пристального внимания к профилактике и раннему выявлению РГЖ. Как отметили ведущие специалисты, сегодня существуют доступные и современные методы ранней диагностики и профилактики РГЖ.



Главный онкохирург МЗ Украины, заведующий научно-исследовательским отделением опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Иван Иванович Смоланка посвятил свое выступление проблеме скрининга и профилактики РГЖ. Он отметил, что, по данным Национального канцер-регистра, в 2013 г. было зарегистрировано 16 755 новых случаев РГЖ (из них 127 случаев

заболевания у мужчин), общий уровень заболеваемости у женщин составил 67,9 на 100 тыс. женского населения. Показатели смертности составили 17,2 на 100 тыс. общего населения и 31,6 — у женщин. В течение 2013 г. по причине РГЖ умерло 7507 человек, показатель смертности в течение года составил 10,9%. При этом 20,6% всех случаев заболевания были впервые выявлены на III-IV стадиях.

Выявление заболевания на ранних стадиях улучшает результаты лечения. Показатели выживаемости имеют существенные различия в зависимости от стадии, на которой выявлен РГЖ. Так, средняя 5-летняя выживаемость больных, получивших лечение на I-II стадиях составляет 70,1%, снижаясь до 34,3%, и 9,1% на III и IV стадиях соответственно. Таким образом, от своевременного направления пациентки к онкологу напрямую зависит продолжительность ее жизни.

Заболеваемость РГЖ неуклонно растет, только в 2015 г. прогнозируется ее повышение на 2,6%. Предполагается, что в период до 2020 г. РГЖ будет давать прирост заболеваемости, опережая по этим показателям рак легкого и рак желудка. В структуре смертности среди всех локализаций злокачественных новообразований РГЖ будет уверенно занимать 3 место после колоректального рака и рака легкого.

По словам профессора И.И. Смоланки, в Украине выживаемость пациентов с РГЖ составляет 56,2%, что значительно ниже по сравнению со странами Западной Европы и США (79 и 90% соответственно). Во многом это связано с поздним выявлением заболевания. Так, по данным исследования EUROCARE-5 (2014), в европейских странах с низким доходом основными причинами низкой выживаемости пациенток с РГЖ являются: недостаточное государственное финансирование, отсутствие национальных планов борьбы с раком, поздняя или неполная реализация скрининговых программ, децентрализация лечения рака, ограниченный доступ к стандартам терапии.

Важным инструментом ранней диагностики РГЖ является скрининг. По данным рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности скрининговых программ, показано, что проведение скрининга среди женщин в возрастной категории до 40 лет позволяет достичь снижения смертности на 3%, в период 40-49 лет — 17%, и в возрастной категории 50 лет и старше — 32%.

В настоящее время во всем мире считается обоснованным проведение скрининговой маммографии у женщин в возрастной категории 50-69 лет. Организация массового скрининга грудной железы подразделяется на этапы сбора информации о наличии факторов риска, а также собственно проведение маммографического исследования у целевой группы женщин. Рекомендуется проведение маммографии в 2 проекциях для каждой грудной железы, интервал между обследованиями составляет 2 года. На сегодняшний день протокол украинской программы скрининга РГЖ утвержден в Министерстве здравоохранения Украины.

Согласно данным A.G. Glass и соавт. (2007), факторами риска развития РГЖ являются:

- отсутствие беременности;
- отсутствие лактации;
- возраст старше 35 лет;
- отягощенный семейный анамнез (при наличии РГЖ у родственников риск заболевания повышается в 1,7 раза);
- наличие РГЖ в анамнезе (при развитии *Ca in situ* риск заболевания повышается в 8-10 раз);
- возраст менархе до 12 лет;
- возраст первых родов после 30 лет;
- возраст менопаузы старше 55 лет;

- признаки атипии в результатах предшествующих биопсий (увеличивают риск РГЖ в 4-5 раз);
- ежедневное употребление алкоголя;
- боли в грудной клетке;
- использование экзогенных гормонов.

Профессор И.И. Смоланка напомнил, что грудная железа представляет собой гормоночувствительный орган, состояние которого сильно меняется в зависимости от особенностей гормонального цикла. В этом контексте РГЖ может рассматриваться как эндокринная патология.

Так, каждые 2 года задержки менархе приводят к снижению риска развития РГЖ на 10%, а каждый год задержки менопаузы ассоциируется с повышением риска на 3%.

Если в менопаузе ожирение ассоциируется с ановуляцией, увеличением уровня циркулирующих андрогенов, снижением уровня эстрогенов и, как результат, снижением риска РГЖ, то в постменопаузе ожирение приводит к увеличению периферической ароматизации андростендиона в эстрон, увеличению совокупной экспозиции эстрогенов и, соответственно, повышает риск РГЖ.

Среди факторов, предупреждающих развитие РГЖ, доказанным влиянием обладают:

- ранняя первая беременность;
- лактация более 6 мес;
- достаточная физическая активность;
- минимальное потребление алкоголя;
- диетическое питание с большим количеством зеленых фруктов и овощей, особенно с высоким содержанием антиоксидантов — индол-3-карбинола, эпигаллокатехин-3-галлата и т.д.;
- ранняя менопауза (до 45 лет);
- позднее менархе.

Залогом здоровья грудной железы являются своевременные роды и продолжительное грудное вскармливание.

Первопричиной многих доброкачественных заболеваний грудной железы и матки, а также нарушения менструальной и генеративной функции более чем в 25-30% случаев является гиперпролактинемия. Основное звено в ее лечении — коррекция гормонального гомеостаза. Недиагностированная и нелеченная гиперпролактинемия — дополнительный фактор риска развития различных заболеваний грудной железы. В период постменопаузы уровень пролактина прямо пропорционален риску развития РГЖ. Поскольку гиперпролактинемия чаще всего носит функциональный характер, то для ее устранения в первую очередь используют фитокомплексы, содержащие *Vitex agnus-castus*. Например, теперь в Украине появился усовершенствованный препарат Эпигалин® Брест, одним из компонентов которого является экстракт прутняка.

Отдельное внимание следует уделять масталгии (боли в одной или обеих грудных железах), которая подразделяется на 2 типа (циклическая и нециклическая) в зависимости от связи с менструальным циклом. Нециклическая масталгия, особенно сочетающаяся с объемными образованиями в грудных железах, в обязательном порядке нуждается в проведении диагностических процедур: у женщин старше 40 лет проводится маммография, а у женщин моложе этого возраста — ультразвуковое исследование. При подозрении на РГЖ дальнейший этап диагностики включает проведение биопсии (тонкоигольной аспирационной, при необходимости — трепанобиопсии). У женщин моложе 50 лет масталгия (мастодиния) чаще всего имеет доброкачественный характер, но требует динамического наблюдения. Циклическая мастодиния является начальным и одним из основных симптомов диффузной фиброно-кистозной мастопатии.

Длительное течение мастопатии, хронические воспалительные процессы, состояние продолжительного психологического стресса, воздействие разного рода канцерогенных факторов приводят к избыточной активации или повреждению генов, мутации в которых связаны с развитием РГЖ. Дисбаланс факторов пролиферации и апоптоза, вызванный накоплением мутаций, приводит к развитию опухоли. По данным разных авторов, масталгия повышает риск развития РГЖ от 17 до 20%. Безусловно, в своей практике при диффузнофиброзной мастопатии с выраженной масталгией мы давно используем фитопрепарат Тазалок™. Благодаря его терапевтическим возможностям (антиэстрогенное, прогестеронмодулирующее, противовоспалительное действие) удается быстро устранить циклическую болезненность и уменьшить плотность в молочных железах.

В патогенетической профилактике предопухолевых и опухолевых процессов в молочных железах используются препараты, блокирующие пути патологической клеточной пролиферации в молочных железах. Очень важно, чтобы все эти компоненты были сбалансированы и применялись в эффективной суточной дозировке.

Индол-3-карбинол нормализует метаболизм эстрадиола, препятствуя продукции проканцерогенных метаболитов эстрогенов,

блокирует факторы роста опухоли (EGF, IGF), а также активирует апоптоз атипических клеток. Это вещество активирует фагоцитоз, оказывает ангиостатическое действие, блокирует процессы метилирования генов-онкосупрессоров, действует как антиоксидант. В свою очередь, эпигаллокатехин-3-галлат тормозит рост новых сосудов в поврежденных участках, угнетает продукцию провоспалительных цитокинов, предотвращает процессы инвазии и метастазирования пролиферирующих клеток. При высоком риске малигнизации применение индол-3-карбинола и эпигаллокатехина-3-галлата (например, комбинированный фитохимический онкопротектор Эпигалин® Брест с экстрактом прутняка) блокирует гормонозависимую и гормонезависимую пролиферацию в грудных железах, нейтрализует синтез факторов роста, препятствует накоплению пула опухолевых стволовых клеток в грудной железе, восстанавливает естественный процесс апоптоза (в частности, восстанавливает активность опухолевого супрессорного белка BRCA1).

Длительный прием препарата, содержащего индол-3-карбинол, может приводить к повышению секреции супрессорного белка BRCA1, а также за счет дозозависимого эффекта способствовать повышению общей стабильности генома, восстановлению процессов репарации ДНК и дифференциации нормальных стволовых клеток. Использование индол-3-карбинола помогает восстановить противоопухолевую защиту в тканях грудной железы, в том числе у женщин с мутацией BRCA1. Таким образом, женщинам, у которых выявлена мутация гена BRCA1, ассоциированная с повышенным риском развития РГЖ, может быть рекомендован профилактический прием препарата Эпигалин® Брест.



Заведующая отделением эндокринной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук рассмотрела проблему заболевания грудных желез с точки зрения гинеколога. Она акцентировала внимание на том, что пик заболеваемости РГЖ приходится на возраст старше 50 лет (период постменопаузы) — время, когда женщины реже посещают гинеколога. Основное внимание должно быть направлено на старшую возрастную группу, популяризацию профилактических осмотров у этой категории женщин и формирование онкологической настороженности у тех специалистов, к которым эти женщины обращаются чаще всего.

В 2004 г. в МЗ Украины был издан Приказ № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної патології», который определяет роль гинекологов, семейных врачей, терапевтов в диагностике и профилактике дисгормональных заболеваний грудной железы. При выявлении у пациентки любого объема образования, необходима консультация онколога-маммолога, который оценит необходимость проведения биопсии и определит дальнейший алгоритм действий.

Говоря о факторах риска, профессор Т.Ф. Татарчук отметила, что в 2015 г. недостаточность витамина Д официально внесена в перечень факторов, повышающих риск развития РГЖ. Группу особенно высокого риска развития РГЖ составляют женщины с отягощенным семейным анамнезом, страдающие дисгормональными заболеваниями репродуктивной системы (в том числе синдромом поликистозных яичников). В рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN) включено обязательное генетическое тестирование для лиц, имеющих отягощенный семейный анамнез. Ретроспективные исследования показали, что у женщин с подтвержденной мутацией BRCA1/2 проведение профилактической мастэктомии на 90% снижает риск РГЖ — эту стратегию важно рассматривать и в Украине, если речь идет о наличии мутации у пациентки с гиперплазией грудной железы.

Пациентки с поликистозом яичников имеют повышенный риск РГЖ, поскольку у них наблюдается относительная гиперэстрогения, а смещение баланса эстрогена/прогестерона в сторону доминирования эстрогена приводит к превалированию процессов пролиферации над апоптозом.

В настоящее время известно, что нарушение метаболизма эстрогенов запускает гормональный канцерогенез (промоторный или генотоксический). Восстановление баланса эстрогена и прогестерона, в том числе с помощью применения индол-3-карбинола и экстракта прутняка, является важной профилактической стратегией при дисгормональных заболеваниях грудной железы. В каждом конкретном случае важен индивидуальный подход к пациентке, с учетом личного и семейного анамнеза, сопутствующих заболеваний, способных оказывать влияние на риск РГЖ, и других факторов риска.

Чтобы снизить риск развития онкологических заболеваний репродуктивных органов, женщине достаточно соблюдать простые жизненные правила — следить за своим весом, избегать стресса и соблюдать правильное питание с включением растительной пищи.

Одной из возможных причин развития мастопатии является усиленная выработка пролактина в гипофизе. Этот гормон способствует активному росту эпителиальных клеток грудной железы. Значительную роль в развитии гиперпролактинемии играют эстрогены, которые активизируют экспрессию гена, отвечающего за синтез пролактина, и фактически являются непосредственными стимуляторами его секреции. Кортизол увеличивает экспрессию рецепторов пролактина в грудных железах и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином, играя значимую роль в механизме влияния стрессов на развитие доброкачественных заболеваний грудных желез.

Профессор Т.Ф. Татарчук в подробностях рассмотрела тонкие механизмы развития дисгормональных заболеваний и возможные причины канцерогенеза, появляющиеся в результате гормональных изменений, в том числе в перименопаузе. Последние связаны с началом инволюции яичников и проявляются, прежде всего, в десинхронизации синтеза половых стероидных гормонов. В постменопаузе также наблюдаются изменения метаболизма гормонов в жировой ткани, где происходит дополнительное образование эстрогена. Это объясняет, почему ожирение у женщин становится фактором риска развития РГЖ именно в постменопаузе, тогда как ранее наоборот — снижает риск.

В целом, длительно существующий дисбаланс эстрогена/прогестерона приводит к нарушению соотношения между процессами клеточной пролиферации, дифференциации и апоптоза. Возникающий в результате этого избыток пролиферирующих слабо дифференцированных клеток в грудной железе лежит в основе не только мастопатии, но и способствует развитию РГЖ. Поэтому важно своевременное профилактическое лечение, восстанавливающее баланс между процессами пролиферации и апоптоза, а также устраняющее болезненные клинические проявления.

В состав комплексного растительного препарата Эпигалин® Брест, специально разработанного для терапии метаболических нарушений в грудных железах, входят индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат и экстракт прутняка обыкновенного (*Vitex agnus-castus*). Последний содержит биологически активные вещества, воздействие которых направлено на устранение гиперпролактинемии, а также дисбаланса эстрогена и прогестерона, то есть основных причин, которые лежат в основе развития нарушений в грудных железах. Свойства активных компонентов препарата Эпигалин® Брест обуславливают его воздействие на патологические процессы в грудных железах как на уровне клинических проявлений, так и патогенетических механизмов.

Стандартный курс лечения составляет 3 мес, при выраженных пролиферативных процессах — до 6 мес. Немаловажно для гинеколога, что прием препарата Эпигалин® Брест совместим с гормональной терапией. Гормональная терапия при мастодии может быть направлена на уменьшение чрезмерного стимулирующего воздействия эстрогенов на ткань молочной железы, реже — на коррекцию гиперпролактинемии или гипотиреоза.

Завершая свое выступление, профессор Т.Ф. Татарчук подчеркнула значимость тщательного обследования пациентки перед началом лечения, выявления и лечения заболеваний, способных оказывать прямое или опосредованное влияние на состояние грудных желез.



Хирург-маммолог, заведующий отделением маммологии Киевского городского клинического онкологического центра Николай Федорович Аникушко посвятил свое выступление особенностям диагностики и лечения атипичской гиперплазии грудной железы. По его словам, гиперплазия является анатомическим индикатором риска развития РГЖ, даже если она выражена незначительно. Процессы избыточной пролиферации в грудной железе всегда связаны с недостаточностью физиологического антагониста эстрогена, которым является прогестерон. Предшественником гиперплазии часто является циклическая мастодия, которая связана с гормональными нарушениями в организме женщины и нуждается в лечении. Нециклическая мастодия чаще всего имеет вертеброгенное (неврологическое) происхождение: поскольку ноцицептивные рецепторы в грудной железе расположены только в области кожи и соска, в подавляющем большинстве случаев РГЖ развивается бессимптомно.

Наличие доброкачественного заболевания (кисты, фиброаденомы) не обязательно приводит к развитию рака: сегодня патологию грудной железы разделяют на несколько групп в зависимости от относительного риска развития рака. К непролиферативным заболеваниям ГЖ, которые не приводят к РГЖ и не нуждаются в лечении, относятся аденоз, апокриновые изменения, эктазия протоков, мягкая эпителиальная гиперплазия обычного типа.

Заболевания, незначительно (максимум в 2 раза) повышающие риск РГЖ: — гиперплазия обычного типа; — средняя или выраженная; — папиллома; — склерозирующий аденоз.

При отягощенном семейном анамнезе такие пациентки нуждаются в более тщательном наблюдении и, возможно, в профилактическом лечении. Среднее повышение риска (в 4-5 раз) вызывает атипичская протоковая или дольковая гиперплазия.

С высоким риском развития РГЖ (8-10 раз) сопряжена дольковая *Ca in situ* (она еще не рассматривается как рак в том случае, когда речь идет о диффузных изменениях обеих желез), а также протоковая *Ca in situ* (в том случае, когда карцинома односторонняя, локальная). По данным американских ученых, протоковая *Ca in situ* наблюдается у значительной части молодых женщин и может никогда не превратиться в РГЖ.

Н.Ф. Аникушко подчеркнул, что атипичская гиперплазия грудной железы — прекурсор будущего РГЖ. По поводу этого заболевания в США проводится 10% всех биопсий, а кумулятивная заболеваемость РГЖ в течение 25-летнего периода наблюдения при этом заболевании составляет 30%. При атипичской дольковой и протоковой гиперплазиях риск РГЖ одинаков. Прогностические модели для прогнозирования риска развития РГЖ не оправдали свою эффективность. В настоящее время атипичская гиперплазия рассматривается как доброкачественное заболевание, при котором предполагается интенсивный скрининг с применением МРТ (позволяющая определить метаболизм в этой области), а также разные методы профилактического лечения. В исследовании Partner Healthcare Study с участием 2938 женщин оценивался риск развития РГЖ у женщин с атипичской гиперплазией, получавших и не получавших профилактическое лечение с 1987 по 2010 гг. Было показано, что 10-летний риск развития РГЖ при атипичской протоковой гиперплазии составляет 17%, при атипичской дольковой — 21%, а при дольковой *Ca in situ* и выраженной атипичской протоковой гиперплазии — 24% и 26% соответственно.

Диагностика атипичской гиперплазии требует проведения биопсии. Необходим индивидуальный подход с учетом гистологических характеристик, биомаркеров риска, генных маркеров

риска, а также определение маммографической плотности. Говоря о гистологическом исследовании, докладчик отметил, что сегодня в Украине нет стандартного подхода к описанию гистологических характеристик гиперплазии, и человеческий фактор влияет на оценку результатов исследования очень сильно.

Таким образом, подходы к лечению заболеваний грудной железы зависят от степени риска развития рака. При патологии высокого и, особенно, очень высокого риска чаще всего речь идет о хирургическом вмешательстве. В случаях промежуточного риска при принятии решения о лечении важно рассматривать семейный анамнез и сопутствующие факторы, а также провести тщательное обследование органов репродуктивной системы. Такой подход позволит правильно подобрать лечение или избежать его необоснованного назначения в тех случаях, когда достаточно наблюдения и модификации образа жизни.

Процессы избыточной пролиферации в грудной железе, не сопряженные с непосредственным риском злокачественной трансформации, могут быть успешно устранены с помощью профилактического лечения (в том числе с применением препаратов, содержащих экстракт прутняка, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат). Циклическая мастодия обязательно нуждается в терапии, поскольку свидетельствует об общих гормональных нарушениях в организме, носящих постоянный характер, отрицательно влияющих на организм в целом и способных в отдаленной перспективе способствовать развитию онкологического заболевания.

Продолжение на стр. 26.

ЕПІГАЛІН® БРЕСТ
епігалін® Брест

Комбінований фітохімічний онкопротектор з екстрактом прутняка

ЕПІГАЛІН БРЕСТ – МУЛЬТИТАРГЕТНИЙ ПІДХІД до лікування мастопатії та профілактики раку¹

- ◆ Усуває гіперпролактинемію та гіперестрогенію^{2,3}
- ◆ Чинить виражену антипроліферативну та проапоптотичну дію^{2,3}
- ◆ Блокує пухлинний канцерогенез (відновлює роботу генів протипухлинного захисту BRCA)^{1,2,3}

Природа проти раку

Екстракт прутняка – 100 мг
Індол-3-карбінол – 200 мг
Епігаллокатехін-3-галлат – 45 мг

ЕПІГАЛІН® БРЕСТ. Склад: 1 капсула містить: активні інгредієнти: 3,3'-диндоліметан – 200 мг, екстракт прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) – 100 мг, екстракт зеленого чаю – 82 мг (що містить епігаллокатехін-3-галлату – 45 мг). Функціональні властивості *Epigalin® Брест* обумовлені фізіологічною активністю 3,3'-диндоліметану, епігаллокатехін-3-галлату, а також комплексом біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.). Біологічно активні речовини, що входять до складу *Epigalin® Брест*, впливають на всі механізми проліферації, сприяючи пригніченню гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінок. **Рекомендації щодо застосування:** *Epigalin® Брест* рекомендується як додаткове джерело 3,3'-диндоліметану (димерна форма індол-3-карбінолу), епігаллокатехін-3-галлату, а також комплексу біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) з метою нормалізації функціонального стану молочних залоз та репродуктивних органів жінок при патологічних гіперпластичних процесах в молочних залозах при фіброзо-кістозній мастопатії, циклічній масталгії, передменструальному синдромі, а також для попередження розвитку гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінок групи ризику. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим (жінкам) по 1-2 капсули на добу під час прийому їжі. Курс застосування визначається лікарем індивідуально, проте зазвичай становить не менше 3-х місяців. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** Біохелс Інтернешнл ГмбХ, Німеччина, Хайнріх-Вірт-Штр., Д-95213, Мюнхберг / Biohealth International GmbH, Germany, Heinrich-Wirth-Str. 13, D-95213 Münchberg; тел.: +49 9251 870 87 20. **Ексклюзивний представник:** ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, Святошинський район, вулиця Перемоги, буд. 9, офіс 20, тел./факс: (044) 422-50-70. 1 - Шурпак С.О., Пирогова В.І./Здоров'я жінчини-2015-№7(103)-с.147-151. 2 - Інструкція до застосування Епігалін Брест. 3 - Н.М. Волошина, С.М. Пашенко/Репродуктивна ендокринологія/2015 - №6(26) - с. 28-33

PRO PHARMA

Профілактика рака грудної желези: реальні можливості

Продолжение. Начало на стр. 24.



Старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, кандидат медицинских наук **Ольга Алексеевна Ефименко** посвятила свое выступление гормональной терапии при заболеваниях грудных желез. По ее словам, у женщин «элегантного возраста», относящихся к группе повышенного риска развития РГЖ, с точки зрения онколога-маммолога гормональная терапия небезопасна. Однако часто она необ-

ходима для устранения неблагоприятных симптомов климакса. Существуют данные о том, что заместительная гормональная терапия (ЗГТ) повышает риск развития РГЖ, но его развитие зависит и от целого ряда других факторов. Поскольку РГЖ развивается в течение длительного времени, всем женщинам, получающим ЗГТ, необходимо ежегодно проходить маммографию. Согласно новым рекомендациям Американского колледжа радиологии (ACR), у 15-20% женщин с высоким риском развития РГЖ в дополнение к маммографии можно использовать МРТ и УЗИ. Однако МРТ дает больше ложноположительных результатов, чем маммография, и существенно увеличивает стоимость скрининга. УЗИ является дополнением к маммографии при высокой плотности грудной железы.

Чистые эстрогены (по данным NAMS, 2008) не повышают риск развития РГЖ, однако назначение такой терапии возможно только женщинам, перенесшим гистерэктомию; при сохранной матке назначается только комбинированный препарат. WHI — наиболее масштабное в мире авторитетное американское исследование, посвященное изучению ЗГТ, в котором принимали участие 17 тыс. женщин, породило миф о высоком риске развития РГЖ, связанном с гормональной терапией, и привело к масовому отказу женщин от ЗГТ.

О.А. Ефименко подчеркнула, что анализ причин смерти женщин в возрасте 50-94 лет показывает доминирование сердечно-сосудистых заболеваний (31%), тогда как РГЖ по влиянию на смертность аналогичен перелому шейки бедренной кости (2,8%). По данным клинических исследований, начало ЗГТ в период пременопаузы уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 20-50%; кроме того, назначение ЗГТ на 40% снижает риск переломов шейки бедра (WHI). По сообщению Международной ассоциации по менопаузе, в последние годы отмечено повышение количества переломов и сердечно-сосудистых заболеваний среди

женщин «элегантного возраста», что может быть последствием отказа от ЗГТ. Показательно, что количество случаев РГЖ при этом не уменьшилось.

Получены данные (июль 2012 г.), что назначение ЗГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте до 60 лет как в виде монотерапии эстрогенами, так и комбинированного режима терапии снижает общую смертность женщин на 30-52%.

Повышенный риск РГЖ связан с целым рядом факторов, которые достаточно хорошо изучены: это мутации генов BRCA1 и 2 и другие, с которыми связано до 10% всех случаев РГЖ, наличие факторов риска, инсулинорезистентность и др. Так, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность рассматриваются как триггерные факторы, способствующие развитию РГЖ. Это связано со снижением уровня ГСПГ, повышением уровней свободных фракций эстрогенов и андрогенов в плазме крови. Доказано, что инсулин усиливает эффекты эстрогена и инсулиноподобного фактора роста на клеточном уровне. Эти факторы обладают взаимопотенцирующим воздействием, способствуя пролиферации атипических клеток.

Грудная железа обладает специфической ферментной системой, которая позволяет (с помощью специфических ароматаз), синтезировать эстрогены из андрогенов, содержащихся в сыворотке крови. То есть даже при низком сывороточном уровне эстрогена в грудной железе может наблюдаться повышенный уровень эстрогенов, если плазменная концентрация андрогенов высока. Как известно, эстрон и эстрадиол способны к взаимопревращению. Под воздействием разных ферментов эстрон превращается в ряд производных: 2(ОН)эстрон, обладающий антипролиферативным потенциалом, 16a(ОН)эстрон, способствующий пролиферации опухолевых клеток, и 4(ОН)эстрон, обладающий мутагенным потенциалом. Очень важно, чтобы все эти компоненты были сбалансированы.

Индол-3-карбинол, входящий в состав онкопротектора Эпигалин[®] Брест, направляет метаболизм эстрогена преимущественно по пути 2-ОН, за счет чего уменьшается метаболизм по пути 16a-ОН и снижается пролиферативный потенциал. Такого рода препараты можно рекомендовать как самостоятельно, так и в комбинации с заместительной гормональной терапией.

В разных исследованиях монотерапия эстрогенами показала лучший результат, чем комбинированная терапия. В то же время в исследовании WHI использовались такие комбинации, которые у нас сегодня не используются, но более безопасные. Современные исследования показывают, что применение диогестерона в составе ЗГТ не повышает риск развития РГЖ.

В исследовании KEEPS не обнаружено статистически значимых различий в частоте развития РГЖ, рака эндометрия, инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак, инсульта или венозной тромбоэмболии между группами пациенток, получавшими разные виды ЗГТ или плацебо, хотя размер выборки не позволяет сделать окончательные выводы.

Является ли ЗГТ иницирующим фактором для развития РГЖ? Современные исследования показывают, что к моменту наступления менопаузы 40% женщин имеют «спящие» новообразования. Повышение уровня РГЖ у женщин, принимающих ЗГТ, вероятно, связано с пролиферативным влиянием экзогенных эстрогенов и прогестерона на уже существующие опухоли (период развития которых может составлять 10-15 лет), а не с канцерогенным эффектом (L. Speroff et al., 2008). То есть ЗГТ способствует пролиферации уже существующих опухолевых клеток, но не иницирует их появление.

По словам О.А. Ефименко, первое клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, посвященное изучению ЗГТ, в ее клинике проводилось в 2000 г. в рамках международной исследовательской программы. Ни одна из женщин, включенных в исследование 15 лет назад и получавшая ЗГТ, не заболела РГЖ.

Существующие доказательные данные позволяют утверждать, что риск развития РГЖ на фоне ЗГТ незначителен. Необходимо информировать женщин, что риск развития РГЖ не повышается в первые 5 лет терапии, начатой в ранней постменопаузе. У женщин, перенесших гистерэктомию и получающих ЗГТ чистыми эстрогенами, риск развития РГЖ снижается. В то же время текущие научные данные не поддерживают применение ЗГТ у женщин, выживших после РГЖ — случай РГЖ в анамнезе является прямым противопоказанием к гормональной терапии эстрогенами или комбинированными препаратами. Как подчеркнула О.А. Ефименко, необходим индивидуальный подход к каждой пациентке и тщательное обследование перед началом лечения.

«Предупрежден — значит, вооружен», — гласит древнее латинское выражение. Знание факторов риска, своевременное выявление угрозы развития заболевания, назначение эффективного профилактического лечения — современный и действенный подход к уменьшению бремени, связанного с заболеваниями грудной железы. О значимости акцента на профилактику в онкологии сегодня говорят на международном уровне.

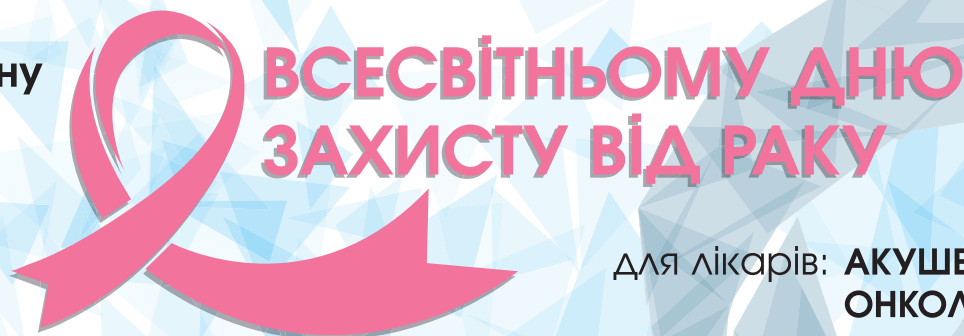
Подготовила **Катерина Котенко**

3

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л.ШУПИКА
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

4-5 лютого 2016 року
ПРОВОДИТЬ РЕЄСТРОВУ КОНФЕРЕНЦІЮ,

присвячену



**ВСЕСВІТНЬОМУ ДНЮ
ЗАХИСТУ ВІД РАКУ**



НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ РАКУ

для лікарів: **АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ, ОНКОГІНЕКОЛОГІВ,
ОНКОЛОГІВ, УРОЛОГІВ, ОНКОУРОЛОГІВ**

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ФОРУМ:

«ОНКОЛОГІЯ РЕПРОДУКТИВНИХ ОРГАНІВ: ПРОФІЛАКТИКА ЯК НОВИЙ КЛІНІЧНИЙ ОРІЄНТИР»

Radisson Blu Resort, Bukovel, ділянка Щивки, 220, Поляниця, Івано-Франківська область, 78593

В ПРОГРАМІ:

4 лютого 2016 року - прес-конференція провідних спеціалістів України за спеціальністю «онкологія», «акушерство та гінекологія», «урологія», відкрита лінія питань та відповідей.

5 лютого 2016 року - майстер-класи по діагностиці, лікуванню та профілактиці патології шийки матки, дисгормональних захворювань матки, яєчників та молочних залоз.

Реєстрація відкрита до 1 лютого 2016 року. Кількість учасників обмежена.

Реєстраційний внесок учасника складає 2 000 грн, додатково сплачується участь у дружній вечері - 1200 грн.

Реєстраційний внесок включає 2 дні участі в роботі конференції, харчування (кава-брейки, обід), участь у майстер-класах, матеріали учасника та сертифікат.

Реєстрація здійснюється на сайті www.oncodozor.com.ua або шляхом відправки повідомлення на електронну адресу info@oncodozor.com.ua

Реєстрація вважатиметься здійсненою, якщо Ви отримаєте електронний лист-підтвердження участі.

Контактна особа від Оргкомітету конференції - Юлія Дорошенко, тел. +38 050 671 77 18; +38 067 55 462 06

Додаткова інформація розміщена на сайтах: www.oncodozor.com.ua; www.unci.org.ua

*Учасники конференції не забезпечуються проїздом та розміщенням – бронювання готелів, проїзд та проживання є відповідальністю учасників.

Ко́гда беременность



Январь					
пн		4	11	18	25
вт		5	12	19	26
ср		6	13	20	27
чт		7	14	21	28
пт	1	8	15	22	29
сб	2	9	16	23	30
вс	3	10	17	24	31

Февраль					
пн	1	8	15	22	29
вт	2	9	16	23	
ср	3	10	17	24	
чт	4	11	18	25	
пт	5	12	19	26	
сб	6	13	20	27	
вс	7	14	21	28	

Март					
пн		7	14	21	28
вт	1	8	15	22	29
ср	2	9	16	23	30
чт	3	10	17	24	31
пт	4	11	18	25	
сб	5	12	19	26	
вс	6	13	20	27	

Июль					
пн		4	11	18	25
вт		5	12	19	26
ср		6	13	20	27
чт		7	14	21	28
пт	1	8	15	22	29
сб	2	9	16	23	30
вс	3	10	17	24	31

Август					
пн	1	8	15	22	29
вт	2	9	16	23	30
ср	3	10	17	24	31
чт	4	11	18	25	
пт	5	12	19	26	
сб	6	13	20	27	
вс	7	14	21	28	

Сентябрь					
пн		5	12	19	26
вт		6	13	20	27
ср		7	14	21	28
чт	1	8	15	22	29
пт	2	9	16	23	30
сб	3	10	17	24	
вс	4	11	18	25	

16

становится материнством...



Апрель					
пн		4	11	18	25
вт		5	12	19	26
ср		6	13	20	27
чт		7	14	21	28
пт	1	8	15	22	29
сб	2	9	16	23	30
вс	3	10	17	24	

Май					
пн		2	9	16	23 30
вт		3	10	17	24 31
ср		4	11	18	25
чт		5	12	19	26
пт	6	13	20	27	
сб	7	14	21	28	
вс	1	8	15	22	29

Июнь					
пн		6	13	20	27
вт		7	14	21	28
ср	1	8	15	22	29
чт	2	9	16	23	30
пт	3	10	17	24	
сб	4	11	18	25	
вс	5	12	19	26	

Октябрь					
пн		3	10	17	24 31
вт		4	11	18	25
ср		5	12	19	26
чт		6	13	20	27
пт		7	14	21	28
сб	1	8	15	22	29
вс	2	9	16	23	30

Ноябрь					
пн		7	14	21	28
вт	1	8	15	22	29
ср	2	9	16	23	30
чт	3	10	17	24	
пт	4	11	18	25	
сб	5	12	19	26	
вс	6	13	20	27	

Декабрь					
пн		5	12	19	26
вт		6	13	20	27
ср		7	14	21	28
чт	1	8	15	22	29
пт	2	9	16	23	30
сб	3	10	17	24	31
вс	4	11	18	25	

Ведение пациенток с вульвовагинальным кандидозом: рекомендации Общества акушеров и гинекологов Канады (2015)

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) в настоящее время занимает одно из ведущих мест в структуре генитальных инфекций у женщин и является наиболее частой причиной выделений из влагалища, сопровождающихся зудом. К особенностям данного заболевания относят частое рецидивирование, возможность распространения на различные органы и системы с развитием генерализованных форм кандидоза, резистентность к проводимой терапии, значительные трудности в лечении беременных женщин и новорожденных (В.Н. Прилепская, 2010). Особой проблемой, о которой хорошо известно практикующим акушерам-гинекологами, является повышение частоты ВВК во время беременности, обусловленное в первую очередь гормональными изменениями, происходящими в организме женщины в этот период.

В марте 2015 г. в Journal of Obstetrics and Gynaecology of Canada (№ 320, с. 266-274) было опубликовано Клиническое руководство Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) по скринингу и ведению

ВВК. В данном обзоре будут рассмотрены основные положения, которые касаются диагностики и лечения ВВК.

Итак, ВВК — это очень распространенное заболевание, которое развивается

почти у 75% женщин как минимум один раз в жизни (J.D. Sobel, 2003). Факторами риска ВВК являются сексуальная активность, недавнее использование антибиотиков, беременность и

иммуносупрессия, развившаяся вследствие таких заболеваний, как неудовлетворительно контролируемая ВИЧ-инфекция или сахарный диабет (S. Ohmit et al., 2003; E. De Leon et al., 2002).

ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен[®]

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ⁽¹⁾ КАНДИДОЗУ У ВАГІТНИХ

- Використовується для санації родових шляхів⁽²⁾
- Рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я⁽³⁾
- Більш ніж 40 років клінічного досвіду у всьому світі⁽⁴⁾



(1) 2011 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, Authors: Jackie Sherrard, Gilbert Donders, David White Lead editor: Jørgen Skov Jensen

(2) Інструкція до медичного застосування препарату Канестен, затверджена наказом МОЗУ №254 від 29.03.2013.

(3) World Health Organization. Guidelines for the management for the sexually transmitted infections. www.who.int/hiv/pub/sti/pub6/en/Accessed 9 April 2013

(4) Phyllis 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)

Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.



Возбудители

Развитие ВВК наиболее часто вызывают грибы рода *Candida albicans* (F.C. Odds, 1988); однако возрастает значение в этиологии заболевания и других видов грибов *Candida*, таких как *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* и *Candida tropicalis* (J.P. Vermitsky et al., 2008). Считается, что основным резервуаром для грибов *Candida* является прямая кишка, но вагинальная колонизация также типична. Факторы, ассоциированные с эволюцией от колонизации до симптомной инфекции, весьма многочисленны и включают комбинацию восприимчивости и воспалительные ответы организма-хозяина, а также факторы патогенности самих грибов рода *Candida*. Считается, что симптомы возникают в результате формирования избыточного количества дрожжевых грибов и их проникновения в клетки вульвовагинального эпителия (J.D. Sobel, 2007).

Клиническая картина заболевания

Признаками и симптомами неосложненного ВВК являются обильные творожистые выделения, ассоциированные с зудом во влагалище и вульве, боль, жжение, покраснение и/или отек наружных половых органов. Также могут отмечаться такие симптомы, как дизурия и диспареуния. Осложненный ВВК, который определяют как заболевание, которое имеет рецидивирующее течение (≥ 4 эпизодов за 12-месячный период) и ассоциировано с тяжелыми симптомами, является следствием инфицирования штаммами, отличными от *Candida albicans*, либо возникает у иммунокомпроментированных пациенток. Осложненный ВВК чаще встречается у женщин с иммуносупрессией или сахарным диабетом (либо при сочетании обоих факторов) (P. Nyirjesy, J.D. Sobel, 2007). В этой клинической ситуации также может потребоваться дополнительное исследование на ВИЧ и сахарный диабет.

Диагностика

Для постановки диагноза ВВК необходимо обследование органов малого таза. Сочетание обильных белых выделений и зуда вульвы не является ни чувствительным, ни специфичным только для данного заболевания. Покраснение и отек тканей вульвы и влагалища в сочетании с обильными белыми творожистыми вагинальными выделениями свидетельствуют в пользу данного диагноза. Вагинальные выделения при ВВК имеют pH $< 4,5$; на влажном анатомическом препарате можно наблюдать почкующиеся дрожжи и псевдогифы. Тест на запах с 10% КОН является отрицательным, а при окрашивании по Граму можно выявить пролимфобластные клетки, почкующиеся дрожжи и псевдогифы. Если есть доказательства осложненного ВВК, в выборе средств терапии может помочь проведение культурального исследования образцов вагинальных

Таблица. Варианты лечения ВВК		
Терапия	Лекарственный препарат	Доза
Неосложненный ВВК*		
Противогрибковые препараты, являющиеся производными имидазола	Клотримазол (крем/мазь)	1% один раз в сутки × 7 дней; или 2% один раз в сутки × 3 дня; или 10% однократно
	Клотримазол интравагинально /овули/суппозитории и т.д.	200 мг один раз в сутки × 3 дня; или 500 мг однократно
	Миконазол (крем/мазь)	2% один раз в сутки × 7 дней; или 4% один раз в сутки × 3 дня
	Миконазол интравагинально /овули/суппозитории и т.д.	100 мг один раз в сутки × 7 дней; или 400 мг один раз в сутки × 3 дня; или 1200 мг однократно.
Противогрибковые препараты, являющиеся производными тиазола	Флуконазол (перорально) (безрецептурный препарат)	150 мг однократно
	Терконазол в форме крема (отпускается только по рецепту)	0,4% один раз в сутки × 7 дней
Рецидивирующий ВВК ¹		
Индукция	Имидазол в форме крема	От 10 до 14 дней, как указано выше для неосложненного ВВК (M. Nurbai et al., 2007)
	Флуконазол (перорально)	150 мг 3 дозы с разницей в 72 ч (M.V. Pirrota, S.M. Garland, 2006)
	Борная кислота интравагинально	От 300 до 600 мг в сутки × 14 дней (J.D. Sobel et al., 2004)
Поддерживающая терапия ²	Клотримазол интравагинально	500 мг один раз в мес × 6 мес (S. Guaschino et al., 2001)
	Флуконазол (перорально)	150 мг один раз в неделю (M.V. Pirrota, S.M. Garland, 2006)
	Борная кислота интравагинально	300 мг один раз в сутки × 5 дней при начале каждого менструального цикла (J.D. Sobel et al., 2004)
	Кетоконазол (перорально) ³	100 мг один раз в сутки (P.G. Pappas et al., 2004)
ВВК, вызванный грибами, не относящимися к виду <i>Candida albicans</i>		
	Борная кислота интравагинально ⁴	От 300 до 600 мг на ночь × 14 дней
	Флуцитозин в форме крема ⁴	5 г один раз в сутки × 14 дней
	Амфотерицин В в форме суппозитория ⁴	50 мг один раз в сутки × 14 дней
	Нистатин в форме суппозитория ⁴	100 000 единиц один раз в сутки в течение 3-6 мес
*Эти типы режимов противогрибкового лечения одинаково эффективны, при этом разрешение симптомов отмечается почти у 90% пациенток (J.D. Sobel et al., 2001).		
¹ Лечение рецидивирующего ВВК требует индукционной терапии, за которой сразу же следует поддерживающее лечение.		
² Поддерживающая терапия должна проводиться в течение 6 мес. В случаях рецидива после завершённой терапии, индукционное и поддерживающее лечение следует повторить.		
³ Показатели частоты рецидивов на фоне поддерживающего лечения являются низкими, но они могут достигать 50% у женщин, которые не получают никакой терапии.		
⁴ При долгосрочном использовании и возможности лекарственных взаимодействий рекомендуется осуществлять мониторинг с целью выявления редких случаев гепатотоксичности.		
⁴ Борная кислота с аппликатором для интравагинального введения, флуцитозин в форме крема и амфотерицин В могут быть использованы в комбинации.		

выделений и идентификация дрожжевых грибов, поскольку в таких случаях существует повышенная вероятность, что заболевание вызвано штаммами *Candida non-albicans* (J.D. Sobel et al., 2001).

Лечение

Лечение ВВК необходимо проводить только при наличии клинических симптомов. Выявление дрожжевых грибов во влажном анатомическом препарате, окрашенном по Граму мазке/культуре или в мазке по Папаниколау при отсутствии ассоциированных симптомов не требует проведения терапии. Более чем у 20% женщин дрожжи могут быть составной частью их естественного вагинального микробиома, при этом у большинства из них может не отмечаться никаких клинических симптомов (M.V. Pirrota, S.M. Garland,

2006). Информация о вариантах лечения и дозирования лекарственных препаратов, применяемых в терапии неосложненного ВВК, рецидивирующего ВВК и ВВК, вызванного штаммами *Candida non-albicans*, обобщена в таблице (M. Nurbai et al., 2007; J.D. Sobel et al., 2004; P.G. Pappas et al., 2004; S. Guaschino et al., 2001; J.D. Sobel et al., 1986; A.C. Roth et al., 1990).

Беременность

Во время беременности ВВК может иметь более длительное течение и ассоциироваться с более тяжелыми симптомами, разрешение которых обычно требует назначения продолжительных курсов терапии. При беременности рекомендованы только местные азолы. Может потребоваться лечение с использованием наружного нанесения кремов на основе

имидазола и интравагинальных суппозиториях вплоть до 14 дней. Также могут понадобиться повторные курсы лечения. Во время беременности следует избегать перорального приема флуконазола, поскольку в результате этого может повышаться риск формирования тетрады Фалло у плода (D. Molgaard-Nielsen et al., 2013). Безопасность перорального приема флуконазола во втором и третьем триместрах беременности не изучалась. Интравагинальное введение борной кислоты было ассоциировано с более чем 2-кратным повышением риска врожденных пороков развития плода при использовании в течение первых 4 мес беременности (N. Acs et al., 2006), поэтому на данном сроке гестации его следует избегать.

Подготовила Елена Терещенко



Ключевые моменты

- 1. ВВК развивается у 75% женщин как минимум один раз в жизни. Местные и пероральные противогрибковые лекарственные препараты из группы азолов одинаково эффективны (I).
- 2. Рецидивирующим ВВК считается при развитии 4 и более эпизодов заболевания в год (II-2A).

Основные рекомендации

- 1. После проведения первоначальной терапии шансы на успех лечения рецидивирующего ВВК можно повысить посредством еженедельной поддерживающей терапии флуконазолом, продолжающейся вплоть до 6 мес (II-2A).
- 2. Для разрешения симптоматического ВВК, лечение которого проводится местными азолами, могут потребоваться более длительные курсы терапии (I-A).

НОВОСТИ

Преимущества дополнительного приема пробиотиков на фоне стандартной антибиотикотерапии при бактериальном вагинозе и аэробном вагините

Недавно польские клиницисты завершили многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого было изучение влияния дополнительного перорального приема пробиотика, содержащего 3 штамма *Lactobacillus*, на частоту рецидивов бактериального вагиноза (БВ) и аэробного вагинита (АВ) у 578 пациенток в возрасте 18-50 лет, получавших стандартную терапию метронидазолом или специфическую антибиотикотерапию (в случае неэффективности метронидазола). В исследовании приняли участие пациентки частных гинекологических клиник Польши, которые имели в анамнезе рецидивирующий БВ/АВ и клиническую симптоматику на момент начала исследования. Они были рандомизированы в группу терапии метронидазолом в комбинации с пробиотиком (n=285) или в группу терапии метронидазолом с плацебо (n=293). Клиническое обследование пациенток с обязательным взятием вагинальных мазков проводилось ежемесячно во время каждого посещения клиники (общее количество визитов составило 5-6 раз). Пробиотик назначался по 1 капсуле 2 р/сут в течение 10 дней, а затем (в период последующего наблюдения) – по 1 капсуле 1 р/сут в течение еще 10 дней.

Первичными исходами в данном исследовании являлся клинический или микробиологический рецидив БВ/АВ и безопасность пробиотика, а вторичными – вагинальный pH, балльная оценка по шкале Нугента и количество лактобацилл в вагинальной микрофлоре. БВ/АВ был микробиологически подтвержден у 241 пациентки (пробиотик: n=118; плацебо: n=123), которые продолжили участие в исследовании. Исследование завершили 154 женщины (пробиотик: n=73; плацебо: n=81). Как показал анализ полученных результатов, включение пробиотика на основе *Lactobacillus* в схему лечения БВ/АВ на 51% (p<0,05) увеличивало время до наступления клинического рецидива БВ/АВ в сравнении с плацебо, при этом данный эффект был более выражен у пациенток с АВ. Дополнительное применение пробиотика также позволило снизить значение вагинального pH и поддерживать его на низком уровне, а также снизить показатель балльной оценки по шкале Нугента и увеличить количество лактобацилл во влагалище после стандартного лечения. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что пероральный прием пробиотика увеличивал период ремиссии у пациенток с БВ/АВ и улучшал клинические и микробиологические показатели.

P.B. Heczko et al., BMC Womens Health. 2015 Dec 3;15:115.

Роль тестирования на ВПЧ и цитологического исследования после конизации шейки матки

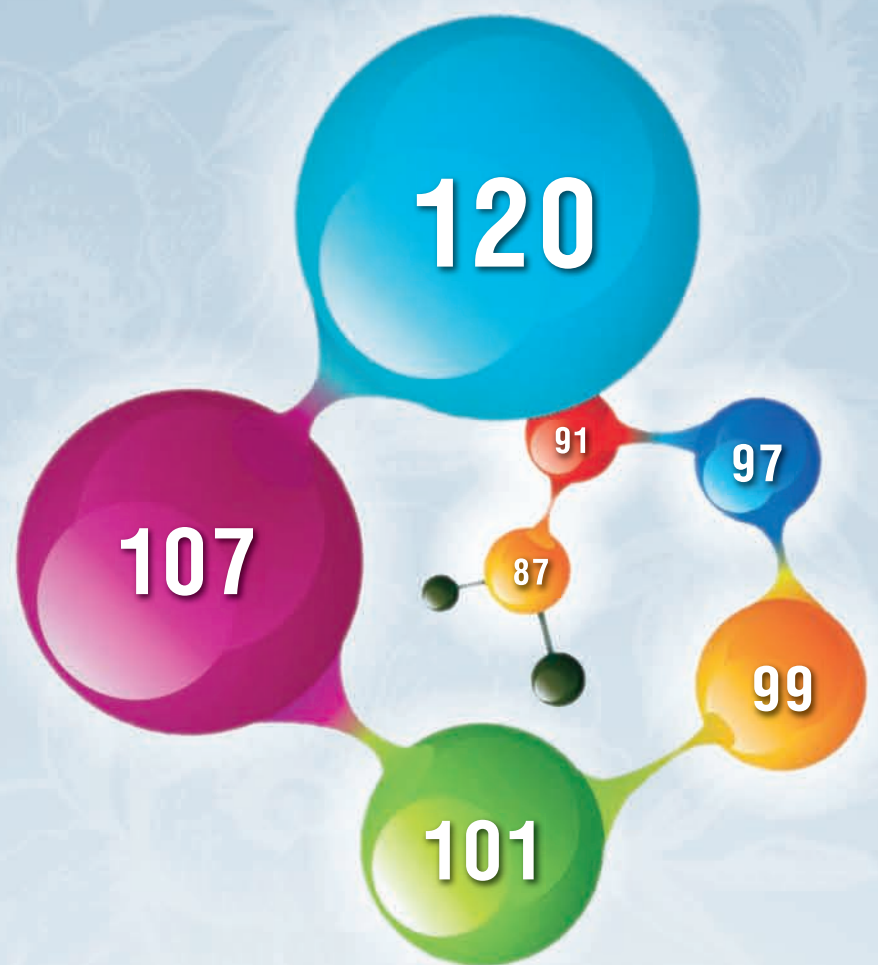
Адекватное последующее наблюдение за женщинами, которым была выполнена конизация шейки матки по поводу цервикальных изменений высокой степени, имеет решающее значение в программах скрининга рака шейки матки (РШМ). Ученые из Дании провели проспективное когортное исследование, в ходе которого оценили роль тестирования на различные типы вируса папилломы человека (ВПЧ), только цитологического исследования и комбинированного тестирования в прогнозировании цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 степени и выше (CIN2+) после конизации шейки матки. Участие в нем приняли 667 пациенток. Во время первого визита после конизации у них брали цервикальные мазки для цитологического исследования и определяли наличие ВПЧ высокого риска. Затем за женщинами осуществлялось пассивное наблюдение в течение 2 лет.

Как показали полученные результаты, на момент первого визита после конизации (медиана времени – 3,4 мес) 20,4% пациенток были ВПЧ-положительными, а 17,2% – имели атипичные плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения или более тяжелые поражения (ASCUS+). Частота выявления CIN2+ через 2 года после конизации составляла 3,6%. Показатель чувствительности в плане обнаружения CIN2+ после конизации составлял 81% (95% ДИ 58,1-94,6) для положительного результата цитологического исследования (порог ASCUS+) и 95,2% (95% ДИ 76,2-99,9) для анализа на ВПЧ и комбинированного тестирования. Авторы исследования пришли к выводу, что тестирование на ВПЧ высокого риска через 3-4 мес после конизации является более чувствительным методом, чем цитологическое исследование с выявлением ASCUS+, для идентификации женщин с риском рецидива CIN2+ в течение 2 лет.

C.F. Gosvig et al., Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Apr;94(4):405-11.

Подготовила Елена Терещенко

ГЕМОГЛОБІН У НОРМІ



ЛАТОЯ — екзогенний лактоферин з унікальним механізмом дії для корекції залізодефіцитних станів



- унікальний механізм дії: вивільнення заліза з клітин-депо¹
- доведена ефективність в корекції залізодефіциту²
- неперевершена безпека у порівнянні з препаратами заліза³

1. Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Goolsbee W, Pacifici E, Valenti P. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010 Apr-Jun;23(2):577-87.

2. Paesano R1, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M, Valenti P. Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women. Biochem Cell Biol. 2006 Jun;84(3):377-80.

3. Nappi C, Tommaselli GA, Morra I, Massaro M, Formisano C, Di Carlo C. Efficacy and tolerability of oral bovine lactoferrin compared to ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia: a prospective controlled randomized study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(9):1031-5.

Р.П. № 05.03.02-03/98115 від 29.10.2013. На правах реклами. Не є лікарським засобом.

Анемия беременных: современные аспекты лечения и профилактики

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота развития анемии у беременных женщин достигает 80-90%, при этом среди причин ее возникновения ведущая роль принадлежит железодефицитной анемии (ЖДА). Известно, что ЖДА может вызвать ряд осложнений как у матери, так и у плода: невынашивание, гестоз, аномалию родовой деятельности, хроническую гипоксию и синдром задержки развития плода и др. Развитие анемии у беременных может быть обусловлено патологией печени (хроническим гепатитом, гепатозом), тяжелым гестозом, когда возникают нарушение депонирования в печени ферритина и гемосидерина, а также недостаточность синтеза белков, транспортирующих железо.



О различных аспектах этой непростой проблемы, методах коррекции и путях профилактики ЖДА у беременных нашему корреспонденту рассказала профессор кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Галина Анатольевна Анохина.

? Ни для кого не секрет, что анемия беременных является одним из широко распространенных состояний. К каким негативным последствиям может приводить ЖДА у беременных?

— В Украине за последние 10 лет отмечается значительное увеличение частоты ЖДА среди беременных. Дефицит железа во время беременности связан с увеличением потребности организма женщины в данном элементе. Так, при физиологической беременности необходимость в железе составляет от 800 до 1000 мг/сут. Возрастание потребности в этом элементе обусловлено тем, что около 300 мг железа расходуется на нужды плода и плаценты. Концентрация железа в организме женщины зависит от его запасов в селезенке, костном мозге, кишечнике, резорбции в желудочно-кишечном тракте, от синтеза и распада гемоглобина и его потери организмом. При беременности, особенно во второй половине, содержание железа в организме уменьшается, что обусловлено формированием депо железа у плода. В III триместре скрытый дефицит железа существует практически у всех женщин, у каждой третьей из них в дальнейшем развивается ЖДА, которая может неблагоприятно влиять на течение беременности и исход родов.

К ведущим причинам развития ЖДА у беременных, помимо физиологического повышения потребности в железе на обеспечение фетоплацентарного комплекса, относят снижение поступления железа с пищей, недостаток необходимых для его усвоения витаминов (аскорбиновой кислоты и др.), заболевания печени, тяжелый гестоз, частые роды с короткими интервалами между беременностями, многоплодие, лактацию, хронические инфекционные заболевания и др.

Наличие у беременных ЖДА приводит к увеличению частоты гестозов, самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов, многоводия, родовой слабости, а также ассоциируется с повышением кровопотери в родах и риском послеродовых септических осложнений. Анемия беременных неблагоприятно влияет на состояние плода, может вызывать задержку его развития и провоцировать возникновение осложнений в раннем неонатальном периоде. Дефицит железа также связан со снижением иммунитета и повышением восприимчивости беременных к инфекционным заболеваниям. Анемия часто сопровождает и ухудшает течение большинства хронических инфекционных заболеваний, патологии почек, ВИЧ-инфекции, аутоиммунных нарушений и др.

? Какой объем диагностических исследований на современном этапе может считаться адекватным для установления диагноза ЖДА беременных?

— Наиболее достоверной для выявления ЖДА у беременных является лабораторная диагностика. Согласно рекомендациям ВОЗ, к критериям ЖДА при беременности относят содержание гемоглобина крови <110 г/л, количество эритроцитов $<3,5 \times 10^{12}$ /л, снижение цветового показателя до $\leq 0,85$, гематокрита — $<0,33$, уровень железа сыворотки крови $<12,5$ мкмоль/л. Основные особенности ЖДА — низкий цветовой показатель, гипохромность эритроцитов, снижение содержания сывороточного железа, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки и соответствующая симптоматика.

? В чем заключаются основные принципы терапии ЖДА беременных? В каких случаях дефицит железа можно скорректировать диетой, а когда требуется медикаментозное лечение?

— Комплексная терапия ЖДА предполагает оптимизацию режима питания и назначение современных лекарственных средств. Рекомендуется диета с использованием

продуктов, содержащих большое количество железа, таких как мясо, хлеб, бобовые и др. Однако, учитывая ограниченное всасывание железа, поступающего с пищей, основным методом лечения является назначение препаратов железа.

Препараты железа для перорального применения являются более предпочтительными по сравнению с формами для парентерального введения, даже несмотря на то, что терапевтический эффект при приеме пероральных препаратов развивается несколько позже. Причиной такого однозначного выбора является высокая вероятность развития побочных реакций при использовании парентеральных железосодержащих комплексов (образование инфильтратов, накопление железа в организме и др.); они назначаются строго по показаниям, прежде всего при нарушениях всасывания железа в кишечнике (например, при воспалительных процессах, язвенной болезни, обширных резекциях тонкой кишки). Необходимо подчеркнуть, что терапию препаратами железа можно начинать только при установлении точного и корректного диагноза.

В целом лечение ЖДА заключается в назначении пероральных препаратов железа, диеты, богатой белком, витаминами С и В₁₂, фолиевой кислотой. Следует помнить, что у некоторых пациентов, принимающих препараты железа перорально, развиваются побочные явления, обусловленные раздражением желудка и кишечника: тошнота, боль и тяжесть в эпигастрии, рвота, снижение аппетита, метеоризм, нарушения стула (запор, реже — диарея). Применение препаратов железа при беременности сопряжено с определенными трудностями, так как вышеуказанные нарушения со стороны пищеварительной системы имеют место у большинства женщин в этом периоде.

У части больных при приеме препаратов железа могут возникать аллергические реакции в виде зуда, сыпи на коже.

? Какие современные средства целесообразно использовать при ЖДА беременных, а также с целью ее профилактики?

— В последние годы в ведении ЖДА беременных используется лактоферрин. Природа подарила нам большое количество уникальных молекул, витаминов, антиоксидантов, пептидов и других биологически активных веществ, которые помогают всему живому, в том числе и человеку, выжить в непростых условиях. К таким «чудесам природы» можно отнести лактоферрин.

Лактоферрин принадлежит к семейству белков-трансферринов, осуществляющих транспорт железа в клетки. Сродство лактоферрина к железу в 300 раз выше по сравнению с таковым трансферрина — хорошо известного белка, являющегося основным переносчиком железа. Каждая молекула лактоферрина может связывать два иона трехвалентного железа, а также ионы цинка, меди и других металлов.

Лактоферрин лишает бактериальную микрофлору необходимого для ее роста и жизнедеятельности железа и других минералов, при этом он реализует свои функции как в кислой, так и в слабокислой среде (снижение желудочной секреции не оказывает значимого влияния на свойства лактоферрина). Указанный белок также действует на специфические лактоферриновые рецепторы на поверхности микроорганизмов, связывает липополисахариды бактериальных стенок, инициирует перекисное окисление липидов, что приводит к изменению мембранной проницаемости и к дальнейшему лизису клеток. Лактоферрин не только разрушает мембрану микроорганизмов, но и проникает внутрь клетки благодаря наличию в молекуле лактоферрина, обладающего протеолитическими эффектами, подобными таковым трипсина.

Таким образом, комплексы на основе лактоферрина рассматриваются как компонент терапии и профилактики ЖДА беременных.

? Расскажите подробнее о способности лактоферрина оказывать противомикробное, фунгицидное и противовирусное действие.

— Доказано, что лактоферрин обладает способностью стимулировать фагоцитоз и влиять на активность системы комплемента.

Бактерицидное действие лактоферрина в определенной степени напоминает таковое антибиотиков, при этом он не оказывает токсического системного влияния на организм человека. Лактоферрин также обладает противогрибковой активностью. В частности, обнаружена его способность воздействовать на *Candida albicans*-симбионтов, образующих колонии на слизистой оболочке ротовой полости. Результаты исследований продемонстрировали, что лактоферрин в комплексе с флуконазолом проявляет активность против флуконазолрезистентных штаммов *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*.

Лактоферрин способен оказывать подавляющее действие в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Он обладает способностью препятствовать попаданию вирусных частиц в клетки-мишени путем связывания гепарансульфата, гликозаминогликанов и липопротеинов на поверхности клеток. Препарат также ингибирует вирусную репликацию уже после попадания вируса в клетку; проявляет активность по отношению к вирусам простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирусу, ВИЧ, вирусу гепатита С, полиовирусам 1 типа, ханта-, рота- и аденовирусам.

? Как правильно употреблять лактоферрин?

— Ежедневное применение лактоферрина в рекомендованных дозах способствует улучшению гомеостаза железа, гармонизации пептидных взаимодействий в организме, в том числе неспецифической иммунной защиты. Лактоферрин (Латоя®) применяется по 1 капсуле 2 р/сут (что соответствует 200 мг лактоферрина) за 1 ч до либо через 2 ч после еды. За счет физиологичности воздействия при применении в рекомендованных дозах лактоферрин хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов.

Комментарии



Об актуальности и особенностях проблемы ЖДА у беременных нам рассказал руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь

? В чем заключаются особенности и риски фармакотерапии ЖДА беременных?

— У беременных женщин ЖДА встречается намного чаще, что связано со значительным повышением в этот период потребности организма в железе, которую во многих случаях нельзя восполнить алиментарным путем. ВОЗ рекомендует в странах, где распространенность анемии среди беременных превышает 20%, рутинно назначать всем беременным препараты железа. В Украине в 2014 г. частота анемии у беременных составляла 24,12%.

Основой лечения ЖДА является ферротерапия. Зачастую, назначая препараты железа, врачи не задумываются о таких важных нюансах, как валентность железа в составе лекарственного средства, дозировка и фармацевтическая форма железа, путь введения. А ведь все эти моменты существенно влияют на степень усвоения этого элемента, а значит, на эффективность и безопасность средства. Следует отметить, что препараты железа отличаются в зависимости от частоты побочных эффектов. Современные лекарственные средства более безопасны, чем «классический» сульфат железа, однако применение любых препаратов железа может быть сопряжено с многочисленными побочными эффектами с широким диапазоном клинических проявлений: от тошноты и диареи до аллергии и анафилактического шока, причем наиболее частыми реакциями являются диспептические расстройства. Известно, что при приеме внутрь препаратов железа могут возникать повреждения пищевода, ulcerация ротовой полости, осложнения со стороны кожи. Тошнота, рвота и запоры во время применения железосодержащих витаминно-минеральных комплексов часто приводят к тому, что многие беременные отказываются от лечения.

? Какие Вы видите способы решения данной проблемы?

— Во-первых, назначать препараты железа нужно строго после установления диагноза ЖДА с указанием ее

Продолжение на стр. 36.

Анемия беременных: современные аспекты лечения и профилактики

Продолжение. Начало на стр. 35

степени. Во-вторых, использовать нужно только те препараты, относительно которых есть доказательства эффективности и безопасности. Выбор, к счастью, есть. Хотел бы отметить, что 2 ноября 2015 г. был утвержден приказ МЗ Украины № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії», в котором есть отдельный раздел относительно лечения ЖДА беременных. В документе указывается, по каким критериям необходимо выбирать железосодержащий препарат, каким из представленных средств отдавать предпочтение. Советую коллегам изучить этот документ. И наконец в-третьих, существуют другие возможности лечения ЖДА у беременных. К их числу можно отнести лактоферрин – железосвязывающий гликопротеин и один из важнейших регуляторов гомеостаза железа в организме. Лактоферрин в лечении ЖДА беременных достаточно активно используется в Европе, в частности в Италии, где проведено большое количество клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности средства. Научно доказано, что по эффективности лактоферрин не уступает «классическому» сульфату железа, являясь при этом абсолютно безопасным препаратом. Клинические данные свидетельствуют, что лактоферрин при приеме внутрь приводит к увеличению уровня общего железа в плазме крови, гемоглобина, ферритина и количества эритроцитов. Также препарат способствует нормализации иммунного статуса за счет снижения уровня провоспалительного цитокина IL-6, обладает антиоксидантными свойствами, повышает уровень сопротивляемости инфекциям. Лактоферрин имеет широкую доказательную базу: его эффективность была подтверждена в многочисленных исследованиях, проведенных в странах Европы и мира, что крайне важно учитывать, назначая терапию беременной. Курс лечения лактоферрином составляет 30 дней (намного меньше, чем при терапии сульфатом железа).

Об актуальности проблемы ЖДА у беременных в практике врача-гематолога нам рассказала профессор кафедры гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика доктор медицинских наук Елена Владимировна Чуер.



Каковы особенности фармакотерапии ЖДА беременных?



циями экспертов ВОЗ, а также степень выраженности общеклинического синдрома, связанного с гемической гипоксией, и сидеропенического синдрома, обусловленного тканевым дефицитом железа. Клинические проявления ЖДА зависят от степени дефицита железа и скорости его развития.

Актуальным патогенетическим подходом в лечении ЖДА наряду с применением медикаментозной терапии препаратами железа является использование экзогенных пептидов, способствующих нормализации биохимических процессов в организме беременных. ЖДА является результатом сложных патофизиологических и патохимических процессов, центральная роль в которых отводится универсальному гуморальному регулятору метаболизма железа — пептиду гепсидину, он синтезируется в печени и ингибирует всасывание железа посредством связывания ферропортина — белка-транспортера железа из энтероцитов в плазму крови.

Известно, что плацента в условиях гипоксии способна в больших количествах продуцировать провоспалительные цитокины, стимулирующие выработку гепсидина в печени, вследствие чего блокируется ферропортин, затрудняется высвобождение железа и поступление его в кровоток. Даже при достаточном количестве железа в организме может возникать так называемый функциональный дефицит железа. Современные технологии генной инженерии позволили выявить на фоне воспалительного процесса повышение экспрессии мРНК гепсидина в несколько тысяч раз и, соответственно, снижение уровня железа в сыворотке крови.



 На Ваш взгляд, какие возможны пути решения данной проблемы?

С целью физиологического улучшения показателей гомеостаза железа к использованию у беременных может быть рекомендован лактоферрин — железосвязывающий полифункциональный гликопротеин семейства транс-ферринов. Лактоферрин снижает концентрацию IL-6, тем самым ингибирует активность гепсидина, активирует ферропортин и способствует выходу железа в кровяное русло. В результате отмечается увеличение уровня эритроцитов, ферритина, а также нормализация содержания гемоглобина. Кроме того, лактоферрин обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, повышает эффективность антибактериальной и противовирусной терапии: описано синергичное действие лактоферрина с антибиотиками и противогрибковыми средствами в лечении патологических процессов у лиц с ослабленной иммунной системой. В Европе с целью коррекции ЖДА лактоферрин используется уже более 10 лет. За это время накопилась достаточно обширная доказательная база, свидетельствующая в пользу эффективности и безопасности препарата в терапии железодефицитных состояний. Доказанная результативность, высокий профиль безопасности и удобная схема терапии позволяют рекомендовать лактоферрин к использованию у беременных женщин.

Таким образом, лактоферрин представляет собой совершенно уникальный мультифункциональный белок, обладающий комплексным воздействием на организм. Лактоферрин активизирует метаболизм железа в организме, повышает эффективность препаратов железа, улучшает состояние иммунной системы, способствует быстрому выздоровлению. На украинском рынке лактоферрин представлен диетической добавкой с иммуномодулирующими свойствами под торговым названием Латоя®. Средство обладает всеми терапевтическими эффектами лактоферрина, имеет высокий профиль безопасности, доступно и удобно в применении.

Подготовила **Александра Меркулова**



Повідомлення	Дата здійснення операції																											
	Сума:																											
	Платник:																											
	Місце проживання:																											
	Отримувач:												ТОВ"Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"															
	Код ЄДРПОУ:												Розрахунковий рахунок:										МФО банку:					
	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9	
	Призначення та період платежу:																											
	Платник:												Контролер:										Бухгалтер:			Касир:		
	Дата здійснення операції																											
Квитанція	Сума:																											
	Платник:																											
	Місце проживання:																											
	Отримувач:												ТОВ"Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"															
	Код ЄДРПОУ:												Розрахунковий рахунок:										МФО банку:					
	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9	
	Призначення та період платежу:																											
	Платник:												Контролер:										Касир:					

ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

**Передплатити наше видання ви можете
в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти»
за каталогом видань України на 2016 рік у розділі «Охорона здоров'я
України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28:**

Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер
«Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 200,00 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649 ,
код ЄДРПОУ 38419785
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®



нормалізує менструальний цикл¹



відновлює гормональну рівновагу²



не містить гормонів³

Розкриваючи силу рослин

Циклодинон®. Показання. Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та ковтання.

1. В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54

2. W.Wuttke et al 1997. Geb Fra 57, 569-574

3. Інструкція для медичного застосування препарату

Циклодинон®. Краплі оральні. Р.п. № UA/ 0267/01/01 від 23.12.13. **Циклодинон®. Таблетки,** вкриті оболонкою. Р.п. № UA/0267/02/01 від 23.12.13.

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.

О.В. Доленко, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Клинико-ультразвуковая характеристика и лечение дисфункции яичников у женщин репродуктивного возраста

Приведены данные о клинической эффективности применения фитотерапии фитониринговыми препаратами при некоторых формах дисфункции яичников у женщин репродуктивного возраста на основании результатов клинического, гормонального и ультразвукового исследований.

Нарушения овариально-менструального цикла (НОМЦ) являются наиболее распространенной патологией у женщин в возрасте социальной и репродуктивной активности и составляют 65-70% в общей структуре гинекологической патологии.

Сложность механизмов, регулирующих функцию репродуктивной системы, нарушения метаболизма гормонов и медиаторов гипоталамо-гипофизарной системы, экстрагипоталамических структур мозга, коры надпочечников, щитовидной железы, яичников, ее чувствительность к экзо- и эндогенным неблагоприятным факторам, приводят в конечном итоге к снижению овариального резерва и дисфункции яичников.

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении нарушений репродуктивной системы, проблема дисгормональных расстройств, как и раньше, остается одной из самых актуальных и обуславливает необходимость поиска новых методов лечения этой патологии, направленных на восстановление функционального равновесия всех звеньев регуляторной цепи.

Цель исследования: изучение клинической эффективности монокомпонентного растительного препарата **Циклодинон®** у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией яичников на основании результатов клинического, гормонального и ультразвукового исследований.

При длительном приеме основными преимуществами комплексного растительного препарата **Циклодинон®** являются стандартизованный по содержанию биологически активных веществ специальный экстракт прутняка (*Agnus Castus*) BNO 1095, его высокая эффективность, доказанная в ходе проведенных в Европе двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, отсутствие в его составе синтетически синтезированных гормонов, хорошая переносимость, минимальное количество противопоказаний и побочных эффектов, что немаловажно для применения в качестве монотерапии и в комплексном лечении.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 60 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 42 лет), у которых были выявлены нарушения фолликулярного аппарата яичников. Применительно к нашим исследованиям в зависимости от вида патологии больные были разделены на 2 клинические группы.

Первую группу составили 30 пациенток, у которых нарушение овариально-менструального цикла сопровождалось недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ).

Во вторую группу были включены 30 пациенток с дисфункцией яичников, у которых отмечалась лютеинизация неовулировавшего фолликула (ЛНФ).

Пациенткам всех групп было проведено клиническое, гормональное исследование, а также трансвагинальная эхография с применением цветного доплеровского картирования (ЦДК).

Ультразвуковые исследования (УЗИ) функционального состояния эндометрия и фолликулярного аппарата проводили на аппарате SONO-ASE8000 фирмы Medison, ULTIMA фирмы «Радмир», PHILLIPS Healscare с использованием трансвагинального датчика частотой 10 МГц и ЦДК, согласно разработанной методике.

Гормональный статус оценивали путем изучения содержания фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина (ПРЛ), эстрадиола, прогестерона в динамике исследований с использованием методики тест-системы «Гранум».

Лечение пациенток с дисфункцией яичников проводили путем применения негормонального, монокомпонентного препарата **Циклодинон®**, содержащего высокую дозировку специального экстракта прутняка (*Agnus Castus*), в качестве монотерапии, по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 3 мес.

Результаты и их обсуждение

При изучении клинической симптоматики у 28 (93,3%) пациенток 1-й клинической группы (с НЛФ) наблюдалось укорочение II фазы менструального цикла, у 19 (63,3%) женщин – нарушение цикла в виде олигоменореи, у 14 (46,6%) – скудные мажущие выделения из половых путей за 2-3 дня до менструации. При исследовании гормонального статуса уровень эстрадиола в сыворотке крови в I фазу цикла составил $0,27 \pm 0,03$ нмоль/л, во II фазу – $0,21 \pm 0,02$ нмоль/л. Отмечены относительно низкие значения ФСГ и ЛГ в крови в I фазу цикла – $4,3 \pm 1,2$ мМЕ/мл и $6,7 \pm 2,1$ мМЕ/мл соответственно на фоне дефицита прогестерона $8,7 \pm 1,6$ нмоль/л. Уровень ПРЛ у пациенток с НЛФ в I фазу цикла был повышенным и составил $760 \pm 11,5$ мМЕ/мл.

Во 2-й клинической группе (с ЛНФ) 23 (76,6%) пациентки отмечали задержку менструации более чем на 4 дня. При изучении преморбидного фона у 17 (56,6%) женщин отмечены хронические заболевания органов малого таза, у 10 (33,3%) – явления генитального эндометриоза. Со стороны гормонального зеркала отмечено нарушение пикового

выброса ЛГ в середине менструального цикла – менее $4,1 \pm 0,02$ мМЕ/мл на фоне стабильно низких значений прогестерона $6,8 \pm 1,2$ нмоль/л. Достоверного повышения уровня ПРЛ во II фазу цикла не отмечено.

При проведении трансвагинальной эхографии с применением ЦДК у пациенток 1-й группы с НЛФ во II фазу цикла наблюдался незначительный прирост эндометрия (до 7-8 мм) на фоне повышения сосудистого сопротивления в спиралевидных артериях матки ($IR > 72$), что, в свою очередь, обуславливает его функциональную несостоятельность и невозможность обеспечения последующей имплантации плодного яйца. При оценке овариальной гемодинамики в лютеиновую фазу цикла отмечено повышение показателей периферического сопротивления сосудов ($IR = 0,56$) в отличие от пациенток с нормальным циклом ($IR = 0,45$).

У пациенток 2-й группы при трансвагинальной эхографии отмечено утолщение стенки и повышение эхогенности фолликула на фоне сохраненных циклических изменений эндометрия.

Показатели периферического сопротивления сосудов яичников оставались высокими в обе фазы цикла ($IR = 0,54$ и $0,56$) соответственно, интраовариальной неоваскуляризации не наблюдалось. Данные трансвагинальной эхографии пациенток основных клинических групп до лечения представлены на рисунках 1-3.

В результате применения монокомпонентного, негормонального препарата **Циклодинон®**, содержащего высокодозированный экстракт прутняка (*Agnus Castus*), у женщин 2-й группы с ЛНФ у 19 (63,3%) отмечено повышение секреции прогестерона – с $6,8$ исходно до среднего значения $9,2 \pm 2,6$ нмоль/л, ЛГ с $4,1$ до $11,7 \pm 1,2$ мМЕ/мл, что свидетельствует о нормализации циклических процессов в яичниках, отсутствии структурных изменений фолликулярного аппарата и способствует формированию полноценной овуляции.

У 26 (86,6%) пациенток с дисфункцией яичников, сопровождавшейся НЛФ с формированием кистозного желтого тела, через 3 мес после проведенного лечения наблюдалось достоверное повышение уровней прогестерона с $8,7$ до $9,8 \pm 1,4$ нмоль/л, ФСГ с $4,3$ до $10,2 \pm 2,1$ мМЕ/мл и ЛГ с $6,6$ до $9,8 \pm 1,4$ мМЕ/мл соответственно. Уровень ПРЛ в сыворотке крови в I фазу цикла достоверно снизился с 760 мМЕ/л и составил $480 \pm 11,2$ мМЕ/мл по сравнению с исходными показателями. Динамика показателей гормонального обмена представлена в таблице.

Таблица. Динамика показателей гормонального обмена в процессе лечения в группах

Показатели	Группа 1 (НЛФ)		Группа 2 (ЛНФ)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Прогестерон, нмоль/л	$8,7 \pm 1,2$	$9,8 \pm 1,4$	$6,8 \pm 1,2$	$9,2 \pm 1,6$
ЛГ в середине цикла, мМЕ/мл	$6,6 \pm 1,2$	$9,8 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,2$	$11,7 \pm 1,6$
ФСГ в середине цикла, мМЕ/мл	$4,3 \pm 1,8$	$10,2 \pm 2,1$	-	-
ПРЛ в первую фазу, мМЕ/мл	$760 \pm 8,4$	$480 \pm 11,2$	-	-

При трансвагинальной эхографии в динамике у пациенток с НЛФ наблюдался адекватный прирост толщины эндометрия (до 11 мм), индекс резистентности периферического сопротивления сосудов составил $IR = 0,46$.

Динамика циклической трансформации эндометрия после проведенного лечения представлена на рисунке 4.

У пациенток 2-й группы с ЛНФ после проведенного лечения при трансвагинальной эхографии отмечался регресс неовулировавшего фолликула, его размеры приближались к размерам антрального фолликула и составили 4-5 мм.

У 53 (88,3%) пациенток обеих клинических групп отмечено восстановление менструального цикла, характера менструальных выделений, лишь у 7 (11,6%) – сохранялись мажущие выделения из половых путей за 2 дня до менструации при отсутствии патологической трансформации эндометрия.

Выводы

Применение монокомпонентного, растительного препарата **Циклодинон®**, содержащего высокую дозировку специального экстракта прутняка (*Agnus Castus*) как в виде монотерапии, так и в комплексном лечении, способствует восстановлению адекватной трансформации эндометрия в обе фазы менструального цикла, циклических процессов в яичниках, нормализации гормонального гомеостаза, формированию полноценной овуляции.

Лечение женщин репродуктивного возраста с дисфункцией яичников препаратом **Циклодинон®** является патогенетически обоснованным, целесообразным, высокоэффективным, что подтверждают результаты клинических гормональных исследований, а также данные трансвагинальной эхографии с использованием ЦДК.

Список литературы находится в редакции.

Здоровье женщины, № 2 (88) 2014 г.

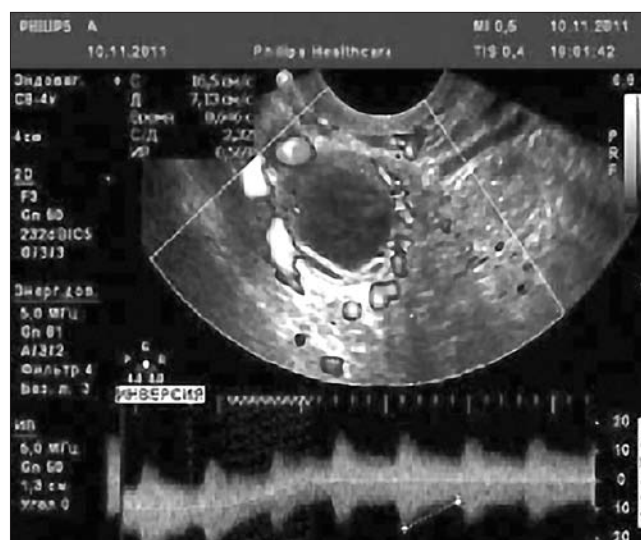


Рис. 3. Недостаточность лютеиновой фазы. Кистозное желтое тело (до проведения лечения)



Рис. 1, 2. Лютеинизация неовулировавшего фолликула



Рис. 4. Динамика прироста толщины эндометрия при трансвагинальной эхографии (после проведения лечения)

Репродуктивні аспекти в медицині молочної желези

Хорошо известное утверждение, что здоровье современной женщины зависит от нее самой, в наше время встречается не только на обложках гляцевых журналов и в известных интернет-изданиях. Именно об ответственности женщины за свое здоровье говорят врачи практически всех специальностей. Однако не всегда поддержание спортивной формы, правильное питание и плановые медицинские осмотры позволяют избежать риска серьезных заболеваний, непосредственно связанных с особенностями женского организма, в частности его гормональной системы. Речь идет о заболеваниях молочных желез (МЖ) – органов-мишеней, постоянно подвергающихся воздействию множества гормонов на фоне таких физиологических состояний, как менструальный цикл, беременность, лактация и менопауза. Далеко не секрет, что заболевания МЖ при несвоевременной диагностике и отсутствии профилактических и терапевтических мероприятий чреват серьезными осложнениями, из которых самыми опасными являются злокачественные новообразования.

Борьбе с проблемой заболеваемости МЖ посвящено множество современных научных публикаций, международных и межрегиональных конгрессов, всевозможных экспертных встреч и симпозиумов. Одним из таких мероприятий стала научно-практическая конференция «Репродуктивные аспекты в медицине молочной железы», состоявшаяся в г. Киеве 15 октября 2015 г. под эгидой НАМН Украины, МЗ Украины, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», а также Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. В конференции приняли участие более двухсот специалистов со всех уголков Украины, в том числе из Киева, Львова, Харькова, Черновцов, Запорожья, Днепропетровска, Тернополя и Донецка. Темы представленных докладов, а их было около 20, затрагивали самые разные аспекты патологии МЖ в клинической практике акушера-гинеколога: диагностика и лечение, влияние беременности и лактации на течение доброкачественных дисплазий молочной железы (ДДМЖ), рак молочной железы (РМЖ), профилактика гипогалактии, влияние различных вспомогательных репродуктивных технологий на состояние МЖ, выбор метода контрацепции при ДДМЖ, беременность и множество других интересных тем. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор наиболее интересных, с нашей точки зрения, выступлений.



Работу конференции своим докладом, посвященным такой актуальной проблеме, как фиброзно-кистозные заболевания МЖ у женщин в период беременности и лактации, открыла научный руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Жабченко.

– Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) представляет собой комплекс патологических процессов, который характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений в тканях МЖ с формированием различных по соотношению эпителиальных и соединительнотканых компонентов, а также рядом нарушений фиброзного, кистозного и пролиферативного характера (ВОЗ, 1984).

Как правило, развитие ФКМ обусловлено гормональными (соотношением эстроген/прогестерон, гормонами щитовидной и поджелудочной железы, надпочечников, пролактином) и функциональными изменениями (нарушением функции печени и метаболизма жирных кислот, функции и биоприноза кишечника, психоэмоциональными расстройствами).

Согласно архивным данным ГУ «ИПАГ НАМН Украины» за 2001–2006 гг., ФКМ в общей популяции диагностировалась у 12–25% женщин, у 58–80% пациенток с гинекологическими заболеваниями и у 12–18% беременных. При этом у беременных ФКМ способствует развитию целого ряда осложнений как во время самой беременности (спонтанное прерывание беременности, преждевременные роды, анемия, преэклампсия, плацентарная дисфункция, дистресс плода), так и в родах (слабость родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод, отслойка плаценты).

Кроме того, не стоит забывать, что ФКМ, как и остальные ДДМЖ, является фактором риска развития РМЖ. При диффузных формах ФКМ риск развития злокачественных новообразований составляет 12–15%, а при кистозно-узловых – увеличивается в 5–6 раз. В мире ежегодно регистрируется >1 млн случаев РМЖ, из них 16 тыс. – в Украине, при этом ежегодно наблюдается рост заболеваемости на 1–2%.

Учитывая такую неблагоприятную статистику, возрастает необходимость выполнения следующих организационных мероприятий по ведению беременных женщин с ФКМ:

- Использование рекомендаций, приведенных в нормативных документах МЗ Украины (приказы № 676 от 31.12.2004 г. и № 417 от 15.07.2011 г.).
 - Проведение санитарно-просветительской работы (повышение информированности населения для раннего выявления, лечения и профилактики РМЖ, обучение методике самостоятельного обследования МЖ).
 - Осуществление прегравидарной подготовки с целью минимизации влияния факторов риска.
 - Постановка на учет в ранние сроки беременности.
 - Ультразвуковая диагностика (УЗД) МЖ на сроках беременности, указанных в действующих нормативных документах МЗ Украины.
 - Консультации у врачей-специалистов (маммолога, гинеколога, гинеколога-эндокринолога, онколога) для дальнейшего обследования и определения тактики лечения.
 - Определение гормонального профиля, состояния щитовидной железы у беременных с ФКМ.
 - Определение функционального состояния печени, кишечника, половых органов у беременных с ФКМ.
- Лечебно-профилактические мероприятия у беременных с ФКМ должны включать:
- Нормализацию режима питания и рациона (снижение употребления животных жиров, прием витаминов, микроэлементов, пектинов и фолиевой кислоты).

- Нормализация гормонального баланса в зависимости от выявленных изменений (назначение препаратов прогестеронового ряда).

- Нормализация функций печени, кишечника (назначение гепатопротекторов, пробиотиков).

- Патогенетически обоснованная санация хронических очагов инфекции, особенно половых органов (назначение местных антимикробных препаратов, селективных пробиотиков).

- Симптоматическая терапия (нормализация маточно-плацентарного кровообращения, лечение сопутствующих заболеваний и т.д.).

После завершения лактации женщинам с доброкачественными новообразованиями МЖ, в том числе с ФКМ, необходимо продолжить курс медикаментозной поддержки антипролиферативных процессов в МЖ, а также профилактику незапланированной беременности.



Об особом значении репродуктивных факторов риска развития РМЖ рассказала заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.

– Доподлинно известно, что РМЖ является эндокринной патологией, в развитии которой не последнюю роль играют серьезные изменения в гормональной системе женщины, сопровождающие раннее менархе (до 12 лет) и позднюю менопаузу (после 55 лет). Каждые 2 года задержки менархе сопровождаются снижением риска РМЖ на 10%, однако каждый год задержки наступления менопаузы увеличивают риск РМЖ на 3%. Выделяют следующие основные гормональные факторы, так или иначе влияющие на риск возникновения РМЖ:

- **Ожирение**

Пременопауза: ожирение ассоциируется с ановуляцией, увеличением уровня циркулирующих андрогенов и снижением уровня эстрогенов и поэтому со снижением риска возникновения РМЖ в менопаузе.

Постменопауза: ожирение ассоциируется с увеличением периферической ароматизации андростендиона в эстрон и увеличением совокупной экспозиции эстрогенов,

соответственно повышением риска возникновения РМЖ (F. Jerome et al., 2009).

- **Эстрогены**

В пременопаузе риск возникновения РМЖ прямо пропорционален уровню эстрадиола в фолликулиновую фазу, в постменопаузе – концентрации эстрогена сульфата и дегидроэпиандростерона сульфата.

- **Андрогены**

Применение ингибиторов ароматаз у пациенток с РМЖ снижает частоту случаев возникновения рака в контралатеральной доле МЖ (Robert L. Barbieri, 2009).

- **Пролактин**

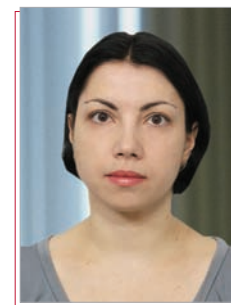
В периоде постменопаузы уровень пролактина прямо пропорционален риску возникновения РМЖ.

- **Инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) и ИПФР-связывающие белки**

ИПФР стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы.

В периоде пременопаузы при сравнении наибольшего и наименьшего квартилей уровня ИПФР-1 относительный риск возникновения РМЖ составляет 4,58. В постменопаузе риск возникновения РМЖ не зависит от уровня ИПФР-1 (Robert L. Barbieri, 2009).

Таким образом, заболевания МЖ, в частности доброкачественные и злокачественные новообразования, являются, прежде всего, дисгормональной патологией, залогом успешной профилактики которой служат здоровый образ жизни женщины и своевременная диагностика. Поскольку семейный врач и гинеколог являются врачами первого контакта (к ним женщины обращаются в первую очередь), основная роль в диагностике ДДМЖ и РМЖ принадлежит именно им. Ключевым звеном в лечении этих заболеваний является коррекция гормонального гомеостаза как гормональными, так и негормональными средствами. При этом успешное лечение ДДМЖ и профилактика РМЖ зависят от эффективного взаимодействия врачей различных специальностей и адекватного информирования населения о факторах риска и методах самообследования.



Более подробно, в соответствии с существующей в Украине нормативной базой, современные подходы к диагностике и лечению заболеваний МЖ рассмотрела заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлианна Александровна Дубоссарская.

– В своей клинической практике современному врачу следует придерживаться рекомендаций, изложенных в государственных нормативных документах. Поэтому далее хотелось бы рассмотреть основные протоколы МЗ Украины по вопросам диагностики и лечения заболеваний МЖ.

Общая нормативная база:

- Приказ № 728 от 27.08.2010 г. – о диспансеризации населения.

- Приказ № 417 от 15.07.2011 г. – об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине (нормативы по молочной железе).

Задачи врача акушера-гинеколога регламентируются следующими нормативными документами:

- Приказ № 676 от 31.12.2004 г.:

– профилактика патологии МЖ путем предоставления акушерско-гинекологической помощи в соответствии с утвержденными нормативами;

Таблица 1. Скрининг патологии МЖ

Вид обследования	Возраст пациентки	Частота
Самообследование МЖ	После 20 лет	Ежемесячно
Клиническое обследование МЖ врачом (приказ № 728-1 раз в 3 года)	Все возрастные категории	Ежегодно
Цитологическое исследование мазков-отпечатков	Все возрастные категории	При наличии выделений из сосков
УЗД МЖ	До 40 лет	Ежегодно
Маммография (приказ № 728-1 раз в 2 года)	После 40 лет	Ежегодно

Таблица 2. Влияние ЗГТ на риск смертности женщин (Hsia et al., 2006)

Кумулятивный риск смерти женщин в возрасте 50–94 лет	Эффекты гормональной терапии
31% – от сердечно-сосудистых заболеваний	уменьшает риск на 20–50%
2,8% – от рака МЖ	Монотерапия препаратами эстрогена не повышает риск (ОР – 0,77; 95% ДИ 0,59–1,01), в отличие от комбинированной терапии препаратами конъюгированного лошадиного эстрогена с медроксипрогестероном (CEE+MPA; ОР – 1,24; 95% ДИ 0,86–1,39)
2,8% – от переломов шейки бедра	уменьшает риск на 40%

- пропаганда грудного вскармлювання;
- своєчасне виявлення ранніх проявів патології МЖ;
- направлення пацієнтки на ретельне обстеження з урахуванням факторів ризику розвитку РМЖ.

• Приказ № 369 от 30.06.2015 г. — женщины с предраковыми заболеваниями (мастопатия, мастодиния) должны получать профилактику и проходить лечение у гинеколога.

Скрининг патологии МЖ:

• Приказ № 676 от 31.12.2004 г. — проведение скрининговых обследований для выявления патологий МЖ (табл. 1).

• Приказ № 396 от 30.06.2015 г. — проведение маммографического скрининга при подозрении на РМЖ:

— до 35 лет не назначать женщинам маммографию (при отсутствии показаний), возможно проведение УЗИ;

— при наличии семейного анамнеза РМЖ — маммографию рекомендуется проводить 1 раз в 1-2 года (проведение регулярного само- и врачебного обследования МЖ), начиная с 35 лет;

— в возрасте 35-40 лет всем женщинам однократно проводится первичная маммография для определения структуры тканей МЖ;

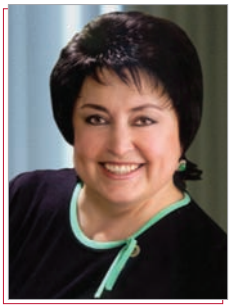
— в возрасте 40-49 лет предлагается проводить маммографию по показаниям;

— в возрасте 50-69 лет маммографию проводят 1 раз в 2 года, учитывая результаты предыдущих обследований, клинического самообследования МЖ.

Согласно Приказу № 676 от 31.12.2004 г., пациенткам с гормональными нарушениями репродуктивной системы с целью профилактики развития опухолей МЖ рекомендуются следующие медикаментозные средства:

- антистрессовые препараты;
- препараты, имеющие гормональное и гормоноподобное действие, назначаются индивидуально в соответствии с нарушениями гормонального профиля (тиреотропные гормоны, пролактин, прогестерон и т.д.), обнаруженными в ходе обследования;
- препараты йода назначаются при диффузном эутиреоидном зобе;
- гепатопротекторы;
- витамины, антиоксиданты.

Таким образом, нормативная база МЗ Украины содержит достаточное количество рекомендаций по ведению, диагностике и лечению пациенток с различными ДДМЖ и РМЖ, которыми должен руководствоваться в своей клинической практике каждый врач.



О выборе метода контрацепции при дисгормональных заболеваниях МЖ участником конференции рассказала **заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Жук.**

— К сожалению, в наше время патология МЖ все чаще возникает на фоне заболеваний половых органов (миомы матки, гиперплазии эндометрия, аденомиоза или их сочетания, а также воспалительных заболеваний гениталий). Данная тенденция объясняется единой гормональной регуляцией женских половых органов и МЖ как части репродуктивной системы. Исходя из этого, существует необходимость в разработке и использовании рациональных врачебных тактик при сочетанных заболеваниях МЖ и половых органов (рис.).

Следует отметить, что практическое применение вышеизложенной тактики требует строгого выполнения и индивидуального подхода.

Для проведения медикаментозной терапии заболеваний МЖ наиболее рационально применять:

- гормональные препараты (гестагены, андрогены, комбинированные оральные контрацептивы — КОК);
- средства, влияющие на усиление/угнетение синтеза гормонов (антиэстрогены, ингибиторы синтеза пролактина, агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов);
- фитопрепараты (фитоэстрогены, фитодиуретики и прочие препараты в лекарственных формах и в виде фитосборов);
- средства, контролирующие обмен веществ (микроэлементы, препараты йода, витамины, диуретики, продукты пчеловодства, ферменты);
- прочие лекарственные вещества (нестероидные противовоспалительные препараты, седативные средства и иммуномодуляторы).

Механизм действия КОК заключается в быстром снижении секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, что приводит к снижению синтеза эстрогенов. Назначение КОК патогенетически обосновано при мастопатии различной степени тяжести в связи с тем, что причиной ее развития является гормональный дисбаланс и рецепторные нарушения. По данным ВОЗ, назначение КОК женщинам с ДДМЖ относится к первой категории рекомендаций — «Использование метода допускается при

РАЦИОНАЛЬНАЯ ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ СОЧЕТАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ



Рис. Схематическое изображение тактики ведения пациенток с сочетанными патологиями МЖ и половых органов.

любых обстоятельствах». Использование КОК женщинами репродуктивного возраста, в семейном анамнезе которых отмечается РМЖ, не приводило к повышенному риску развития рака в сравнении с женщинами с аналогичным анамнезом, не принимающими КОК. При наличии мутации типа BRCA1 использование КОК может незначительно повышать риск развития РМЖ («Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции», 3-е издание, ВОЗ, 2004). Применение КОК в качестве гормональной контрацепции противопоказано только при наличии узлового процесса в МЖ, при котором требуется оперативное вмешательство, или подозрении на него, а также пациенткам, уже получавшим лечение по поводу РМЖ.

Поэтому особенно важно применять комплексный и индивидуальный подход к лечению заболеваний МЖ. Результативность выбранной тактики лечения зависит от понимания того факта, что в патогенезе доброкачественных заболеваний МЖ имеет значение не абсолютное содержание отдельных гормонов, а определенные изменения их соотношений и состояние рецепторного аппарата. При этом в этиологии дисгормональных заболеваний МЖ основная роль принадлежит состоянию гипоталамо-гипофизарной системы (дофаминэргическая регуляция).



Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Вера Ивановна Пирогова посвятила свое выступление патологии молочных желез у женщин с хроническим эндометритом (ХЭ). Мастопатию без преувеличения можно назвать «расплатой за эмасипацию». Рост заболеваемости напрямую связан со снижением рождаемости, поздними родами, абортми. Одними из наиболее частых неблагоприятных факторов риска развития заболеваний МЖ являются воспалительные заболевания органов малого таза, в результате чего нарушается выработка половых гормонов. При этом гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения мастопатий в 3,8 раза. Наиболее важным является тот факт, что искусственное прерывание беременности повышает риск развития патологии МЖ более чем в 7 раз, поскольку досрочное прерывание физиологических пролиферативных процессов в МЖ приводит к неравномерным регрессивным изменениям.

Наиболее устоявшейся на сегодняшний день является точка зрения о возникновении ХЭ в результате дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма. Распространенность ХЭ от общего числа биопсий эндометрия колеблется от 2 до 45%. Максимальная частота ХЭ приходится на возраст 26-35 лет — наиболее важный период в реализации репродуктивной функции. У пациенток с бесплодием ХЭ встречается в 12-68% случаев, при неудачном экстракорпоральном оплодотворении и переносе эмбрионов — в 60% и более. Однако наивысшие

показатели распространенности ХЭ (>70%) отмечены у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Часто причинные факторы (несвоевременное и/или недостаточно эффективное лечение острого эндометрита, диагностические выскабливания, самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель гестации, преждевременные роды, а также инфекции, передаваемые половым путем) находятся в сложной взаимосвязи, формируя общий неблагоприятный фон. Сложность оценки совокупности причинных факторов диктует необходимость регулярного проведения комплексных обследований (УЗИ, маммография) практически у каждой женщины. Изменение экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов в эндометрии при простой типичной гиперплазии эндометрия и/или ХЭ обосновывает необходимость назначения рецептор-корректирующей терапии.

Проведение базового курса терапии ХЭ при наличии репродуктивных планов у пациентки следует начинать с клинической диагностики (УЗД органов малого таза и МЖ, исследование функции щитовидной железы). Длительность терапии должна составлять 4-6 мес, на протяжении которых рекомендуется назначение препаратов стрептокиназы со стрептодорназой и микронизированного прогестерона:

- I курс — 1 фаза менструального цикла (МЦ):

Проведение антибиотикотерапии в течение 10 дней, назначение препаратов стрептокиназы со стрептодорназой (начиная с 3 суппозитория в день, с уменьшением на 1 суппозиторий каждые 3 дня).

- II, IV курс — 2 фаза МЦ (с 14-го дня МЦ):

Назначение препаратов микронизированного прогестерона (по 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней), препаратов стрептокиназы со стрептодорназой (2 суппозитория в день в течение 14 дней).

- III, V курс — 3 фаза МЦ (с 14-го дня МЦ):

Назначение препаратов микронизированного прогестерона (по 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней).

Следует отметить, что распространенными ошибками ведения пациенток с сочетанной патологией репродуктивных органов (ХЭ, мастопатии) являются игнорирование многофакторности нарушений, возрастных аспектов, а также недостаточная длительность и бессистемность терапии.

В завершение хотелось бы процитировать Н.Л. Kottmeier (1979): «Прогресс в понимании этиологии и ранних этапов канцерогенеза неминуемо изменит концепцию профилактики и ранней диагностики злокачественных опухолей... Это лишь вопрос времени...».



О страхах и заблуждениях в отношении заместительной гормональной терапии (ЗГТ), а также о риске развития РМЖ рассказала **старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Ольга Алексеевна Ефименко:**

— Согласно данным Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society, 2010) и Международной ассоциации по менопаузе (International Menopause Society, 2012), назначение ЗГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет как в виде монотерапии эстрогенами, так и комбинированного режима терапии, снижает общую смертность примерно на 30-52%.

Однако стоит разобраться, что же мы знаем о ЗГТ. Для начала вспомним основные ошибочные утверждения:

— «ЗГТ является основной причиной рака, особенно РМЖ».

— «РМЖ — главный убийца женщин».

Так ли это? — подробное опровержение данных утверждений, основанное на результатах проспективного рандомизированного исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's health initiative) приведено в таблице 2.

Кроме того, в исследовании L. Rejnmark и соавт. (2012) было отмечено снижение риска общей смертности от сердечной недостаточности или инфаркта миокарда на 52% у женщин в ранней менопаузе, получавших гормональную терапию на протяжении более 10 лет. Кроме того, у данной категории женщин не наблюдалось повышения риска возникновения РМЖ, венозной тромбоэмболии и инсульта, этот эффект сохранялся в течение 16 лет наблюдения.

Таким образом, актуальность и востребованность ЗГТ неоспоримы, а риски увеличения частоты РМЖ невелики. Безопасному использованию всех видов ЗГТ способствуют индивидуальный подбор гормональных препаратов и ежегодный маммографический скрининг.

От редакции: учитывая актуальность данной проблемы и большое практическое значение сделанных в рамках этой конференции докладов, мы приняли решение ознакомить с ними как можно большее количество украинских врачей. Поэтому в следующем тематическом номере будут опубликованы подробные обзоры ряда выступлений.

Подготовил **Антон Вовчек**

І.Б. Вовк, д.мед.н., професор, керівник відділення; В.К. Кондратюк, д. мед. н.; В.Ф. Петербурзька, к. мед. н.,
Відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Порушення статевого розвитку у дівчаток

Статевий розвиток — це генетично запрограмований процес, який починається у дівчаток віком 7-8 років і закінчується до 17-18 років. Поява вторинних статевих ознак і менструальноподібних виділень до 7 років слід розцінювати як передчасне статеве дозрівання (ПСД). Недорозвинення або відсутність вторинних статевих ознак до 15-16 років відносять до затримки статевого розвитку. Якщо показники статевого дозрівання не з'являються у дівчини старше 16 років, то йдеться про відсутність статевого розвитку. Найбільш прийнятною у повсякденній практиці є класифікація порушень статевого розвитку Г.М. Савельєвої. У ній враховуються локалізація та характер процесу, що призводить до патології, а також основні клінічні прояви (табл.).



І.Б. Вовк

ПЕРЕДЧАСНЕ СТАТЄВЕ ДОЗРІВАННЯ

ПСД (pubertas praecox) — це група захворювань, об'єднаних однією чи кількома ознаками, що зумовлені передчасним впливом статевих гормонів на організм дівчинки.

Появу вторинних статевих ознак у дівчаток віком до 8 років називають ПСД, а після 8 і до 10 років — раннім статевим розвитком. За даними різних авторів, частота ПСД серед гінекологічної патології у дівчаток становить 2,5-5%.

Виділяють такі форми ПСД: істинне (справжнє) та несправжнє (хибне). Справжня форма зумовлена надмірною секрецією гонадотропінів і гонадоліберину, а несправжня — автономною продукцією статевих гормонів внаслідок патології яєчників або надниркових залоз.

Незалежно від генезу захворювання виділяють повну форму ПСД (за якої спостерігається розвиток усіх вторинних статевих ознак і поява менструацій) та неповну. Повна форма ПСД зустрічається дуже рідко і становить до 9% випадків. Найчастіше діагностують неповні (ізолювані) форми ПСД: телархе (ізолюваний розвиток молочних залоз) й адренархе (ізолюваний розвиток статевих оволосіння) за відсутності менструації.

Існує також самостійна група — гонадотропін-незалежна форма ПСД, за якої активація діяльності статевих залоз зумовлена генетичними порушеннями (синдром Мак-К'юна-Олбрайта).

Розрізняють ПСД за ізосексуальним (вторинні статеві ознаки відповідають статі дитини) або гетеросексуальним (вторинні статеві ознаки відповідають протилежній статі) типом.

ПСД за ізосексуальним типом

ПСД за ізосексуальним типом (рис. 1) найчастіше може бути зумовлене як органічною (асфіксія, пологова травма, перенесена нейроінфекція, пухлини), так і функціонально-органічною (токсичні, інфекційні чинники) патологією.

За наявності органічного характеру церебральної патології клінічні прояви ПСД відмічають на тлі вираженої неврологічної симптоматики: емоційної нестійкості, порушень обмінноендокринного характеру, можливої затримки інтелектуального розвитку. Об'єктивно найбільш типовими є такі синдроми: анізорефлексія, наявність патологічних рефлексів, ураження III, VIII, XII пар черепних нервів, порушення тону м'язів, ознаки внутрішньочерепної гіпертензії, що поєднується із застійними явищами на очному дні.

У разі функціонального характеру ураження ЦНС симптоми ПСД є первинними, виникають на тлі стертих неврологічних проявів, а інколи можуть бути єдиними ознаками порушення гіпоталамічних структур.

Причиною хибних периферійних форм ПСД за ізосексуальним типом може бути ураження гонадгормональна пухлина (гранульозоклітинна, текаклітинна, тератобластома з елементами гормонально активної тканини, первинна хоріонепітеліома) або фолікулярна кіста яєчника. Такі патологічні стани характеризуються надлишковою продукцією естрогенів, що призводить до ПСД.

При ПСД яєчникового генезу неврологічна симптоматика відсутня, вторинні статеві ознаки незначно виражені. Маніфестують ациклічні кровотечі, наявні ознаки вираженої естрогенізації статевих органів (позитивний симптом «зіниці», збільшення розмірів матки). При ректоабдомінальному дослідженні виявляють пухлину яєчника. Рівень естрогенів у крові значно перевищує вікову норму при відповідному до віку дівчинки рівні секретії гонадотропінів та гонадотропного релізінггормону.

ПСД за гетеросексуальним типом

Цей тип характеризується появою у дівчат ознак чоловічої статі і найчастіше зумовлений природженим АГС.

Проста вірилізуюча форма АГС — захворювання, причиною якого є недостатність ферментних

систем кори наднирників, найчастіше 21-гідроксилази. Це призводить до дефіциту утворення кортизолу та збільшення секреції адренокортикотропного гормону (АКТГ) і, як наслідок, підвищення синтезу андрогенів і двобічної гіперплазії кори наднирників.

Відразу після народження відмічають збільшення клітора (від гіпертрофії до пенісоподібного), наявність уrogenітального синуса, заглиблення присінки піхви, наявність високої промежини, недорозвиненість малих соромітних губ. При значно вираженій вірилізації виникають труднощі з визначенням статі дитини.

Характерним є прискорення росту хворих із 2-3-річного віку зі зміною пропорцій тіла в бік маскулінізації. Так, прискорюється ріст скелета (до 5-7 років кістковий вік випереджає календарний на 5-7 років). Він припиняється у віці 9-13 років внаслідок закриття зон росту. Кінцевий зріст пацієнток становить 130-150 см. При цьому скелет розвивається непропорційно: велика голова з грубими рисами обличчя, довгий тулуб і відносно короткі кінцівки. Відмічається атлетична будова тіла: широкі плечі, вузькі стегна, розвинуті м'язи грудної клітки та кінцівок унаслідок анаболічного впливу андрогенів на м'язову тканину.

ПСД при синдромі Мак-К'юна-Олбрайта-Брайцева

Синдром характеризується тріадою симптомів: пігментними плямами кольору кави з молоком з характерними «географічними» обрисами, поліостозною фіброзно-кістозною дисплазією та ендокринними порушеннями (рис. 2, 3).

Захворювання виникає спорадично, переважно у дівчаток. Відсутні дані щодо сімейних випадків патології. Відбувається раннє статеве дозрівання за чоловічим типом: характерне оволосіння, збільшення клітора,



Рис. 1. Пацієнтка віком 5 років. ПСД церебрального генезу (Байсова Б.И. и др. Гинекология: учебник под ред. Савельевой Г.М., Бреусенко В.Г., 2011)

Таблиця. Класифікація порушень статевого розвитку (за Савельєвою Г.М., 2000)			
Характер дозрівання	Локалізація патологічного процесу	Характер патологічного процесу	Основні клінічні прояви
ПСД	ЦНС	Органічні та функціональні порушення	Ізосексуальне ПСД
	Яєчники	Гормонально активна пухлина	ПСД з порушенням послідовності появи вторинних статевих ознак
		Фолікулярна кіста	Транзиторна форма ПСД
	Кірковий шар наднирників	Вроджена дисфункція (вроджений адреногенітальний синдром — АГС)	Гетеросексуальне ПСД (за чоловічим типом)
Затримка статевого дозрівання	ЦНС	Функціональні порушення	Недорозвиненість вторинних статевих ознак і статевих органів, аменорея або гіпоменструальний синдром
	Яєчники	Функціональна недостатність	Виразена недорозвиненість вторинних статевих ознак і статевих органів, первинна аменорея
Відсутність статевого розвитку	Дисгенезія гонад (аномалії статевих хромосом)	Анатомічна недостатність яєчників	Відсутність вторинних статевих ознак, різка недорозвиненість зовнішніх та внутрішніх статевих органів, первинна аменорея
Порушення статевого розвитку в пубертатному віці	ЦНС	Функціональні дієнцефальні порушення	Обмінно-вегетативні порушення, ожиріння, гіпертрихоз, олігоменорея
	Яєчники	Дисфункція яєчників (гіперандрогенія яєникова)	Гіпертрихоз, олігоменорея, збільшення маси тіла
	Наднирники	Дисфункція наднирників (пубертатний АГС), гіперандрогенія наднирникова	Гіпертрихоз, олігоменорея, вірильні ознаки будови тіла

зниження тембру голосу, наявність перснеподібного хряща; розміри матки значно відстають від вікової норми; молочні залози та регулярні менструації відсутні.

Окрім ПСД, у пацієнок також відзначають інші ендокринні розлади: двобічну аденому гіперплазії, тиреотоксикоз неімунного генезу, вузловий та дифузний еутиреоїдний зоб, гіперпаратиреоз, соматотропінпродукуючі аденоми гіпофіза. При цьому характерними є такі соматичні порушення: серцева тахіаритмія, гіпербілірубінемія, поліпоз, гіперплазія тимуса, селезінки та підшлункової залози.

Відмічається підвищення секреції 17-кетостероїдів (17-КС) та рівня тестостерону в крові (після проби з дексаметазоном знижується більш ніж на 50-75%).

Неповні форми ПСД

Серед неповних (ізолюваних) форм ПСД розрізняють передчасний розвиток молочних залоз (телархе), статевого оволосіння (адренархе) та передчасний початок менструацій (менархе).

Передчасне телархе — явище досить поширене і є найбільш доброякісним варіантом ПСД. Здебільшого передчасне телархе виникає в дівчаток віком до 3 років і нерідко є першим симптомом справжнього ПСД.

Етіологія транзиторного телархе не визначена, однак у цих пацієнок відмічено високу частоту гострих респіраторних вірусних інфекцій, після яких зазвичай і виникає клінічна маніфестація патології.

Причиною передчасного телархе є транзиторне підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), яке призводить до дозрівання яєчникових фолікулів та короткочасної естрогенної стимуляції. Вважається, що порушення локальної рецепторної чутливості молочних залоз також може бути причиною передчасного телархе. Збільшення молочних залоз часто спостерігається впродовж першого року життя, ступінь їх розвитку не перевищує II стадії (за Таннером), ареоли не мають ознак естрогенізації.



Рис. 2. Синдром Мак-К'юна-Олбрайта-Брайцева: рентгенологічна картина поліостозної фіброзної дисплазії

У деяких дівчаток з передчасним телархе при УЗД в яєчниках візуалізуються фолікули більших за норму розмірів. Розвиток зовнішніх статевих органів гармонійний, завжди відповідає віку. Показники зросту також відповідають віковій нормі, кісткове дозрівання — календарному віку або може бути прискореним у межах 1-2 років. Пубертатний вік настає у звичні терміни, його перебіг не має ускладнень. Під час лабораторної діагностики цієї патології виявляють підвищений рівень ФСГ із широким індивідуальним діапазоном коливань його величин відповідно до препубертатних і пубертатних показників при незначному підвищенні рівня



Рис. 3. Синдром Мак-К'юна-Олбрайта-Брайцева: типова пігментація на шкірі

лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Підвищення рівня пролактину та естрадіолу зазвичай не відмічається.

У 90% дітей старших за 3 роки спостерігається регрес молочних залоз, і пубертат настає в нормальні терміни. Такі дівчатка не потребують гормональної терапії, але повинні протягом усього пубертатного періоду перебувати під наглядом дитячого гінеколога й ендокринолога.

Передчасне адренархе характеризується появою вторинного статевого оволосіння (частіше лобкового) у дітей віком до 8 років.

Патогенез: підвищення концентрації андрогенів (дегідроепіандростерону — ДГЕА) у 3-4-річному віці, що призводить до маніфестації передчасного адренархе без проявів інших вторинних статевих ознак.

У дівчаток з передчасним адренархе найчастіше розвивається оволосіння лобка.

Ступінь оволосіння незначний, відповідає II стадії (за Таннером). Швидкість росту скелета відбувається з незначним прискоренням, кістковий вік випереджає календарний на 1-2 роки. Кінцевий зріст дітей відповідає генетично запрограмованому. При УЗД малого таза розміри матки і яєчників не перевищують фізіологічних показників.

При гормональному дослідженні виявляють підвищення рівня ДГЕА відносно нормативів для пубертатного віку. Рівень тестостерону, показники ЛГ і ФСГ відповідають фізіологічному перебігу препубертатного періоду.

Передчасне адренархе часто є симптомом вродженого АГС, рідше — вірилізуючої пухлини яєчника, наднирника та інших наднирникових форм гіперандрогенії. Дівчата з передчасним адренархе не потребують гормональної терапії і повинні перебувати під наглядом ендокринолога та дитячого гінеколога впродовж усього пубертатного періоду.

Передчасне ізолюване менархе — досить рідкісна патологія, механізм розвитку якої, можливо, пов'язаний із наявністю підвищеної чутливості до естрогенів.

Лікування та спостереження за пацієнтками здійснюють, як при ізолюваній формі телархе.

Діагностика

З метою виявлення та диференціальної діагностики ПСД необхідно провести ретельне візуальне обстеження з оцінкою статевих органів, вивчити динаміку росту дівчинки, визначити її кістковий вік, провести УЗД стану внутрішніх статевих органів, надниркових та грудних залоз, виконати вагіноскопію за показаннями.

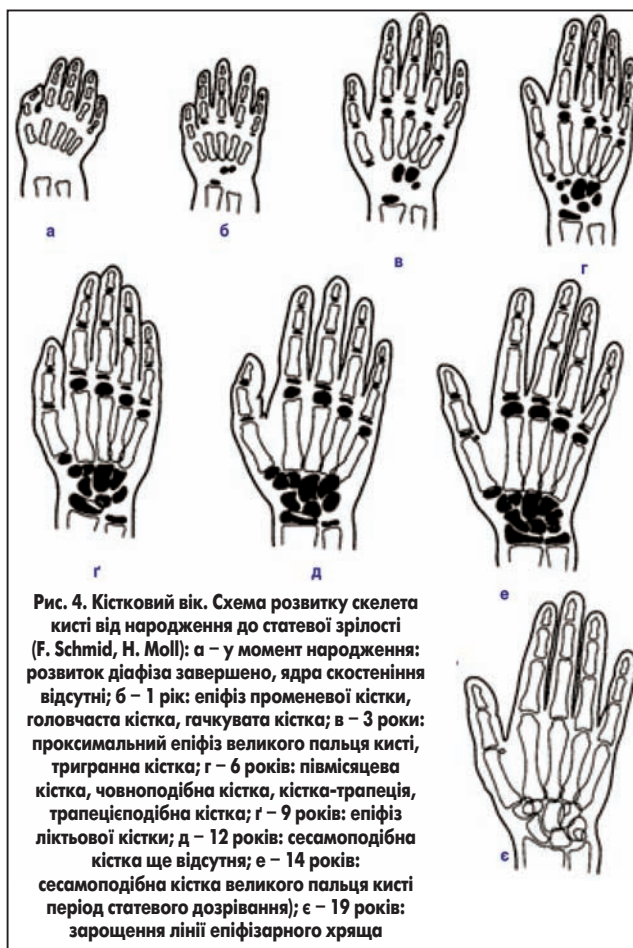


Рис. 4. Кістковий вік. Схема розвитку скелета кисті від народження до статевої зрілості (F. Schmid, H. Moll): а — у момент народження: розвиток діяфіза завершено, ядра скостеніння відсутні; б — 1 рік: епіфіз променевої кістки, головчаста кістка, гачкувата кістка; в — 3 роки: проксимальний епіфіз великого пальця кисті, тригранна кістка; г — 6 років: півмісяцева кістка, човноподібна кістка, кістка-трапеція, трапецієподібна кістка; ґ — 9 років: епіфіз ліктьової кістки; д — 12 років: сесамоподібна кістка ще відсутня; е — 14 років: сесамоподібна кістка великого пальця кисті період статевого дозрівання; є — 19 років: зарощення лінії епіфізарного хряща

Важливим критерієм оцінки стану пацієнтки з ПСД є визначення кісткового віку. За розвитком скелета можна не тільки встановити соматичний вік, а й передбачити час настання статевого дозрівання. Якщо кістковий вік відстає від календарного, то статеве дозрівання запізнюється, якщо ж він випереджає календарний, то статеве дозрівання настає раніше. Поява сесамоподібної кістки великого пальця кисті збігається з початком статевого дозрівання. Враховуючи загальну тенденцію акселерації, нині це спостерігається у більш ранньому віці, ніж раніше: у дівчаток приблизно у 10,5 року, у хлопчиків — у 13 (рис. 4).

Оскільки в основі справжньої форми ПСД часто є патологія ЦНС, для вивчення її стану виконують огляд очного дна, електроенцефалограму, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, призначають консультацію невролога і нейрохірурга.

Передчасну появу симптомів статевого дозрівання також може зумовлювати природжена або набута недостатність щитоподібної залози. Тому при обстеженні дівчаток з ознаками ПСД необхідно визначати функціональний стан щитоподібної залози (за даними УЗД і рівнем гормонів) для виключення його порушення.

З метою виключення ендокринної патології як етіологічного чинника ПСД проводиться вивчення гормонального профілю дівчат. Гормональна діагностика включає: визначення рівнів ЛГ, ФСГ, естрадіолу, пролактину, тестостерону, кортизолу, 17-гідроксипрогестерону, ДГЕА. Для встановлення форми захворювання проводять гормональні діагностичні проби з люліберином, аналогом АКТГ — синактеном, дексаметазоном.

При збиранні анамнезу необхідно також з'ясувати характер статевого розвитку у родичів.

Лікування

Якщо ПСД викликане церебральною патологією, широко використовують препарати, що знижують внутрішньочерепний тиск, та іншу симптоматичну терапію, направлену на нормалізацію функцій ЦНС. За наявності об'ємних утворень головного мозку здійснюють оперативне лікування в спеціалізованих стаціонарах нейрохірургічного профілю.

З метою зменшення симптомів ПСД, уповільнення темпів зростання та закриття зон росту проводять гормональну терапію, зокрема лікування антиестрогенами (андрокур, або ципротерону ацетат) дозовою дозою 50-75 мг щоденно до 8-річного віку.

Ефективними в лікуванні ПСД є аналоги гонадоліберину, зокрема декапептил депо (трипторелін). Принцип терапії полягає у зниженні чутливості гіпофіза до гонадоліберину в результаті тривалої його стимуляції. На початку лікування препарат вводять внутрішньом'язово по одній ін'єкції на 0; 14 і 28-й день. Наступні введення проводять кожні 4 тиж, а у разі недостатньої ефективності ін'єкції можна робити кожні 3 тиж. Дозування препарату здійснюється залежно від маси тіла: <20 кг — 1,875 мг (половина дози); 20-30 кг — 2,5 мг (2/3 дози); >30 кг — 3,75 мг (повна доза). Лікування завершують після досягнення пацієнткою 8-9-річного віку.

Критеріями ефективності терапії вважається: припинення менструацій, значне зменшення, а з часом повне зникнення молочних залоз, оволосіння лобка та соромітних губ, зникнення фолікулів у яєчниках, зменшення розмірів яєчників, зниження базальних рівнів ЛГ та ФСГ, уповільнення зростання та темпів закриття зон росту кісток.

При ПСД яєчникового генезу застосовують оперативне лікування — видалення пухлини. Зазвичай симптоми ПСД зникають через 2-3 тиж після хірургічного втручання. Рекомендовано диспансерне спостереження у дитячого гінеколога протягом 1-2 років.

Медицинские аспекты здоровья женщины, № 2 (88), 2015 г.

Продовження в наступному номері.

Основные аспекты регионарной анестезии в акушерстве и гинекологии

Современная анестезиология располагает широким арсеналом весьма эффективных и безопасных методов обезболивания и не меньшим количеством анестетиков. Врачи акушеры-гинекологи, как и их пациентки, все чаще задаются вопросами: какому методу обезболивания в родах следует отдать предпочтение и почему, с каким риском связано его использование, какой метод анестезии надо использовать при необходимости проведения операции кесарева сечения (КС)? Получить ответы, если не на все, то на самые актуальные междисциплинарные вопросы современной анестезиологии, акушеры-гинекологи смогли во время научно-практической конференции с международным участием «Анестезиологическое обеспечение и неотложные состояния в акушерстве и гинекологии», состоявшейся в конгресс-отеле «Пушча» 5-6 ноября 2015 г. В предлагаемом обзоре речь пойдет о проблемных вопросах акушерской анальгезии и о выборе метода обезболивания при КС, которые подробно рассмотрел в своих докладах заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Юрьевич Кобеляцкий.



Ю.Ю. Кобеляцкий

— Согласно практическим рекомендациям по акушерской анестезиологии, приведенным в руководстве Американского общества анестезиологов (ASA, 2007), выбор метода анестезии должен быть индивидуализирован с учетом факторов риска анестезии, акушерской ситуации и состояния плода (плановая или ургентная операция), а также предпочтений пациентки и квалификации анестезиолога.

В большинстве случаев ургентных оперативных вмешательств, особенно при КС, нейроаксиальные (регионарные) техники анестезии являются более предпочтительными в сравнении с общей анестезией. Начало нейроаксиальной анальгезии не должно ограничиваться достижением определенной степени раскрытия шейки матки; ее следует начинать с учетом индивидуальных особенностей пациентки. Ранняя катетеризация (субарахноидального или эпидурального пространства) целесообразна в тех клинических ситуациях, при которых высока вероятность оперативного родоразрешения (многоплодная беременность, преэклампсия, предполагаемая сложная интубация, ожирение). Это необходимо для того, чтобы по возможности избежать проведения общей анестезии.

Технологии проведения регионарной анестезии непрерывно совершенствуются, вследствие чего повышается безопасность использования данного метода. Так, если до 1985 г. регионарная анестезия была в 2,3 раза безопаснее общей, то после 1985 г. — уже в 16,7 раза (J. Hawkins et al., 1997).

В некоторых центрах время начала нейроаксиальной анальгезии все еще зависит от степени открытия шейки матки. Вместе с тем доказано, что именно в первых родах более раннее начало нейроаксиальной анальгезии по требованию роженицы (открытие <4 см) обеспечивает более эффективное обезболивание и не повышает риск оперативных и инструментальных вмешательств в сравнении с более поздним ее началом (M. Marucci et al., 2007, уровень доказательности I).

В клиническом протоколе акушерской помощи «Кесарево сечение» (МЗ Украины, 2011) указано, что женщинам, которым требуется проведение КС, с целью повышения безопасности, снижения материнской и перинатальной заболеваемости при отсутствии противопоказаний следует проводить регионарную анестезию (степень доказательности А). Нейроаксиальные методы анестезии позволяют роженице оставаться в сознании, быть более активной и раньше начать контактировать с младенцем. К основным методам нейроаксиальной анестезии относятся спинальная, эпидуральная и комбинированная спинально-эпидуральная анальгезия. Рассмотрим каждый из этих методов подробнее.

Спинальная анальгезия

Спинальная анальгезия (СА) характеризуется быстрым развитием блока и возможностью блокады крестцовых сегментов, что

особенно необходимо во втором периоде родов (развитие «седловидного блока»). Этот блок обычно осуществляется применением суфентанила 10 мкг или фентанила 25 мкг и 1,25 мг или 2,5 мг бупивакаина (Лонгокаин[®] Хеви) субарахноидально. Основными осложнениями после применения данного вида обезболивания являются тошнота, рвота, угнетение дыхания, задержка мочеиспускания, зуд. Для их устранения рекомендуется применять налоксон 0,1 мг каждые 15 мин в/в трижды; если эффект отсутствует в течение 45 мин, то проводится инфузия раствором налоксона (0,4 мг/мл) 0,2 мг/час. При отсутствии эффекта в течение 60 мин необходимо увеличить скорость введения раствора налоксона (0,4 мг/мл) до 0,4 мг/час.

Метод спинальной анальгезии при КС стоит предпочесть в том случае, если у пациентки отсутствуют сопутствующие заболевания, эпизоды постпункционной головной боли в анамнезе, а также при условии наличия в свободном доступе в арсенале анестезиолога следующего инструментария и медикаментов: иглы карандашного типа, вазопрессоры (мезатон), спинальный гипербарический бупивакаин (Лонгокаин[®] Хеви).

Эпидуральная анальгезия

Эпидуральная анальгезия (ЭА) более эффективна в устранении боли, чем регионарные методы обезболивания (Howell, 1999; Liu & Sia, 2004, уровень доказательности I). ЭА обеспечивает лучшее обезболивание в сравнении с другими методами, но она связана с повышенным риском инструментальных вмешательств во время родов, более частым применением окситоцина, удлинением второго периода родов. Тем не менее этот метод не оказывает отрицательного влияния на плод и не связан с рождением детей с низкими показателями балльной оценки по шкале Апгар на 5 минуте. Кроме того, ЭА не повышает риск КС и не связана с длительной болью в пояснице (M. Anim-Somuah, R. Smyth, C. Howell, 2005, уровень доказательности I).

Выбор метода ЭА при КС обусловлен наличием у роженицы сопутствующих заболеваний (в первую очередь патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, а также сахарного диабета), прогнозируемым расширением объема оперативного вмешательства, а также необходимостью проведения продленной ЭА. Наиболее оптимальные схемы и анестетики, используемые при

ЭА во время родов, приведены в таблице. В нашей практике на базе Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова широко применяются несколько техник «мобильной» ЭА, позволяющих пациенткам ходить во время родов. Каждая из техник подразумевает введение тест-дозы, болюсное введение и инфузию анестетиков.

1. Эпидуральная техника № 1 (эффективна только в первом периоде родов).

Тест-доза: 30 мг лидокаина + 15 мкг адреналина.

Болюс: 75 мкг фентанила в 15 мл физиологического раствора натрия хлорида.

Инфузия: 2,5 мкг/мл фентанила + 15 мл физиологического раствора натрия хлорида.

2. Эпидуральная техника № 2.

Тест-доза: 30 мг лидокаина + 15 мкг адреналина.

Болюс: 15 мл Лонгокаина[®] 0,5% + 1,7 мкг/мл фентанила + 1,7 мкг/мл адреналина (1:600 000).

Инфузия: 15 мл/ч раствора Лонгокаина[®] 0,0625-0,25%.

3. Эпидуральная техника № 3 (не менее 25% рожениц нуждаются в дополнительном введении препаратов).

Тест-доза: 5 мл Лонгокаина[®] 0,5% + 5 мкг/мл адреналина (1:200 000).

Болюс: 200 мкг гидроморфона.

Инфузия: 15 мл/ч Лонгокаина[®] 0,03% + 5 мкг/мл гидроморфона.

Доказанная эффективность мобильных техник ЭА и их положительное влияние на родовый процесс делает их предпочтительными для эпидурального обезболивания родов. В то же время метод комбинированной спинально-эпидуральной анальгезии (КСЭА) обеспечивает лучшее обезболивание на ранней стадии родов после постановки катетера (M. Wilson et al., 2002).

Комбинированная спинально-эпидуральная анальгезия

Основным преимуществом метода КСЭА является его высокая безопасность. Наличие современных расходных материалов для проведения КСЭА, быстрое наступление обезболивающего эффекта, а также возможность сокращения первого периода родов обосновывают широкое применение данного метода анестезии в современной оперативной гинекологии по сравнению с остальными методами (J. Xing et al., 2015). Стоит также отметить, что КСЭА не влияет на риск послеродовых нарушений со стороны мышц тазового дна

у первородящих женщин после самостоятельных родов и характеризуется в основном положительными отзывами рожениц.

Проведение КСЭА рекомендуется в случае необходимости выполнения операции КС при отсутствии выраженной сопутствующей патологии, постпункционной головной боли в анамнезе, в случае неясного объема и длительности оперативного вмешательства, а также при существующей необходимости быстрого развития блока или продленной ЭА.

Следует отметить, что частота использования того или иного метода анальгезии при КС на базе Областной клинической больницы г. Днепропетровска за период с 2006 по 2012 г. претерпела значительных изменений. В 2006 г. количество проведенных КСЭА составляло 9%, в то время как ЭА — 75%, а СА — 8%. Начиная с 2012 г. и вплоть до настоящего времени частота проведения КСЭА составляет около 75%, СА — 20%, а ЭА — 3,5%. Основной причиной отказа от широкого использования ЭА являлся, прежде всего, длительный латентный период развития блока.

Для проведения регионарной анестезии при КС с учетом зоны сегментарной иннервации, скорости наступления анестезии, качества блока и предсказуемости его распространения препаратами выбора являются гипербарические растворы (бупивакаин).

При использовании гипербарического бупивакаина в положении сидя для планового кесарева сечения интратекальный блок схож по протяженности и длительности как при однократной СА, так и при КСЭА, с или без расширения объема эпидурального пространства (A. Tyagi et al., 2009).

Наиболее оптимальная доза гипербарического бупивакаина (Лонгокаин[®] Хеви) для проведения КСЭА, в том числе и для качественной анестезии послеоперационной боли, обычно не превышает 5 мг/мл. В некоторых источниках приводится расчет дозировки бупивакаина в объеме 0,036 мг/см роста пациентки (G. Danelli et al., 2001). Такая дозировка позволяет избежать продолжительного моторного блока, не ослабляя при этом силу блокады и не ухудшая качество послеоперационной анальгезии (E. Lew et al., 2004; D. Choi et al., 2000).

По данным J. Ramanathan (2001), наиболее оптимальный режим КСЭА включает введение 1,25 мг изобарического бупивакаина с 25 мкг фентанила субарахноидально и эпидуральную инфузию 0,0625-0,125% бупивакаина с 2-4 мкг/мл фентанила при скорости введения 12-15 мл/ч. Однако использование изобарического бупивакаина связано с более высоким риском развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (выраженное снижение АД, брадикардия) в отличие от гипербарического бупивакаина (Г.В. Филиппович, Е.М. Шифман, 2009).

Таблица. Местные анестетики, используемые при ЭА в родах. Фракционное введение и постоянная инфузия		
Местный анестетик	Фракционное введение	Постоянная инфузия
Бупивакаин (Лонгокаин [®])	5-10 мл 0,125-0,375% раствора каждые 60-120 мин	0,0625-0,25% раствор 8-15 мл/час
Лидокаин	5-10 мл 0,75-1,5% раствора каждые 60-90 мин	0,5-1,0% раствор 8-15 мл/час
Ропивакаин	5-10 мл 0,2% раствора каждые 30-40 мин	0,2% раствор 6-15 мл/час

Поэтому мы рекомендуем использовать отечественный препарат гипербарического бупивакаина **Лонгокаин® Хеви**, который применяется для проведения КСЭА в Днепропетровской областной клинической больнице имени И.И. Мечникова по следующей схеме:

- для индукции аналгезии: 2,5 мг бупивакаина + 5–15 мкг фентанила субарахноидально;

- для продленной инфузии: 0,1% изобарического бупивакаина + 2 мкг/мл фентанила в качестве начальной дозы и 0,0625% лонгокаина изобарического + 0,25 мкг/мл фентанила как последующий автоматический болюс.

Наиболее частыми осложнениями вследствие проведения регионарной анестезии являются транзиторные неврологические симптомы и токсическое воздействие препаратов. Доказано, что при использовании лидокаина, в отличие от бупивакаина, существует высокий риск развития транзиторных неврологических реакций, таких как боль в ягодицах или нижних конечностях после полного разрешения субарахноидального блока. Частота транзиторных неврологических реакций при использовании лидокаина составляет 14–30%, при применении бупивакаина – 3–5% (D. Zaric, C. Christiansen, N. Pace et al., 2005; уровень доказательности I). Что же касается токсичности местных анестетиков (в частности, системной токсичности по отношению к ЦНС), то она, как правило, возникает при непреднамеренной внутрисосудистой инъекции, при абсорбции препарата после периферической инъекции, а также при достижении высоких концентраций препарата при проведении межреберной и эпидуральной анестезии. Тем не менее местные анестетики не вызывают необратимого повреждения ЦНС. Существует корреляция между силой анестетического действия при внутривенном введении и развитием токсических изменений ЦНС. Нужно понимать, что развитие токсических эффектов со стороны ЦНС во многом зависит от темпов инфузии препаратов и скорости нарастания их концентрации.

Собравшие вместе экспериментальные и клинические доказательства позволили Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии выпустить руководства (AAGBI, 2007), в которых настоятельно рекомендуется держать в срочном доступе жировые эмульсии (интралипид 20%) при использовании потенциально токсических доз местных анестетиков (J. Picard et al., 2009).

Учитывая довольно высокий риск развития системной токсичности, регионарную анестезию никогда нельзя проводить при отсутствии реанимационного оборудования и надежного венозного доступа. Для снижения риска системной токсичности требуется выполнять следующие меры предосторожности:

- при расположении места инъекции в непосредственной близости от кровеносных сосудов нужны чистые аспирации, осторожная фиксация иглы, а также обязательное использование тестовых доз и мелких инъекций;

- тщательное наблюдение за состоянием пациентки должно осуществляться даже в случае отрицательного результата при введении тестовой дозы;

- всегда иметь в непосредственной близости не менее 500 мл жировой эмульсии (интралипид 20%).

Важным является тот факт, что при оценке риска регионарной аналгезии в родах анестезиолог должен быть гибким в принятии решений и руководствоваться скорее особенностями конкретной пациентки и ее пожеланиями, нежели просто следовать общим централизованным рекомендациям (L. Bethune, N. Harper et al., 2004).

Какой метод регионарной анестезии предпочтительнее использовать при КС?

Спинальная, эпидуральная либо комбинированная спинально-эпидуральная аналгезия не являются взаимозаменяемыми техниками и имеют свои преимущества в различных клинических ситуациях. Поэтому выбор техники анестезии определяется акушерской ситуацией, состоянием роженицы и плода, анатомическими особенностями пациентки, объемом предполагаемого оперативного вмешательства, а также квалификацией анестезиолога и наличием соответствующего анестезиологического обеспечения.

Избранная техника анестезии должна соответствовать потребностям и предпочтениям пациентки, навыкам врача, а также наличию требуемых ресурсов. Длительная ЭА может использоваться для снижения концентрации местного анестетика, повышения качества аналгезии и блока, а также для минимизации моторного блока.

Определив методику регионарной анестезии, выбор препарата следует осуществлять с учетом наибольшей эффективности при использовании в минимальной дозе, опираясь при этом на доказательную базу данных о безопасности и эффективности применяемого средства. Согласно данным клинических исследований,

а также с учетом мирового опыта средством выбора для проведения регионарной анестезии в родах, в том числе и при КС, является гипербарический бупивакаин. В условиях динамически развивающегося фармацевтического рынка Украины в течение последних лет среди препаратов для проведения местной анестезии ведущие позиции благодаря своему высокому качеству и подтвержденной безопасности по праву занимает раствор для инъекций гипербарического бупивакаина **Лонгокаин® Хеви**, который выпускает известная отечественная фармацевтическая компания Юрия-Фарм.

Подготовил **Антон Вовчек**

3



Мистецтво без болю!

ЛОНГОКАІН®
bupivacaine

ДЛЮЧА РЕЧОВИНА: bupivacaine, 1 мл розчину містить бупівакаїну гідрохлориду безводного 2,5/5 мг

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Розчин для ін'єкцій, **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА:** Препарати для місцевої анестезії. Аміди. Бупівакаїн.

ЛОНГОКАІН® 2,5 мг/мл по 200 мл у флаконі. ПОКАЗАННЯ: місцева анестезія шляхом інфільтрації, регіональна анестезія (тулуба та спінний), блокада периферичних нервів (тулуба та спінний), блокада центральних нервів (епідуральних та спінних), хірургічна анестезія або знеболювання, включаючи акушерські процедури. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Небажані ефекти, спричинені самим препаратом, може бути важко відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нервів (такі як зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ, спричинених безпосередньо головною функцією (такі як ушкодження нервів), явищ, непрямою причиною яких стала головна функція (такі як епідуральний абсцес). Дуже поширені: загальні: нудота, 3 боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія. Поширені (1/10 – 1/100): з боку серцево-судинної системи: брадикардія, тахікардія, артеріальна гіпертензія. 3 боку ЦНС: парестезія, запаморочення, головний біль (в результаті лямбдарної/спинномозкової пункції), 3 боку ШКТ: блювання. 3 боку сечостатевої системи: затримка сечі. Загальні: гіпертермія. Непоширені (1/100 – 1/1000): з боку ЦНС: симптоми токсичності (судороги, навалоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія), гіпестезія (послаблення відчуттів), парез. Рідкі (< 1/1000): загальні: алергічні реакції, в найтяжчих випадках – анафілактичний шок, кошокоість, ділопія. 3 боку ЦНС: невропатія, ушкодження периферичних нервів, арахноїдит, паралітич. 3 боку органів зору: ділопія (двоїння в очах), страбизм (косожість). 3 боку серцево-судинної системи: зупинка серця, серцеві аритмії. 3 боку дихальних шляхів: пригнічення дихання. Побічні реакції, спричинені введенням препарату, може бути важко відрізнити від фізіологічної дії самої анестезії (наприклад, зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ, ускладнень, спричинених безпосередньо (наприклад, гематома спинного мозку) або опосередковано (наприклад, менингіт, епідуральний абсцес) голою для пункції або явищ, пов'язаних із витоком спинномозкової рідини (наприклад, головний біль після поступального протоколу). Під час спінної анестезії, головний біль, що частіше виникає у молодих пацієнтів, можна було б попередити, використовуючи голки 25 калібру. Крім того, такі неврологічні ускладнення, що призводять до повільного та неповного одужання або до відсутності одужання, можуть виникати після епідуральної або спінної анестезії: стійка радікулопатія, периферична нейропатія паралітич (паралітич кінцівок), частковий або повний синдром кінського хвоста, що проявляється у вигляді сечовипускання, нетримання калу та сечі, втрати відчуття в променях і статевої функції, стійкої анестезії (втрата чутливості), парестезії (відчуття оніміння, поколювання, печіння), слабкості, паралічу нижніх кінцівок і втрата контролю сфінктера, всі вони можуть призводити до повільного та неповного одужання або до відсутності одужання, внутрішньочерепна субдуральна гематома

ЛОНГОКАІН® 5 мг/мл по 5 мл у ампулах № 10. ПОКАЗАННЯ: Інфільтраційна анестезія у випадках, коли необхідно досягти значної тривалості ефекту (для усунення післяопераційного болю). Тривала проводникова анестезія або епідуральна анестезія у випадках, коли протипоказане додання адреналіну та небажане застосування опіоїдних мікрокатетів. Анестезія в акушерстві. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Небажані ефекти, спричинені самим препаратом, може бути важко відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нервів (такі як зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ, спричинених безпосередньо головною функцією (такі як ушкодження нервів), явищ, непрямою причиною яких стала головна функція (такі як епідуральний абсцес). Дуже поширені (< 1/100): загальні: нудота, 3 боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія. Поширені (1/10 – 1/100): з боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпертензія, 3 боку ЦНС: парестезія, запаморочення, 3 боку ШКТ: блювання, 3 боку сечостатевої системи: затримка сечі. Непоширені (1/100 – 1/1000): з боку ЦНС: симптоми токсичності (судороги, навалоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія), Подвійні (< 1/1000): загальні: алергічні реакції, в найтяжчих випадках – анафілактичний шок, 3 боку ЦНС: невропатія, ушкодження периферичних нервів, арахноїдит, парез та паралітич. 3 боку органів зору: двоїння в очах, 3 боку дихальних шляхів: пригнічення дихання. РП 010058. UA/12900/01/02 від 25.04.2013 №343

ЛОНГОКАІН® ХЕВІ по 5 мл у флаконах. ПОКАЗАННЯ: Спинальна анестезія в хірургії (наприклад при урологічних хірургічних операціях, хірургії нижніх кінцівок тривалістю 2-3 години, абдомінальної хірургії тривалістю 45-60 хв), **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Профілі безпеки Лонгокаїну® ХЕВІ такий самий, як і інших анестетиків тривалої дії, що застосовуються для інтракраніальної анестезії. Побічні реакції, обумовлені препаратом, важко відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нервів (наприклад зменшення артеріального тиску, брадикардія, тимчасова затримка сечі). Також важко виділити стани, спричинені безпосередньо процедурою (спінна гематома) або опосередковані пункцією (менингіт, епідуральний абсцес), або стани, пов'язані з втратою цереброспінальної рідини (постуральний головний біль після пункції). Дуже поширені (< 1/100): ШКТ: нудота. Серцево-судинні: артеріальна гіпотензія, брадикардія. Поширені (1/10 – 1/100): ЦНС: головний біль після проведення лямбдарної пункції, ШКТ: блювання. Сечостатева система: затримка сечі, нетримання сечі. Непоширені (1/100 – 1/1000): з боку ЦНС: симптоми токсичності (судороги, навалоротова парестезія, ЦНС: парестезія, парез, дизестезія, Кістково-м'язові: слабкість м'язів, біль у суглобах). Подвійні (< 1/1000): серцево-судинні: зупинка серця. Загальні: алергічні реакції, анафілактичний шок, ЦНС: випадкова повна спінна блокада, паралітич, параліч, невропатія, арахноїдит. Дихальні шляхи: пригнічення дихання. РП 010061. UA/12901/01/02 від 25.04.2013 №343

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних робітників. Перед використанням слід обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування.

ЮРІЯ-ФАРМ



Екстрагенітальна патологія та вагітність: ПРАКТИКУМ

А.Ю. Лиманська, к. мед. н., провідний науковий співробітник, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Особливості ведення вагітності і пологів у жінок з вродженими вадами серця згідно з рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів

Дослідження останніх років доводять, що збільшується частота материнських смертей, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями, тому необхідним є мультидисциплінарний підхід до консультування таких жінок в прекоцепційному періоді, спостереження та консультування в перинатальному періоді із залученням лікарів різних спеціальностей: акушерів, кардіологів, анестезіологів і кардіохірургів, які мають досвід у догляді за такою групою пацієнток. На окрему увагу заслуговує проблема виношування вагітності на тлі вроджених вад серця. Ефективна корекція стану серцево-судинної системи при цій патології є запорукою попередження тяжких серцевих подій та негативних перинатальних результатів.

Легенева гіпертензія і вагітність

Легенева гіпертензія включає в себе групу захворювань, що відрізняються за патогенезом, в тому числі легенево-артеріальну гіпертензію, легенево-гіпертензію, пов'язану з ураженням лівих камер серця, легенево-гіпертензію, пов'язану із захворюваннями легень і/або гіпоксією, тромбоемболічну легенево-гіпертензію і легенево-гіпертензію неясного або складного походження. До легеневої артеріальної гіпертензії відносять ідіопатичну і спадкову форми захворювання, а також легенево-гіпертензію при вроджених вадах серця (оперованих і неоперованих). Середній тиск у правому передсерді ≥ 25 мм рт. ст. вказує на наявність легеневої гіпертензії. Високий ризик материнської смертності (30–50% в дослідженнях минулого сторіччя і 17–33% в дослідженнях, опублікованих останнім часом) відмічали у пацієнток з тяжкою легеневою артеріальною гіпертензією та синдромом Ейзенменгера. Смерть можлива в останньому триместрі вагітності і в перші місяці після пологів внаслідок різкого підвищення тиску в легеневій артерії, тромбозу легеневої артерії або рефрактерної правшлуночкової недостатності. Летальний результат можливий у пацієнток, у яких до або під час вагітності відсутні або були легко виражені функціональні порушення. Факторами ризику материнської смерті є пізня госпіталізація, тяжкість легеневої гіпертензії і загальна анестезія. Ризик, ймовірно, збільшується при більш значному підвищенні тиску в легеневій артерії. Однак навіть помірна легенева гіпертензія може прогресувати при вагітності в результаті зниження периферичного судинного опору і перевантаження правого шлуночка.

Акушерський ризик і ризик ускладнень у новонародженого

Показник виживання новонароджених становить 87–89%.

Тактика ведення

У разі настання вагітності рекомендують її переривання. З урахуванням ризику, що асоціюється з анестезією, переривання вагітності слід проводити в спеціалізованому центрі (перинатальний центр III рівня – ДУ «ІПАГ НАМНУ»), який займається лікуванням пацієнтів з серцево-судинною патологією. Якщо пацієнтка вирішує зберегти вагітність, незважаючи на існуючий ризик ускладнень, вона повинна перебувати під наглядом у спеціалізованому центрі, в якому доступні всі можливі методи лікування. Потрібно вживати всіх заходів, необхідних для підтримки об'єму циркулюючої крові і профілактики системної артеріальної гіпотензії, гіпоксії та ацидозу, які можуть провокувати розвиток рефрактерної серцевої недостатності. За наявності гіпоксемії призначають оксигенотерапію. Для покращення гемодинаміки під час пологів іноді використовують простагліцин внутрішньовенно або ілопрост у вигляді аерозолу до пологів і у перипартальному періоді. Якщо до вагітності пацієнтці була потрібна антикоагулянтна терапія,

то її слід продовжити під час вагітності. Існують дослідження щодо покращення стану вагітної з вираженою легеневою гіпертензією за допомогою силданефілу.

Синдром Ейзенменгера

Пацієнтки з синдромом Ейзенменгера потребують особливої уваги, враховуючи поєднання легеневої гіпертензії з ціанозом внаслідок наявності шунта (скидання) крові справа наліво. Системна вазодилатація посилює скидання крові і знижує легеневий кровообіг, що призводить до збільшення ціанозу і, зрештою, до зниження серцевого викиду. Спостерігається висока материнська смертність (20–50%) переважно в пери- і постпартальному періоді.

Акушерський ризик і ризик ускладнень у новонародженого

Ціаноз матері негативно впливає на стан плода.

Тактика ведення

Спостереження. У разі вагітності необхідно обговорити з жінкою ризик можливих ускладнень і запропонувати переривання вагітності. Проте переривання вагітності також асоціюється з ризиком ускладнень. Якщо жінка хоче зберегти вагітність, їй показано спостереження в спеціалізованому лікувальному закладі (перинатальному центрі III рівня). У пацієнток з ціанозом велика ймовірність тромбоемболій, тому в таких випадках слід обговорити доцільність тромбопрофілактики після вивчення стану гемостазу крові. Антикоагулянти слід застосовувати обережно, оскільки пацієнти з синдромом Ейзенменгера схильні до розвитку кровохаркання і тромбозитопенії. Відповідно, користь і ризик антикоагулянтної терапії оцінюють індивідуально. У пацієнток із серцевою недостатністю застосовують діуретики в мінімальній ефективній дозі, щоб уникнути згущення крові і зменшення об'єму циркулюючої крові. Часто спостерігаються мікроцитоз і залізодефіцит. У таких випадках призначають препарати заліза всередину (мальтофер) або внутрішньовенно (венофер). Доцільно регулярно контролювати клінічний стан, сатурацію крові киснем і проводити розгорнутий аналіз крові.

Пологи. При погіршенні стану матері чи плода показано кесарів розтин. З урахуванням ризику, що асоціюється з анестезією, розродження слід проводити у спеціалізованому центрі, що має досвід ведення таких хворих. В інших випадках своєчасна госпіталізація, планові пологи і регіонарна анестезія дозволяють поліпшити результати.

Ціанотичні вади серця без легеневої гіпертензії

Ціанотичні вроджені вади серця у розвинутих країнах світу зазвичай оперують до вагітності. Але деякі пацієнтки з неоперабельними вадами доживають до репродуктивного віку. Ускладнення (серцева недостатність, тромбози легеневої

або інших артерій, надшлуночкові аритмії, інфекційний ендокардит) розвиваються у 30% таких пацієнток. Якщо насичення крові киснем становить менше 85%, вагітність протипоказана, враховуючи високий ризик материнської та фетальної смертності. Якщо насичення крові киснем у спокої становить 85–90%, рекомендовано виміряти його вдруге при фізичному навантаженні. При швидкому і значному зниженні насичення крові киснем вагітність асоціюється з несприятливим прогнозом.

Акушерський ризик і ризик ускладнень у новонародженого

Ступінь гіпоксемії у матері – це важливий предиктор наслідків вагітності. При насиченні материнської крові киснем близько 90% – прогноз сприятливий (частота внутрішньоутробної загибелі плода менше 10%). Проте при зниженні сатурації менше 85% ймовірність народження живої дитини суттєво знижується.

Тактика ведення

Спостереження. Під час вагітності рекомендовано обмеження фізичної активності та призначення оксигенотерапії (під контролем сатурації кисня). З огляду на підвищення ризику парадоксальних емболій, велике значення має профілактика венозного стазу (носіння компресійних панчош, збільшення рухової активності). Якщо необхідний тривалий постільний режим, рекомендовано профілактичне введення гепарину. Гематокрит і рівень гемоглобіну не вважають надійними показниками гіпоксемії. У жінок з ціанотичними вадами серця велика загроза тромбоемболії, тому після аналізу гемостазу необхідно обговорити доцільність тромбопрофілактики.

Медикаментозна терапія. Якщо показники гемостазу нормальні, показана тромбопрофілактика низькомолекулярними гепаринами. Діуретики і препарати заліза застосовують так само, як у пацієнток з синдромом Ейзенменгера.

Пологи. У більшості випадків рекомендовано вагінальні пологи. Якщо стан матері або плоду погіршується, виконують плановий ранній кесарів розтин. З огляду на ризик, пов'язаний з анестезією, його проводять у спеціалізованому центрі, що має досвід лікування таких пацієнток (перинатальний центр III рівня – ДУ «ІПАГ НАМНУ»). В інших випадках своєчасна госпіталізація, планові пологи і регіонарна анестезія дозволяють покращити наслідки для матері.

Важка обструкція вихідного тракту лівого шлуночка

Важка обструкція вихідного тракту лівого шлуночка, що має виражену клінічну симптоматику – це протипоказання до вагітності. Лікування слід проводити до настання вагітності.

Дефект міжпередсердної перетинки

Більшість жінок з дефектом міжпередсердної перетинки добре переносять вагітність. Вагітність протипоказана тільки при наявності легеневої



А.Ю. Лиманська

артеріальної гіпертензії або синдрому Ейзенменгера. При гемодинамічно значимому дефекті міжпередсердної перетинки операцію слід провести до вагітності. У більшості випадків можливі самостійні вагінальні пологи.

Дефект міжшлуночкової перетинки

Якщо є великий дефект міжшлуночкової перетинки з легеневою гіпертензією, то згідно з рекомендаціями, потрібно спостереження за вагітною з високим ризиком ускладнень на тлі наявності легеневої гіпертензії.

При невеликих дефектах без дилатації лівих камер серця ризик ускладнень під час вагітності низький. У жінок з оперованим дефектом міжшлуночкової перетинки прогноз сприятливий, якщо збережена функція лівого шлуночка. До вагітності необхідно виключити наявність залишкового дефекту, виміряти розміри серця і тиск у легеневій артерії. Показано самостійні вагінальні пологи.

Атріовентрикулярна комунікація (дефект атріовентрикулярної перетинки)

У жінок з оперованою вадою вагітність зазвичай добре переноситься, якщо залишкова регургітація крові невелика, а функція шлуночків залишається в нормі (клас II за класифікацією ВООЗ). У жінок з тяжкою (залишковою) регургітацією крові і/або порушенням функції шлуночків доцільно провести реконструктивну операцію до вагітності. До настання вагітності необхідно обговорити можливість корекції гемодинамічно значущого дефекту атріовентрикулярної перетинки. Під час вагітності спостерігається розвиток аритмій і погіршення функціонального класу за NYHA, а також наростання регургітації крові. Ризик серцевої недостатності підвищений тільки у жінок з тяжкою регургітацією і порушеною функцією лівого шлуночка.

Тактика ведення

Спостереження. Консультація кардіолога таким жінкам потрібна, принаймні, один раз в кожному триместрі. У пацієнток з помірною або тяжкою регургітацією крові або порушеною функцією лівого шлуночка клінічне обстеження та ехокардіографію слід проводити щомісяця або кожні 2 міс. У пацієнток з дефектом атріовентрикулярної перетинки існує загроза парадоксальних тромбоемболій.

У більшості випадків можливі самостійні вагінальні пологи.

Коарктація аорти

У оперованих жінок з коарктацією аорти вагітність зазвичай переноситься добре (клас II за ВООЗ). При наявності вираженої коарктації операцію слід провести до вагітності. У жінок з неоперованою коарктацією аорти або залишковою гіпертонією, залишковою коарктацією або

Узагальнені рекомендації по веденню вагітності у жінок з вродженими вадами серця

- Рекомендується регулярне спостереження під час вагітності (кожен місяць, або 1 раз в 2 місяці).
- Пацієнткам з аномалією Ебштейна з ціанозом та/або серцевою недостатністю вагітність не рекомендується; лікування слід проводити до вагітності.
- При наявності клінічних симптомів серцевої недостатності у жінок з вираженою дилатацією правого шлуночка внаслідок тяжкої легеневої регургітації до вагітності слід провести протезування клапана легеневої артерії (біопротез).
- При відсутності симптомів серцевої недостатності у жінок з вираженою дилатацією правого шлуночка внаслідок тяжкої легеневої регургітації можливе протезування клапана легеневої артерії до вагітності.
- Всім жінкам з двостулковим аортальним клапаном слід провести дослідження висхідної аорти до вагітності; якщо діаметр аорти >50 мм, показано хірургічне втручання.
- У пацієнток з кровообігом Фонтена під час вагітності показана антикоагуляційна терапія.
- У жінок із легеневою гіпертензією антикоагуляційна терапія обґрунтована, якщо передбачається тромбоемболія легеневої артерії як причина

(в тому числі часткова) підвищення тиску в легеневій артерії.

- Жінкам, які отримували терапію з приводу легеневої гіпертензії до вагітності, слід її продовжити з урахуванням можливого ризику тератогенних ефектів.

Вагітність не рекомендується:

- Жінкам з легеневою гіпертензією.
- Жінкам із ступенем насичення крові киснем менше 85%.
- Жінкам з транспозицією великих артерій і системним правим шлуночком з вираженим порушенням його функції та/або з тяжкою трикуспідальною недостатністю.
- Пацієнткам з кровообігом Фонтена з порушеною функцією шлуночків та/або помірно або тяжкою клапанною недостатністю, ціанозом або ентеропатією з втратою білка.

аневризмою аорти під час вагітності та пологів підвищений ризик розриву аневризми аорти та аневризми церебральної артерії. Інші фактори ризику цього ускладнення включають в себе дилатацію аорти і двостулковий аортальний клапан. Ці стани слід корегувати до вагітності.

Описано збільшення частоти прееклампсії та невиношування вагітності.

Тактика ведення

Необхідно ретельний контроль артеріального тиску і регулярні консультації кардіолога (принаймні, один раз на місяць). При артеріальній гіпертонії проводять антигіпертензивну медикаментозну терапію (метилдофа, β-адреноблокатори, антагоністи кальцію, в разі необхідності клофелін), хоча агресивного лікування у пацієнток з залишковою коарктацією аорти слід уникати для профілактики гіпоперфузії плаценти. Під час вагітності можливе чересніжне втручання на аорті, однак воно супроводжується більш високим ризиком розшарування стінки аорти і повинно проводитись тільки при збереженні важкої гіпертонії, незважаючи на максимальну медикаментозну терапію і при погіршенні стану матері чи плода. При застосуванні захищених стентів можливе зниження ризику розшарування стінки аорти.

Пологи. Кращий метод розродження — самостійні вагінальні пологи під епідуральною анестезією, особливо у хворих з гіпертонією.

Аортальний стеноз

Вроджений аортальний стеноз найчастіше є наслідком патології двостулкового аортального клапану. Швидкість прогресування стенозу у молодих людей нижче, ніж у літніх. Двостулковий стеноз аортального клапану може супроводжуватися дилатацією і розшаруванням стінки аорти, тому до і під час вагітності слід вимірювати діаметр аорти. Ризик розшарування стінки аорти під час вагітності збільшується. Всім жінкам з двостулковим аортальним клапаном слід проводити візуалізацію висхідної аорти до вагітності і обговорювати можливість хірургічного втручання, якщо діаметр аорти перевищує 50 мм. Рекомендації по веденню вагітних жінок з аортальним стенозом, двостулковим аортальним клапаном та дилатацією стінки аорти ми виклали в попередніх номерах видання.

Тетрада Фалло

У неоперованих жінок до вагітності доцільно провести хірургічне втручання. Після операції з приводу тетради Фалло пацієнтки зазвичай добре переносять вагітність (клас II за ВООЗ). Частота ускладнень з боку серця під час вагітності досягає 12%. Можуть спостерігатись аритмії і прогресування серцевої недостатності. Інші ускладнення включають в себе тромбоемболії, прогресуючу дилатацію кореня аорти і ендокардит. Дисфункція правого шлуночка та/або легенева регургітація середнього та тяжкого ступеня — це фактори ризику серцево-судинних

ускладнень, а вагітність може асоціюватися з поступовим збільшенням діаметра правого шлуночка. При наявності клінічних проявів вираженої дилатації правого шлуночка, що пов'язана з тяжкою легеневою регургітацією, слід обговорити можливість протезування клапана до настання вагітності.

Ризик ускладнень у новонароджених підвищений.

Тактика ведення

Спостереження. У більшості випадків достатньо огляду в кожному триместрі. Жінкам з тяжкою легеневою регургітацією показано дослідження серця, включаючи ехокардіографію, кожен місяць або 1 раз на 2 місяці. Якщо під час вагітності розвивається правощлуночкова недостатність, слід почати лікування діуретиками і рекомендувати значне обмеження фізичного навантаження або постільний режим. При відсутності відповіді на консервативне лікування показано протезування клапана і/або передчасне розродження.

Пологи. Практично у всіх випадках кращим методом розродження вважають вагінальні пологи.

Аномалія Ебштейна

У жінок з аномалією Ебштейна без ціанозу і серцевої недостатності вагітність часто переноситься добре (клас II за ВООЗ). При наявності ціанозу і/або серцевої недостатності рекомендується лікування до вагітності. У таких випадках вагітність не рекомендується. При наявності тяжкої недостатності трикуспідального клапану слід виконати протезування клапану до вагітності. Порушення гемодинаміки, що мають розвиток під час вагітності, залежать в основному від тяжкості трикуспідальної недостатності та функції правого шлуночка. У таких пацієнток часто спостерігаються дефект міжпередсердної перетинки і синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта. Частота аритмій під час вагітності може збільшитись. Виникнення аритмій погіршують прогноз.

Ризик передчасних пологів та внутрішньоутробної загибелі плода підвищено.

Тактика ведення

Спостереження. Навіть при важкій трикуспідальній недостатності, що супроводжується серцевою недостатністю, під час вагітності можливе медикаментозне лікування. У жінок з аномалією Ебштейна і скиданням крові через міжпередсердну перетинку під час вагітності можливі зміни напруження скидання крові і розвиток ціанозу. Є також ризик парадоксальних емболій.

Пологи. Практично у всіх випадках кращим методом розродження є вагінальні пологи.

Вроджена корегована транспозиція магістральних артерій

У пацієнтів з вродженою корегованою транспозицією великих артерій ризик залежить

від функціонального стану пацієнток, функції шлуночків, наявності аритмій і супутніх вад. У таких пацієнтів підвищений ризик розвитку ускладнень, таких як аритмії (іноді такі, що загрожують життю) і серцевої недостатності (клас III за ВООЗ). У жінок з подібними вадами часто розвивається атріовентрикулярна блокада, тому β-адреноблокатори слід застосовувати дуже обережно. У 10% пацієнток спостерігається незворотне зниження функції правого шлуночка. Жінкам з III-IV функціональним класом по NYHA, з вираженою дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду менше 40%) або тяжкою трикуспідальною регургітацією вагітність не рекомендується.

Частота внутрішньоутробної смерті плода підвищена.

Тактика ведення

Спостереження. Рекомендовано кожні 4-8 тижнів оцінювати функцію правого шлуночка за допомогою ехокардіографії, оцінювати клінічні симптоми і серцевий ритм.

Пологи. При відсутності симптомів жінкам з помірно порушеною або нормальною функцією шлуночків рекомендуються вагінальні пологи. При погіршенні функції шлуночків слід провести кесарів розтин, щоб уникнути розвитку або наростання серцевої недостатності.

Кровообіг Фонтена

Хоча завершення вагітності можливе у частини пацієнток за умов інтенсивного моніторингу, проте ризик ускладнень є середнім або високим (клас III-IV за ВООЗ). Ризик ускладнень у жінки, ймовірно, вище при неоптимальному кровообігу, тому рекомендується ретельно оцінювати його до вагітності. Описані випадки передсердних аритмій і наростання функціонального класу за NYHA. Жінкам із ступенем насичення киснем у спокої <85%, зниженою функцією шлуночків та/або помірно або тяжкою регургітацією або ентеропатією з втратою білка вагітність не рекомендується.

Частота ускладнень (передчасні пологи, низька маса тіла при народженні та внутрішньоутробна загибель плода) досягає 50%.

Тактика ведення

Спостереження. Рекомендовано часте спостереження під час вагітності і протягом перших тижнів після пологів (кожні 3-4 тижні) в спеціалізованому відділенні. Використання інгібіторів АПФ протипоказано. Існує високий ризик тромбоемболічних ускладнень під час вагітності, що може бути показанням до проведення терапії антикоагулянтами.

Пологи. Рекомендуються вагінальні пологи. При погіршенні функції шлуночків доцільно виконати плановий кесарів розтин у спеціалізованому центрі, щоб уникнути розвитку або наростання серцевої недостатності.

Список літератури знаходиться в редакції.

У відділі акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (керівник — д. мед. н., професор Ю.В. Давидова) з метою зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності (СН) проводилось трирічне наукове дослідження (2013-2015 рр.). З урахуванням рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (2012), за результатами дослідження, були розроблені нові підходи до діагностики, лікування і прогнозування ускладнень у вагітних з даною патологією.

Згідно з рекомендаціями українських кардіологів, що були імplementовані в наше дослідження, у разі клінічної підозри на виникнення СН, симптоматики, що гостро розвинулася, патологічної графіки електрокардіограми, рівня мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) >100 пкг/мл і даних ЕХОКГ можливо формулювати діагноз СН і проводити орієнтовну оцінку прогнозу. За умови відсутності гострої ситуації і рівня BNP >35 пкг/мл та за наявності клінічних ознак СН також можливо формулювати цей діагноз.

Визначення BNP є надійним скринінговим тестом для діагностики СН у малосимптомних пацієнток та раннім маркером, який відображає величину індивідуального кардіоваскулярного ризику, прогноз перебігу захворювання і може бути використаний для підбору та моніторингу ефективності проведеної терапії, а також дозволяє не лише прогнозувати вірогідність дострокового розродження за умов прогресування СН, а й визначити місце та термін його проведення.

Даний підхід до ведення GUCH (grow-up with congenital heart disease) реалізується наразі не лише в провідних центрах Європи, США, Канади та Австралії, в яких перинатальна допомога надається в умовах кардіоторакального стаціонару, а й в рамках надання спеціалізованої допомоги силами мультидисциплінарної команди ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології) та ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України». За наявності значного прогресування СН, кількісної оцінки ризику виникнення серйозних серцевих ускладнень (>3,5 балів за шкалою ZAHARA), розродження проводиться в умовах HICCCX ім. М.М. Амосова.

Відомо, що прееклампсія — тяжке ускладнення вагітності. У жінок з вродженими вадами серця, що ускладнені легеневою гіпертензією та/чи СН, приєднання прееклампсії може призвести до акушерських та перинатальних втрат. З метою зниження розвитку вищевказаних ускладнень нами проводилось прогнозування розвитку прееклампсії у жінок групи високого ризику, зокрема з вродженими вадами серця на тлі СН. Високочутливими специфічними і прогностичними показниками прееклампсії є такі маркери ангіогенезу, як фактор росту ендотелію судин (VEGFR) та розчинна fms-подібна тирозинкіназа 1 (sFlt-1), що є варіантом рецептору VEGFR. Зміни у співвідношенні рівня VEGF і sFlt-1 реєструвалися нами за певний час до появи клінічних симптомів прееклампсії. Вони грали важливу роль для прогнозування розвитку прееклампсії (чутливість тестів 89%, специфічність 97%). За результатами наших досліджень ми рекомендуємо визначати співвідношення рівня VEGF і sFlt-1 як скринінгові маркери прогнозування розвитку прееклампсії в 11 тижнів вагітності у жінок з групи високого ризику.

Використання сучасних маркерів прогнозування акушерських і кардіоваскулярних ускладнень та впровадження їх визначення в обов'язкові скринінгові програми у вагітних з групи високого ризику дозволить мінімізувати розвиток ускладнень під час вагітності та уникнути акушерських і перинатальних втрат.

Добавляет
ценность диагнозу



СИНЭВО
медицинская лаборатория

ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

Акромегалия: репродуктивные аспекты патологии

Обзор руководства Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению акромегалии («Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly», American Association of clinical endocrinologists – AACE, 2011). Учитывая, что репродуктивные нарушения могут быть первыми клиническими проявлениями данного эндокринного заболевания, специалистам, ведущим таких пациентов, необходимо владеть информацией о современных алгоритмах скрининга и диагностики, включая лабораторное тестирование.

Традиционно считается, что акромегалия является редким эндокринным заболеванием. О диагностике специалисты задумываются при появлении костных проявлений (в первую очередь, изменений со стороны костей лицевого черепа и конечностей). При этом обследование пациентов, как правило, начинается с определения уровня соматотропного гормона (СТГ). Достаточно ли этого? Нужно ли помнить о данной патологии гинекологу?

В настоящее время одним из основных руководств по диагностике и лечению акромегалии во всем мире являются рекомендации AACE за 2011 г. В данном документе указывается, что распространенность акромегалии составляет от 40 до 125 случаев, а заболеваемость — от 3 до 4 новых случаев на миллион населения. Отмечается, что целый ряд исследований, проведенных в последние годы, показывают более высокую распространенность. Например, в одном из исследований, в котором определение уровня сыровоточного инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) проводилось на первичном этапе обследования пациентов с подозрением на акромегалию, отмечается, что распространенность данной патологии составила 1034 случая на миллион населения. Это свидетельствует о существующей на сегодня в мире проблеме гиподиагностики данного заболевания. Учитывая многообразие клинической картины, авторы указывают на необходимость широкого информирования о ранних проявлениях акромегалии врачей различных специальностей, а не только эндокринологов. Более того, также существует необходимость в проведении скрининговых лабораторных исследований с высокой диагностической чувствительностью для своевременного выявления ранних стадий заболевания у таких пациентов и направления их для дальнейшего наблюдения и лечения в специализированные эндокринологические центры. Серьезной проблемой является поздняя постановка диагноза: в среднем проходит 7–10 лет после появления первых симптомов, что приводит к ухудшению эффективности лечения акромегалии и коморбидных состояний, а также к снижению качества жизни. Кроме того, смертность больных акромегалией в 2–4 раза выше, чем в общей популяции: при отсутствии лечения около половины больных умирают в возрасте до 50 лет, из них около 50% от сердечно-сосудистых событий. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют сократить смертность в 2–5 раз. Средний возраст постановки диагноза — 40 лет, мужчины и женщины болеют примерно одинаково часто. Какая же полная клиническая картина акромегалии и у каких специалистов пациенты наблюдаются в течение этих 7–10 лет?

Клинические проявления акромегалии

Клинические проявления акромегалии являются результатом влияния длительной гиперсекреции СТГ и, как следствие, повышение уровней ростовых факторов (прежде всего, ИФР-1), развивающегося гипопитуитаризма и воздействия опухолевой массы на окружающие ткани.

Нарушения со стороны репродуктивной системы

Именно нарушения в репродуктивной сфере являются первыми клиническими проявлениями этого серьезного эндокринного заболевания. В рекомендациях AACE (2011) на этом делается особый акцент, поскольку нарушения в репродуктивной сфере определяют необходимость исключения репродуктологами диагноза акромегалии у данной категории пациентов. Репродуктивные расстройства обусловлены гипогонадотропными нарушениями и наличием гиперпролактинемии, а инсулинорезистентность, сопутствующая гиперсекреции СТГ, усугубляет возникающие проявления: у 70% женщин детородного возраста нарушается менструальный цикл, возникает аменорея, бесплодие, у 45% — развивается гиперпролактинемия, гирсутизм, упорные проявления себореи. У 50% мужчин наблюдается дефицит тестостерона, приводящий к нарушению потенции и вторичному бесплодию. Клинические проявления лакторей (связана с гиперпролактинемией или пролактиноподобным действием самого СТГ) могут наблюдаться как при гиперпролактинемии, так и при ее отсутствии, что необходимо учитывать при оценке уровня пролактина у данных пациентов.

Астенический синдром

У пациентов рано появляются усталость и слабость, которые зачастую расцениваются как результат возрастных изменений либо связываются с другими причинами.

Выраженная потливость

Наблюдается в 60% случаев, сопровождается неприятным запахом и является достаточно характерным клиническим проявлением акромегалии, требующим особого внимания.

Головная боль

Часто возникающая, преимущественно локализуется в лобно-височной зоне, в области надбровных дуг, переносицы и глазных яблок. Обычно ярко выраженная, она имеет разную интенсивность и отмечается у половины пациентов с акромегалией. Как правило, связана с эффектом воздействия опухолевой массы на окружающие ткани.

Патологии со стороны органов зрения

При акромегалии наблюдаются дефекты полей зрения, снижение остроты зрения, атрофия зрительного нерва, также могут развиваться офтальмоплегия, птоз, иногда односторонний экзофтальм.

Патологии со стороны сердечно-сосудистой системы

В первую очередь развивается артериальная гипертензия (в 40% случаев), различные кардиомиопатии, которые наблюдаются практически у каждого второго пациента (кардиомиопатия и бивентрикулярная гипертрофия миокарда), различные нарушения сердечного ритма, ИБС.

Эндокринопатии

- расстройства углеводного обмена: от нарушения толерантности к глюкозе (в 46% случаев) до сахарного диабета 2 типа

(56% пациентов с акромегалией), который характеризуется инсулинозависимостью;

- увеличение объема щитовидной железы как одно из проявлений висцеромегалии;
- узлы щитовидной железы с нарушением функции и без таковой: узлы были выявлены у 73% пациентов с помощью УЗИ в одном исследовании и у 87% — при пальпации в другом;
- центральный гипотиреоз с соответствующими симптомами, которые могут маскировать клинические проявления акромегалии;
- вторичный гиперпаратиреоз с клиническими симптомами нефролитиаза: развивается в 10–12% случаев, характеризуется упорным, рецидивирующим течением, приводящим к необходимости повторных удалений камней.

Неврологические нарушения

Характерными проявлениями являются: синдром карпального канала (результат отека срединного нерва в области запястья, описывается у 64% пациентов и является одной из частых причин инвалидности и дискомфорта) и проксимальные миопатии. В результате воздействия опухолевой массы развиваются клинические проявления внутричерепной гипертензии и парез черепно-мозговых нервов. У части пациентов отмечаются снижение рефлексов, а также болевой и тактильной чувствительности.

Артропатии

Приблизительно 75% пациентов жалуются на боли в суставах различной интенсивности и на развивающиеся деформации суставов.

Разрастание мягких и костных тканей

Являются наиболее известными, однако проявляются они достаточно поздно, и, как указывается в руководстве, лишь в небольшом количестве случаев заболевание манифестирует этими признаками. Классические изменения черт лица, увеличение размера кистей и стоп, изменения со стороны челюстей с расширением промежутков между зубами и формированием неправильного прикуса. Отмечается макроглоссия, меняется тембр голоса.

Нарушения минеральной плотности костей

Изменения могут быть как в сторону ее повышения, так и понижения с соответствующими клиническими проявлениями: частые патологические переломы (58% пациентов), боль в костях, что обусловлено изменением уровня половых гормонов.

Новообразования

Отмечено, что у пациентов с акромегалией часто выявляются полипы толстого кишечника. Учитывая, что данная клиническая проблема достаточно актуальна, специалистам, занимающимся данной патологией, необходимо знать о том, что она может быть одним из проявлений акромегалии.

Синдром апноэ во сне

Присутствует примерно у 70% пациентов с акромегалией и практически у всех, кто страдает от храпа (≥90% случаев), является

одной из причин сердечно-сосудистых событий.

Психологические изменения

У пациентов отмечаются нарушения самооценки, межличностных отношений, социальная изоляция, тревога.

Диагностика акромегалии

Залогом своевременной диагностики акромегалии является формирование контингента пациентов, нуждающихся в обследовании. При этом широта клинических проявлений делает достаточно обширным перечень врачебных специальностей, представители которых могут сталкиваться с данной патологией. Важно вовремя заподозрить заболевание и после предварительной диагностики направить пациента для уточнения диагноза и лечения к эндокринологу. Существуют доступные и достаточно чувствительные лабораторные тесты, позволяющие на раннем этапе выявить наличие данного заболевания и с помощью биохимического анализа крови поставить диагноз акромегалии. Основными маркерами, рекомендованными в руководстве для первичного обследования и постановки диагноза, являются:

- определение уровня ИФР-1;
- определение уровня СТГ;
- пероральный тест с нагрузкой глюкозой (75 г), при проведении которого наблюдается подавление секреции СТГ.

Традиционно обследование пациентов с подозрением на акромегалию начинают с определения уровня СТГ. Однако на сегодняшний день первым и наиболее чувствительным тестом признано определение уровня ИФР-1. Уровень сыровоточного ИФР-1 служит интегрированным маркером состояния секреции СТГ за прошедшие сутки, что очень важно для выявления гиперсекреции. Кроме того, ИФР не имеет выраженных циркадных изменений в уровне по сравнению с ритмом СТГ. Поэтому достаточно определения уровня ИФР-1 в одном образце в любое время дня, что весьма удобно и для пациента, и для врача. При обследовании пациентов необходимо придерживаться правила тестирования в одной лаборатории для возможности оценки не только уровня, но и динамики изменений; референтные пределы ИФР-1 должны быть распределены с учетом возраста и пола пациентов.

В общем уровне СТГ и ИФР-1 тесно коррелируют друг с другом у пациентов с акромегалией: линейная зависимость между показателями СТГ и ИФР-1 при СТГ <20 нг/мл, при концентрации СТГ >40 нг/мл уровень ИФР-1 выходит на плато. Различные значения СТГ и ИФР-1 могут наблюдаться в 30% случаев, а это практически каждый третий пациент. Согласно руководству, наиболее распространенным расхождением является повышенный уровень ИФР-1 и нормальный уровень СТГ, и это, как полагают, наиболее часто наблюдается на ранних стадиях заболевания. Именно поэтому в исследовании, которое базировалось на первоначальном определении уровня ИФР-1, распространенность данной патологии наиболее высокая.

При направлении пациента на обследование или уже на этапе интерпретации

Продолжение на стр. 54.

Лабораторна діагностика

О.В. Рыкова, керівник клінічного напрямку лабораторної діагностики медичної лабораторії «Синзів»

Акромегалія: репродуктивні аспекти патології

Продовження. Начало на стр. 53.

полученных результатов теста на ИФР-1 необходимо учитывать влияющие на его уровень факторы (увеличение наблюдается при беременности, тиреотоксикозе). К ложноотрицательным значениям приводят системные заболевания, катаболические состояния, печеночная или почечная недостаточность, недостаточное питание и сахарный диабет. Поэтому у пациентов с плохо контролируемым диабетом нормальные уровни ИФР-1 должны оцениваться с большой осторожностью, есть необходимость повторной оценки после улучшения гликемического профиля. Это касается и женщин, принимающих эстрогенсодержащие препараты, поэтому при получении нормальных уровней ИФР-1 и наличии сведений о приеме данных препаратов необходимо повторное тестирование в условиях их отмены.

Определение уровня СТГ является традиционным в практической медицине и широко применяемым. Известно, что секреция СТГ подвержена значительным колебаниям в течение дня и зависит от многих факторов. К увеличению секреции (ложноположительные результаты) приводят любые физические нагрузки, стресс, сон, болевой синдром, прием пищи, хронические заболевания (хронические заболевания печени, сахарный диабет, анорексия), поэтому интерпретировать повышенные результаты СТГ необходимо с учетом возможного влияния этих факторов. С другой стороны, короткий период полураспада (20 мин) приводит к быстрому удалению СТГ из кровеносного русла, снижению его уровня и получению нормальных показателей при

наличии патологии. В руководстве рекомендуется определять СТГ в течение 3 ч каждые 30 мин. При получении, по крайней мере, одного результата <1 нг/мл можно говорить о нормальной секреторной активности гипофиза. Понятно, что это крайне обременительно как для пациента, так и для врача. В то же время наиболее критичным является получение ложноотрицательных результатов, которые могут подтолкнуть к исключению данной патологии.

Подавление секреции СТГ после введения глюкозы считается золотым стандартом для постановки диагноза акромегалии. Уровень СТГ определяется в начале исследования, а затем каждые 30 мин (в общей сложности до 120 мин) после введения 75 г глюкозы. Неспособность подавить секрецию СТГ <1 нг/мл после введения глюкозы является диагностическим критерием акромегалии. В настоящее время обсуждается рекомендация ввести как «порог отсечки» уровень в 0,4 нг/мл, учитывая, что в нескольких исследованиях (Dimaraki et al., 2002) было показано наличие у 50% пациентов с акромегалией уровня СТГ <1 нг/мл при повышенном уровне ИФР-1. Диагноз акромегалии, однако, может быть исключен при СТГ <1 нг/мл и нормальных уровнях ИФР-1. При этом данный тест имеет свои ограничения при использовании у пациентов с сахарным диабетом.

Выводы

Акромегалия является клиническим синдромом, который в зависимости от стадии прогрессирования может не проявляться четкими диагностическими признаками. Руководство рекомендует врачам задуматься об этом диагнозе, особенно при

наличии у пациентов 2 или более из следующих состояний:

- впервые выявленный сахарный диабет;
- диффузная боль в суставах;
- впервые выявленная или резистентная к проводимому лечению гипертония;
- сердечные заболевания, включая би-вентрикулярную гипертрофию, систолическую и диастолическую дисфункции;
- повышенная утомляемость;
- головная боль;
- кистевой туннельный синдром;
- синдром апноэ во сне;
- усиленное потоотделение;
- снижение остроты зрения;
- полипы толстой кишки;
- развитие неправильного прикуса.

Кроме того, нарушения в репродуктивной сфере могут быть первыми проявлениями данной эндокринной патологии, что указывает на целесообразность проведения дальнейшего обследования. Именно поэтому в клинических рекомендациях Эндокринологического общества по диагностике и лечению синдрома поликистоза яичников («Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome», An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2013) акромегалия указана как одна из патологий, которую необходимо исключить при постановке данного диагноза.

Алгоритм лабораторного обследования для ранней диагностики акромегалии включает определение уровней ИФР-1, СТГ и проведение орального теста подавления с глюкозой. Определение уровня сывороточного ИФР-1 является наиболее оптимальным методом интегрированной оценки секреции СТГ и рекомендовано

для ранней диагностики и мониторинга пациентов с акромегалией. Повышенные уровни ИФР-1, базальный уровень СТГ $>0,4$ нг/мл и неспособность подавить секрецию СТГ <1 нг/мл (0,4 нг/мл как предлагаемый «порог отсечки» при условии, что есть повышенные уровни ИФР-1) в тесте нагрузки глюкозой являются основанием для биохимического диагноза акромегалии. На этапе предварительного обследования пациентов с вышеперечисленными клиническими симптомами врачу, если он не эндокринолог, достаточно определить только уровень ИФР-1, который наиболее информативен на ранних стадиях заболевания. При получении повышенных результатов необходимо направить пациента в специализированный эндокринологический центр для дальнейшего обследования. После биохимического анализа крови проводится топическая диагностика опухоли (МРТ гипофиза с/без контрастного вещества, возможно КТ при наличии противопоказаний к МРТ) и дополнительные лабораторные исследования гормонального статуса пациента, в частности определение уровня пролактина для выбора дальнейшей тактики ведения пациента.

Література

1. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. Published online October 24, 2013 doi: 10.1210/jc.2013-2350.
2. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update, American Association of clinical endocrinologists, AACE Acromegaly Guidelines, Endocr Pract, 2011.

37

Що більше підходить Вам?



Made in USA

Світовий лідер з виробництва одягу для лікарів. 40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.



cherokee

Одеса, вул. Середньофонтанська, 19г, ТЦ «Кристал», тел.: (068) 337-87-32



Made in Ukraine

Пошито з інноваційних матеріалів за модними та зручними фасонами на сучасному устаткуванні.



Doktoram

Київ, вул. Басейна, 4-10, ТЦ «Бессарабський квартал», тел.: (044) 209-49-86

Інтернет-магазин — **www.doktoram.com**
тел.: (098) 106-03-03



Doktoram.com

сучасний медичний одяг

Місце, де можна придбати найкращий медичний одяг американського та українського брендів

Переваги для лікарів

- ✚ Дихаючі тканини
- ✚ Великий вибір фасонів
- ✚ Широка палітра кольорів
- ✚ Регулярне оновлення колекцій
- ✚ До 200 прань
- ✚ Якість і комфорт для лікарів
- ✚ Доставка по всій Україні
- ✚ Зручна та безпечна покупка



ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК



СІНЕВО

медична лабораторія

Понад 150 лабораторних
центрів у 34 містах України

**>17'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**



Міжнародний
контроль якості

RIQAS

INTERNATIONAL

DGKL

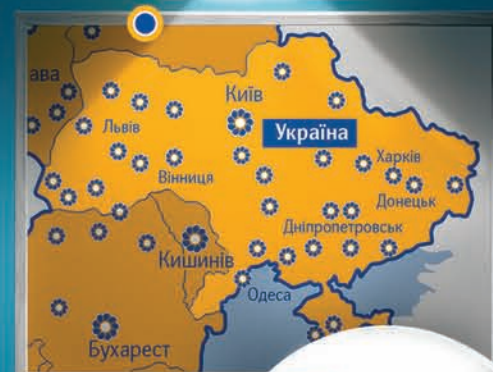
GERMANY

ISO-9001

СИСТЕМА ЯКОСТІ

Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



штрих-кодуювання зразків



ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

Більше ніж 1500
лабораторних тестів

**2005 Соматотропний
гормон** (гормон росту, СТГ, HGH)

**9016 Інсуліноподібний
фактор росту-1**
(ІФР-1, IGF-1, соматомедин-С)

1574 Пакет № 132

**«Гормональні порушення
в репродуктивному здоров'ї»**
(5 показників; ФСГ, ЛГ,
ТТГ, пролактин, ІФР-1)

0 800 50 70 30

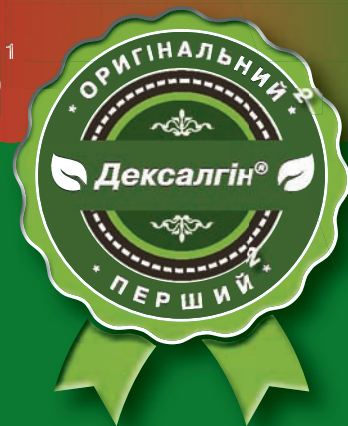
безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua



facebook.com/SynevoLab

Симптоматичне лікування гострого болю¹



dexketoprofen trometamol Дексалгін®

Швидко^{8,9}

Ефективно^{3,4,5,6,7}



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

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС M01A E17.

Склад:

1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (1 ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг);

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг;

Показання: Симптоматичне лікування гострого болю від легкого та помірного ступеня (Дексалгін® таблетки) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності.

Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату; активна фаза виразкової хвороби/кровотеча у травному тракті або підозра на наявність, рецидивуючий перебіг виразкової хвороби/кровотеча у травному тракті в анамнезі (не менше 2 підтверджених фактів виразки або кровотечі) а також хронічна диспепсія; кровотеча або перфорація у травному тракті в анамнезі, пов'язані із застосуванням НПЗЗ; кровотеча у травному тракті, інші кровотечі в активній фазі або підвищена кровоточивість; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; бронхіальна астма в анамнезі; тяжка серцева недостатність; помірна або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв); тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю); геморагічний діатез або інші порушення згортання крові; III триместр вагітності та період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Розчин для ін'єкцій: рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. За необхідності повторну дозу вводять за 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. Препарат призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не більше 2-х діб). Хворих слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, коли це можливо.

Таблетки: залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг кожні 4 - 6 годин або 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Одночасний прийом їжі зменшує швидкість всмоктування діючої речовини, тому його рекомендується приймати мінімум за 30 хв до їди.

Побічні дії: нейтропенія, анафілактичні реакції, відсутність апетиту, запаморочення, сонливість, розпліччастість зору, припливи, артеріальна гіпертензія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, нудота та/або блювання, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, пептична виразка, кровотеча з виразки або її перфорація, висип, кропив'янка, акне, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, поліурія, патологічні показники функціональних проб печінки.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Дексалгін® від 25.01.2014 №77, Дексалгін® ін'єкт від 29.10.2010 №929). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Дексалгін®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія, А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л, Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

Виробник Дексалгін® ін'єкт: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 25.01.2014 №77 та Дексалгін® ін'єкт від 29.10.2010 №929.

² Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами на Україні, що були зареєстровані у 2006 р та мають діючу речовину "декскетопрофен" (PharmXplorer/Ukraine Data, MAT 07/2014, UN, M01A market).

³ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247-256.

⁴ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001, 118:147-151.

⁵ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511-513.

⁶ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8.

⁷ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52.

⁸ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139-152.

⁹ Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "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**