ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Видавничий дім Здоров'я України

№ 4 (16)
грудень 2014 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 89326

Гінекологія
Акушерство
Репродуктологія

Член-кореспондент НАМН України
Тетяна Татарчук

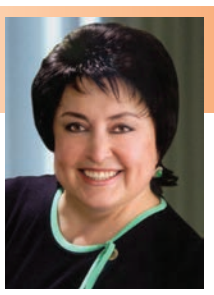
Полікістоз яєчників: синдром чи діагноз?

Читайте на сторінці **15**

Доктор медичних наук, професор
Віра Пирогова

Репродуктивне здоров'я підлітків: соціально-медичні аспекти

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук, професор
Світлана Жук

Поліморфізм генів системи гемостазу у жінок з повторними невдачами IVF

Читайте на сторінці **22**

Доктор медицинских наук, профессор
Руслан Ткаченко

Современная профилактика, диагностика и лечение послеоперационных инфекций в акушерстве и гинекологии

Читайте на сторінці **32**

Кандидат медицинских наук
Андрей Рыбин

Онкогинекологическая патология: роль опухолевых маркеров в диагностике и прогнозе

Читайте на сторінці **19**

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Наклад із 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).

Виходить 4 рази на рік

Вильпрафен Солютаб

джозамицин, 1000 мг

UA/4350/02/01 від 26/07/2012

- Препарат выбора при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов «атипичной» этиологии и аллергии на антибиотики пенициллинового ряда[1, 2]
- Действует на значительную часть штаммов стрептококков, резистентных к 14- и 15-членным макролидам (в т. ч. к азитромицину, кларитромицину)[3-5]
- Вызывает минимальное число нежелательных реакций (<5%), так как не оказывает стимулирующего влияния на моторику ЖКТ, неактивен в отношении энтеробактерий и анаэробов кишечника[6]

Коротка інформація про лікарський засіб ВІЛЬПРАФЕН СОЛЮТАБ (Wilprafen Solutab®)
Склад: діюча речовина: джозаміцин; 1 таблетка містить джозаміцину (у вигляді джозаміцину пропіонату) 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТС J01F A07. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозаміцину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату; виражені порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів. Через вміст аспартаму препарат протипоказаний пацієнтам з фенілкетонурією. ***Спосіб застосування та дози.*** Рекомендована добова доза для дорослих становить 1,5 – 2 г. У тяжких випадках доза може бути збільшена до 3 г. Добова доза розподіляється на 2-3 прийоми. Рекомендована доза для дітей (старше 5 років) становить 40-50 мг/кг маси тіла на день, розділена на 2-3 прийоми. Таблетки диспергувані можна приймати двома різними способами: їх можна або ковтати цілими, запиваючи водою, або попередньо розчинити таблетку у воді. Таблетки слід розчиняти як мінімум у 20 мл води. Перед застосуванням ретельно перемішати одержану суспензію. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Лікування слід продовжувати ще 48 годин після зникнення симптомів захворювання та нормалізації температури тіла. ***Побічні реакції.*** З боку шлунково-кишкового тракту та печінки: анорексія, нудота, блювання, абдомінальні порушення, пронос, псевдомембранозний коліт; в окремих випадках спостерігалося підвищення активності печінкових трансаміназ. ***Алергічні реакції:*** рідко – кропив'янка та інші шкірні реакції. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA/4350/02/01 від 26/07/12) і міститься на http://www.drlz.kiev.ua/.

1. Чучалин А. Г., Синопальников А. П., Козлов Р. С. 21.092010.
2. Таточенко В. К. с соавт. Фарматека 2009; 14:1-5.
3. Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2010; 12: 329-341
4. Азовскова О. В., Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2012; 14: 309-321
5. Сидоренко С. В., и соавт. Клиническая фармакология и терапия 2008; 17(2): 1-4.
6. Моисеев С В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66-70.

Астеллас Фарма Юроп Б.В., представництво в Україні:
04050, Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, офіс 41. Тел. +38 044 490 68 25

astellas
Свет, ведущий к жизни

Цервіцити: сучасний погляд на проблему

У структурі гінекологічної патології запальні захворювання займають лідируючі позиції. Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) реєструються у 60-65% жінок репродуктивного віку, надзвичайно несприятливо впливають на репродуктивну функцію, обумовлюючи розвиток синдрому хронічного тазового болю у 24% випадків, безпліддя у 40%, невиношування вагітності у 45% та ектопічної вагітності в 3% випадків. Серед запальних захворювань у гінекології на частку цервіцитів припадає близько 40-80% випадків. Про актуальність проблеми ендоцервіцитів нашому кореспонденту розповіла головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології» НАМН України, доктор медичних наук, професор Оксана Василівна Ромащенко.

О.В. Ромащенко

Наскільки актуальною є проблема цервіцитів і якою є статистика захворюваності на цю патологію в Україні?

– Цервіцит – запалення слизової оболонки шийки матки – надзвичайно розповсюджене гінекологічне захворювання. Розрізняють ендоцервіцит та екзоцервіцит. Поширеність цієї патології значною мірою зумовлена причиною її виникнення – захворювання нерідко є наслідком інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), передусім хламідійної інфекції (ХІ) та гонореї. Оскільки переважно цервіцит перебігає безсимптомно або поєднується з іншими запальними захворюваннями жіночої статевої сфери, назвати точні статистичні дані щодо поширеності запалення слизової оболонки шийки матки в загальній жіночій популяції досить складно.

Чи трапляється цервіцит в ізольованій формі?

– Про ізольований перебіг цервіциту можна вести мову лише на початковому етапі запального процесу й лише у тому випадку, коли патоген має тропність до циліндричного епітелію. У такому випадку воротами інфекції є цервікальний канал шийки матки. Клініка цервіциту як ізольованого захворювання можлива при ХІ, після чого процес поширюється на слизову оболонку матки та маткові труби.

Таким чином, розглядати цервіцити та кольпіт як незалежні захворювання можна досить умовно.

У чому небезпека цервіцитів?

– Цервіцити є частою причиною генералізації процесу (ендометрит, сальпінгоофорит, безпліддя) й обумовлюють розвиток фонових та передракових захворювань шийки матки.

Які збудники інфекцій найчастіше призводять до ЗЗОМТ?

– За останніми статистичними даними, відзначається тенденція до зростання частоти ЗЗОМТ, які викликані молікутами (мікоплазми, уреаплазми). На думку професора А.В. Руденко, ці мікроорганізми помилково були віднесені до коменсалів. Молікути не спричиняють ЗЗОМТ у монокультурі, проте їх часто виявляють у множинних бактеріальних асоціаціях, у тому числі при інфекціях, викликаних Chlamydia trachomatis, та інших специфічних патогенах. Більше того, на сьогодні помилково не враховується те, що молікути активізують виникнення запальних процесів з боку урогенітального тракту. Окрім того, велику роль у ЗЗОМТ відіграють анаероби, а останнім часом і добре відомі трихомонади. Проте важливо розуміти, що діагностовані збудники запального захворювання є лише верхівкою айсберга, тоді як справжніх причин хвороби значно більше, а головний чинник хвороби часто залишається взагалі не визначеним. Велике значення у розвитку ЗЗОМТ відіграють антагоністичні та синергічні взаємовпливи мікроорганізмів. Наприклад, трихомонади потенціюють дію хламідій, тоді як палички Додерлейна перебувають у антагонізмі до більшості мікроорганізмів мікрофлори.

Яка роль цервікального каналу у розвитку ХІ?

– Шийка матки є своєрідним полем битви, де імунна система здає іспит на спроможність. Саме в цервікальному каналі відбувається «зустріч» vis-a-vis (з французької – «обличчям до обличчя»), яка залежатиме від опірних властивостей слизової пробки цервікального каналу. Ця «зустріч» може мати драматичний розвиток для макроорганізму з повномасштабним розгортанням інфекційного процесу. Інколи хвороба розвивається за скороченим сценарієм із локалізацією інвазії на рівні шийки матки. Це відбувається у тому випадку, коли захисних властивостей організму недостатньо для запобігання розвитку інфекції, проте їх вистачає, аби обмежити процес вхідними воротами (цервікальним каналом). Тому у декого з жінок буває, що навіть один контакт призводить до виникнення хламідіозу, який у свою чергу спричиняє хламідійний сальпінгіт, інші мають стерту клінічну картину, яка обмежується цервіцитом. Таким чином, підвищення захисних можливостей загального та місцевого імунітету дозволило би попередити поширення інфекції у висхідному напрямку.

Як потрапляє в клітину Chlamydia trachomatis і які процеси відбуваються на етапі vis-a-vis?

– Механізм проникнення Chlamydia trachomatis в клітину до кінця не вивчений. Також продовжують вивчати поведінку збудника та тривалість його перебування в міжклітинному просторі. Натомість поведінка патогена всередині клітини є передбачуваною. Основною метою внутрішньоклітинного перебування Chlamydia trachomatis є активне розмноження.

Накопичені на сьогодні дані з цього питання дозволяють чітко виділити етап інфекційного процесу – адсорбція елементарного тільця (ЕТ) на плазмолемі чутливої клітини господаря. Проникнення хламідій у клітину відбувається шляхом ендоцитозу. Ділянка плазмолеми з адсорбованим ЕТ інвагінується у цитоплазму з утворенням фагоцитарної вакуолі. Ця фаза триває 7-10 год. Далі в клітині протягом 6-8 год відбувається реорганізація ЕТ у вегетативну форму – ретикулярне тільце (РТ), яке здатне до зростання і ділення. Саме на цій фазі циклу є ефективним курсове застосування антибактеріальних препаратів, оскільки ЕТ до них нечутливе.

Розмноження хламідій призводить до формування включень, відомих під назвою тілець Гальберштедтера-Провачека. Протягом 18-24 год розвитку вони локалізуються в цитоплазматичній бульбашці, яка утворена з мембрани клітини господаря. У включенні може міститися від 100 до 500 ЕТ хламідій. Вважають, що припинення процесу на цій стадії веде до персистенції хламідійної інфекції. Далі упродовж 36-42 год відбувається процес дозрівання ретикулярних тілець через перехідні (проміжні) тільця в ЕТ наступного покоління. Повний цикл репродукції хламідії дорівнює 48-72 год і завершується руйнуванням ураженої клітини. У разі виникнення несприятливих метаболічних умов цей процес затягується на більш тривалий період.

Хламідії можуть вивільнятися з інфікованої клітини через вузький обідок цитоплазми. При цьому клітина може зберігати життєздатність, що пояснює безсимптомний перебіг ХІ.

На які симптоми треба звернути увагу, для того щоб вчасно діагностувати ХІ?

– До переліку ознак, які входять до симптомів ХІ належать: міжменструальні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, контактні кров'янисті виділення, які пояснюються ураженням циліндричного епітелію шийки матки. Слід зазначити, що з хламідіозом пов'язують фонові захворювання шийки матки у кожної третьої жінки. На сьогодні є багато повідомлень, що першими ознаками ХІ є цистити й цисталгії. В окремих випадках інфекція може підніматися до нирок, що може призвести до розвитку пієлонефриту.

Чи коректно проводити терапію хламідійного цервіциту поетапно в контексті внутрішньоклітинного та міжклітинного перебування патогену?

– Розуміння циклу розмноження і паразитування Chlamydia trachomatis не є підставою для поділу лікування на клітинний та позаклітинний періоди, оскільки певна кількість збудників перебуває одночасно як у середині клітини, так і поза нею. Проте таке розуміння лягло в основу підбору антибактеріальних препаратів і розробки схеми їх застосування.

Підбираючи протимікробний препарат, слід враховувати, що за ступенем проникнення в клітину антибіотики умовно поділяють на три групи: такі, що мають низький ступінь (пеніциліни, цефалоспорини); середній (тетрациклін, аміноглікозиди, фторхінолони); високий – макроліди. Останні пенетрують у клітинну мембрану і накопичуються в поліморфноядерних лейкоцитах і макрофагах людини.

Що стосується історичного аспекту, можна нагадати, що для повної ерадикації збудників використовували безперервний курс антибіотикотерапії з метою «перекрити» 7 циклів розвитку внутрішньоклітинного паразита; пульс-терапію – три курси переривчастого лікування антибіотиком по 7 днів (відповідає 3-4 циклам розвитку збудника) з наступною перервою упродовж 7 днів.

На сьогодні з метою ефективного та безпечного лікування ХІ відповідно до Європейських рекомендацій з ведення пацієнток з запальними хворобами малого таза (European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease; 2010) використовують препарат джозаміцин (Вільпрафен), який призначають у дозі 500 мг 3 рази на добу або 1000 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. Також існує схема прийому препарату по 500 мг 3 рази на добу або 1000 мг 2 рази на добу 7 днів.

Джозаміцин охоплює спектр практично всіх клінічно значущих збудників. Серед переваг цього лікарського засобу стійкість до гідролізу в кислому середовищі та швидке створення високих концентрацій у клітинах і тканинах. Окрім того, джозаміцин можна застосовувати в період вагітності.

Проте слід пам'ятати, що концентрації препарату в сироватці крові й вогнищі ушкодження принципово відрізняються. У нашій клініці проводилися дослідження з вивчення мінімальної інгібуючої концентрації у матковій трубі, їх результати показали відсутність необхідної концентрації препарату в тканинах. Причому дискореляція між концентрацією антибіотика у крові, сечі та матковій трубі була пов'язана з розвитком склерозу.

Для того щоб спробувати вплинути на позаклітинні ЕТ у міжклітинних просторах, вдаються до використання різних імуномодуляторів.

Які основні вимоги до антибактеріальної терапії цервіциту та ЗЗОМТ?

– Ключовою вимогою до антибіотика, який використовують для лікування інфекцій у гінекології, є його здатність досягати мінімальної інгібуючої концентрації в уражених тканинах. Препарат також повинен мати високий вибірковий антимікробний ефект у дозах, які не є токсичними для організму; передбачати повільний розвиток резистентності збудників до препарату в процесі його застосування.

Які найбільш актуальні рекомендації з лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), існують в Європі та Україні?

– В Україні при лікуванні ЗЗОМТ орієнтуються на Європейські рекомендації з ведення пацієнток із запальними захворюваннями малого таза (2010). Згідно з цими рекомендаціями, терапію захворювань, що викликаються C. trachomatis, здійснюють єдиним, крім азитроміцину, макролідним антибіотиком – джозаміцином, який має універсальну активність щодо C. trachomatis, M. genitalium, U. urealyticum і M. hominis, що хоч і не є ІПСШ, але часто їх супроводжують. Також за наявності ознак запалення бажано досягти елімінації M. hominis. Комбінації цих збудників зустрічаються у 1/3 всіх пацієнтів з ІПСШ. Щодо інших макролідів у Європейських рекомендаціях нічого не сказано. До речі, це стосується й еритроміцину, який у Європі вже не відносять до числа препаратів, що рекомендовані для лікування ХІ.

Підготувала ***Наталія Карпенко***

25 ноября в г. Кривом Роге прошла научно-практическая конференция «Репродуктивное здоровье женщины»

Ошиблась ли природа, создав прогестерон?

Открыл конференцию заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики, проректор по научной и лечебной работе Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур. Виталий Иосифович начал свое выступление с напоминания определений о двух науках о лекарствах, равноценных по значимости в современной медицине.

Фармация (фармацевтика) – наука о распознавании и изготовлении лекарств (Толковый словарь В. Даля, 1880).

Фармакология – часть врачебной науки о действии и употреблении лекарств, снадобий (Толковый словарь В. Даля, 1880). Фармакология изучает не только действие лекарства, но и взаимодействие его с организмом. Эти науки очень тесно взаимосвязаны и являются, по сути, неотъемлемыми частями процесса познания сути врачевания: «Фармация без фармакологии слепа, а фармакология без фармации – мертва» (Громов Л.А., 2011). Согласно опросу врачей существуют различные критерии назначения того или иного препарата, которые базируются на ряде объективных или субъективных причин: «что есть в отделении», «хорошо известный препарат», «рассказали коллеги». 12% врачей просто не могут объяснить причину назначения того или иного препарата.

Так чем же руководствоваться при выборе терапии? Есть ли критерии? Особенно, если это препараты, применяемые во время беременности?

Примером для дискуссии стал вопрос сходства и различия биоидентичного прогестерона и синтетических гестагенов в качестве альтернативы во время беременности.

Профессор остановился на ряде дискуссионных моментов, которые возникают в последнее время в отношении прогестерона с ремаркой: «Нам говорят, что прогестерон не всасывается вагинально и что более эффективны пероральные формы гестагенов при бесплодии и сохранении беременности».

Предлагаю обратиться к экспертам по бесплодию и сохранению беременности, к мнению специалистов, посвятивших этому вопросу всю свою медицинскую деятельность: к международному опросу репродуктологов, который проводился на протяжении двух лет по всему миру и опубликован в 2014 г. В опросе приняли участие представители 5 континентов из 82 стран, 408 клиник в течение 284 600 циклов. Один из вопросов, который задавался: «Какие препараты вы используете для поддержки лютеиновой фазы?»

Учитывая высокую медикаментозную нагрузку женщины в циклах ЭКО, одним из важных критериев является безопасность для матери и ее будущего ребенка. Все усилия репродуктологов направлены на использование каждого шанса женщины стать матерью.

Сложно оценить значимость каждой беременности для любой женщины, желающей ее сохранить, однако несложно представить желание женщины забеременеть и сохранить беременность, если она решилась на процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или другие методы вспомогательных репродуктивных технологий. Не менее заинтересованы в этой беременности и репродуктологи, чей труд полностью посвящен поиску и использованию самых эффективных и прогрессивных методов лечения бесплодия, чтобы дать возможность обрести счастье материнства или отцовства своим пациентам. Назначения репродуктологов продиктованы последними международными руководствами, в которые входят препараты с наиболее высокими показателями эффективности и безопасности.

Что же ответили репродуктологи? Какие наиболее эффективные препараты, согласно последним международным стандартам, используют они в своей практике при бесплодии и пролонгировании беременности у женщин с ЭКО и другими репродуктивными технологиями (рис. 1)?

Вы можете убедиться, что более 90% репродуктологов назначали вагинальные формы прогестерона самостоятельно или в виде сочетаний различных форм (77% в виде самостоятельной поддержки и 17% в комбинации с инъекционным прогестероном). Значительная часть репродуктологов использует только вагинальные формы **прогестерона, среди которых лидирующим препаратом во всем мире является Утрожестан** (рис. 2). Инъекционная форма прогестерона в качестве единственного гестагена занимает второе место среди препаратов для поддержки лютеиновой фазы (5%) и на последнем месте находится пероральная форма гестагенов с долей 0,5% (дидрогестерон). Важно также отметить динамику назначений по сравнению с 2009 г.: вагинальная форма прогестерона увеличила свою долю с 63 до 77%, назначения остальных препаратов сократились в несколько раз: инъекционная форма с 13 до 5% и дидрогестрон с 2 до 0,5%.

Такой тренд позволяет понять тенденции и критерии в выборе препаратов ведущими специалистами в области бесплодия и сохранения беременности.

Почему же репродуктологи назначают препарат, который якобы не всасывается вагинально? И кому больше доверять: международному опросу специалистов высокого уровня, руководствующихся международными стандартами, или...?

Еще один дискуссионный вопрос: **«Доза прогестерона в 100 мг в 10 раз больше, чем доза дидрогестерона, и в 10 раз выше лекарственная нагрузка на печень».** Уважаемые коллеги, смогли бы вы с уверенностью сказать, что 100 мл воды будут более токсичными для печени, чем 10 мл перекиси водорода (отличие в формуле ведь несущественное)? Или 100 мл этилового спирта по сравнению с 10 мл метилового?

Второй момент: некорректно сравнивать дозы различных химических веществ, способы введения, это разные вещества, биоэквивалентные и сопоставимые по гестагенным эффектам. Вы можете видеть таблицу профессора А. Шиндлера, где приведены дозировки всех гестагенов по способности вызывать секреторную трансформацию эндометрия и подавлению овуляции.

При этом стоит еще раз подчеркнуть то, что при пероральном приеме препаратов всегда будет первичное прохождение лекарства через печень. Это основы физиологии, известные каждому врачу. **Гормон, введенный перорально, будет подвергаться первичному пассажу через печень, в отличие от вагинального пути введения.**

Ученые неоднократно изучали различные способы введения гестагенов и получили следующие данные: даже при инъекционном способе введения прогестерона (биодоступность

Рис. 1. Пути введения гестагенов согласно данным всемирного опроса экспертов в области лечения бесплодия и сохранения беременности

Рис. 2. Динамика увеличения назначения вагинальной формы прогестерона

Рис. 3. Соотношение концентрации прогестерона в зависимости от способа его введения

значительно выше, чем при пероральном или вагинальном способах введения) отмечается следующая ситуация: уровень прогестерона в плазме выше в 4 раза при инъекционном способе введения, но в 8 раз выше в эндометрии при вагинальном пути введения (рис. 3). При системном же его введении он соединяется с рецепторами в других органах и тканях, имеющих рецепторы к прогестрону (головной мозг, молочная железа).

Хочется также отметить, что помимо отсутствия первичного прохождения через печень, вагинальный способ имеет ряд преимуществ перед пероральным: стабильность гормонального фона, возможность применения при патологии ЖКТ и при гестозе, который так часто сопровождает первый триместр беременности, особенно при невынашивании.

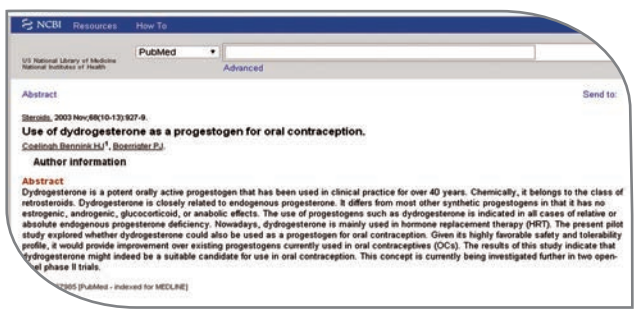
Еще одна ремарка: «Говорят, что, в отличие от прогестерона, дидрогестерон не подавляет овуляцию».

Таблица. Подавление овуляции прогестинами*

Прогестин	Суточная доза для подавления овуляции, мг
Прогестерон	300
Дидрогестерон	30
Медрогестерон	10
Медроксипрогестерона ацетат	10
Хлормадинона ацетат	1,5-2,0
Ципротерона ацетат	1
Норэтистерон	0,5
Норэтистерона ацетат	0,5
Линестренол	2,0
Этинодиол	2,0
Левоноргестрел	0,05
Дезогестрел	0,06
Гестоден	0,03
Норгестимат	0,2
Диеногест	1,0
Дроспиренон	2,0
Промегестон	0,5
Номегестрола ацетат	5,0

*Schindler A.E. et al., Maturitas, 2003, № 61, 171-180.

Из таблицы видно, что все гестагены способны подавлять овуляцию. Помимо этого, введя в поисковую систему словосочетание на английском языке dydrogesterone contraceptive, вы сможете увидеть данные пилотного исследования, в котором показано, что эта молекула могла бы использоваться в качестве орального контрацептива.



Факт подавления дидрогестероном овуляции не вызывает сомнений. Тогда из этой таблицы можно было бы сказать, что для подавления овуляции необходима в 10 раз меньшая доза дидрогестрона, чем прогестрона?

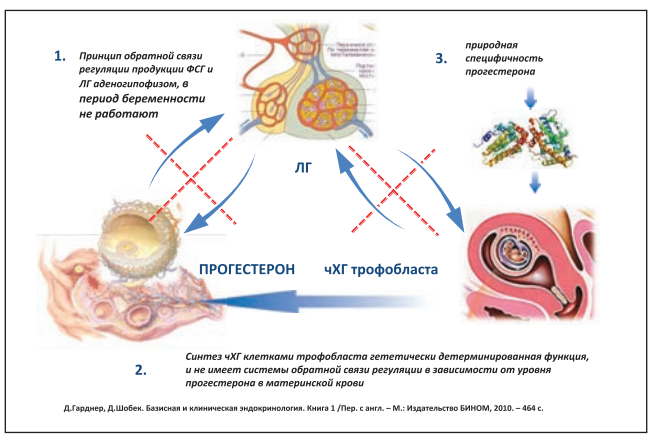


Рис. 4. Особенности гормональных изменений во время беременности

Таким образом, все гестагены и прогестерон способны подавлять овуляцию, соответственно, данное правило должно распространяться и на другие гестагены, назначаемые во время беременности, а не только на прогестерон.

Следующая ремарка: **«Говорят, что, в отличие от дидрогестрона, прогестерон способен подавлять выработку собственного прогестерона. Причина: обратная отрицательная связь с ФСГ и ЛГ».**

Однако есть законы физиологии, согласно которым, во время беременности работают иные механизмы регулирования синтеза прогестерона. Классические петли обратной связи регуляции продукции фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ) аденогипофизом, связанные с колебаниями уровня половых стероидов в крови, в период беременности не работают (рис. 4). После имплантации гормональным стимулятором функции желтого тела становится человеческий хорионический гонадотропин трофобласта, а затем плацента.

Концентрация прогестерона в плазме материнской крови прогрессивно повышается в течение всей беременности, и его продукция не зависит от факторов, которые обычно регулируют стероидные синтез и секрецию в менструальном цикле.

Если бы во время беременности работал принцип обратной отрицательной связи в отношении прогестерона, его рост до 39-й недели был бы невозможен.

Отдельным пунктом хочется выделить «ненужные метаболиты» прогестерона. Кто может сказать, что есть что-то лишнее в гормоне, который создала природа для сохранения беременности?

Все метаболиты имеют большое значение для физиологического течения беременности и выполняют необходимые функции для ее пролонгирования, особенно важны токолитический и нейропротекторный эффекты.

Токолитический эффект прогестерона на поздних сроках беременности стал одним из самых частых вопросов в докладах на международных конгрессах.

Токолитический эффект прогестрона обеспечивается рядом механизмов:

- **снижением чувствительности миометрия к окситоцину;**
- **снижением синтеза простагландинов;**
- блокированием рецепторов **окситацина** и ускоренное их разрушение;
- **препятствованием преждевременному сглаживанию шейки матки;**
- **блокированием образования в миометрии межклеточных контактов (gap junctions), необходимых для обеспечения полноценных координированных сокращений;**
- подавлением экспрессии генов, отвечающих за сократительную активность миометрия, и активированием генов, участвующих в **синтезе оксида азота (NO) – мощного эндогенного миорелаксанта.**

В последнее время можно встретить ряд работ, показывающих, что и гестагены также могут влиять на синтез азота, это общее свойство всех гестагенов, как и иммуномодулирующий эффект, который, подобно прогестрону, свойственен данной группе. Наибольшее количество работ в этом направлении провела венгерский иммунолог Зекерес Барто, которая всего лишь показала, что дидрогестрон подобно прогестрону может повышать индукцию ПИБФ **(прогестрон индуцированного блокирующего фактора),** который препятствует отторжению наполовину чужеродного плода для матери (Gynecologycal endocrinology 2001, V15, p43).

Метаанализ Роберто Ромеро (2012 г.) показал, что **рутинное назначение вагинальных форм прогестерона у женщин из групп риска снижает частоту наступления преждевременных родов практически в 2 раза и обеспечивает снижение общего**

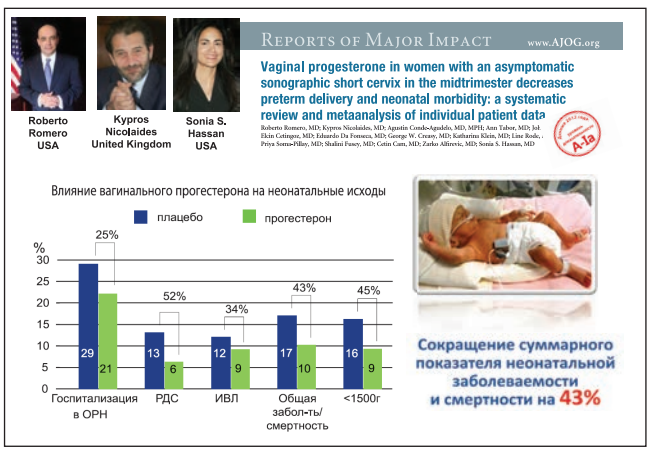


Рис. 5. Влияние вагинального прогестерона на показатели неонатальной заболеваемости и смертности

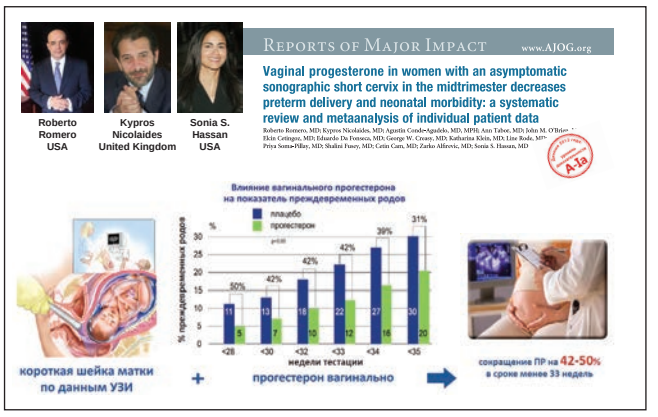


Рис. 6. Влияние вагинального прогестерона на показатель преждевременных родов

показателя неонатальной смертности (уровень доказательств I-а) (рис. 5-6).

В метаанализ вошли несколько исследований с назначением Утрожестана женщинам из групп риска с рутинным назначением на ночь 100 и 200 мг (Da Fonseca. Am J Obstet Gynecol. 2003 Feb; 188 (2): 419-24.1. Eduardo B. Fonseca 2007. The new England journal of medicine).

По пероральным гестагенам на сегодняшний день таких данных нет – разве это не весомый аргумент в пользу назначения естественного прогестерона, который является препаратом выбора репродуктологов на протяжении многих лет во всем мире?

Разве не важен токолитический эффект и на ранних сроках сохранения беременности?

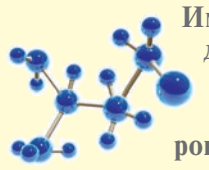
А главное, следует опираться на доказательную базу, которую приводят международные эксперты. Они обобщают и анализируют информацию, делятся ею между собой и всем медицинским сообществом для достижения максимальной эффективности и безопасности в сфере репродуктивной медицины.

Назначение Утрожестана на этапе прегравидарной подготовки, ранних сроках и возможность его использования на поздних сроках позволяют соблюдать **принцип преемственности терапии естественным гормоном беременности.**

Хочу также отметить, что в инструкции по применению лекарственных средств всегда указана молекула (международное непатентованное название): в инструкциях прогестеронов указана молекула «прогестерон», а в инструкциях синтетических гестагенов – название той молекулы, которая является действующим веществом в этом препарате, которое может быть производным, но не идентичным прогестерону.

То, что мы знаем сегодня о беременности – лишь верхушка айсберга, чья подводная часть в десятки раз больше. И стоит ли рисковать, имея в распоряжении возможность терапии биоидентичным прогестероном?

?



Имеем ли мы право осуждать природу и говорить, что она ошиблась, синтезировав прогестерон, а не другую молекулу?

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Шустер live в эфире – гинекологи, маммологи и онкологи 16-18

Онкогинекологическая патология: роль опухолевых маркеров в диагностике и прогнозе
А.И. Рыбин 19

Смена парадигмы коррекции дефицита железа и лечения анемии в XXI веке: мультидисциплинарный подход
Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник, А.Ю. Лиманская, В.Н. Тудай, К.В. Руденко 24-25

Применение нифурателя в терапии инфекций мочевыводящих путей
Я.А. Домбровский, Д.Д. Иванов 40-41

Онкологические заболевания и беременность
F.A. Peccatori, H.A. Jr. Azim, R. Orecchia et al. 45-47

Рак шейки матки и цервикальный скрининг
О.В. Рыкова 50

ГІНЕКОЛОГІЯ

Цервіцити: сучасний погляд на проблему
О.В. Ромащенко 3

Ошиблась ли природа, создав прогестерон?
В.И. Мамчур. 4-5

Репродуктивне здоров'я підлітків: соціально-медичні аспекти
В.І. Пирогова, О.Р. Цьолко 8-9

Каберголин в лечении гинекологической патологии, связанной с гиперпролактинемией
В.В. Каминский, Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, Т.А. Ермоленко 10-12

Современные подходы к диагностике и лечению бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза (ВВК)
В.А. Потапов 12-14

Полікістоз яєчників: синдром чи діагноз?
Т.Ф. Татарчук 15

Спектр возможностей дидрогестерона для коррекции гормональных нарушений
В.А. Потапов, Т.Ф. Татарчук, О.В. Булавенко 20-22

Поліморфізм генів системи гемостазу у жінок з повторними невдачами IVF
С.І. Жук, В.М. Воробей-Вихівська 22-23

Фемостон в профилактике и лечении климактерических нарушений
Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, В.А. Потапов, Т.А. Ермоленко, В.И. Пирогова 26-28

Синдром поликистозных яичников в практике детского гинеколога
М.Ю. Сергиенко, Э.Б. Яковлева, В.Г. Воробьева 28-29

«Юрия-Фарм»: на страже женского здоров'я
Ю.В. Давыдова, В.И. Медведь, С.И. Жук. 30-31

Фармакологические стратегии в лечении предменструального синдрома
А.А. Гависова, З.В. Ревазова, М.А. Твердикова 34-35

Профілактика запальних ускладнень під час проведення амбулаторної хірургічної гістероскопії
В.І. Пирогова, М.Й. Малачинська, Н.С. Вереснюк, С.О. Шурпяк 38-39

Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ
А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания 41-42, 44

АКУШЕРСТВО

Клотримазол: безпечний та ефективний засіб для лікування кандидозу у вагітних. 7

Современная профилактика, диагностика и лечение послеоперационных инфекций в акушерстве и гинекологии (клиническая лекция)
Р.А. Ткаченко, В.В. Каминский 32-33

РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

Репродуктивна медицина: що нового?
П.С. Мазур, І.Я. Кожема, Ю.В. Бенедечук, Г.Д. Коваль, Г.Б. Палій. 36-37

КОЛОНКА ШЕФ-РЕДАКТОРА

Сімейна медицина: вперед у минуле?. 48-49

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

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 фтизіатрії і 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**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Володимир Савченко**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Анатолій Якименко**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Станіслава Шапошнікова**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ольга Радучич**
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Ірина Назаренко**, **Ірина Сандул**, **Аліна Пасльон**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ **Інна Мартиненко**
ДИЗАЙНЕРИ **Ірина Лесько**, **Олена Дудко**, **Максим Маліков**, **Наталія Дехтяр**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**, **Інна Головко**, **Зоя Маймескул**, **Андрій Присяжнюк**, **Мирослава Табачук**
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Яна Бойко**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

Свідоцтво КВ № 17674-6524Р від 04.04.2011 р.
Передплатний індекс 89326

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

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

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

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **521-86-98**

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 26.12.2014 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

Клотримазол: безпечний та ефективний засіб для лікування кандидозу у вагітних

За даними ВООЗ, на мікози страждає від 1/5 до 1/3 населення Землі. 37,8% мікозів викликаються дріжджоподібними (роду Candida) і пліснявими грибками. За останні 20 років частота інфекційно-запальних захворювань кандидозної етіології зросла у 15 разів. До 25-річного віку близько половини жінок мають в анамнезі хоча б один епізод вульвовагінального кандидозу (ВВК), підтверджений лікарем, а до періоду перименопаузи їх кількість зростає до 75%.

Як правило, ВВК виявляють переважно у жінок репродуктивного віку, причому збільшення частоти кандидозу спостерігається ближче до 20-річного віку з піком захворюваності в наступні 20 років і зниженням після настання менопаузи. Проблемою, яка заслуговує на окрему увагу, є ВВК під час вагітності. ВВК у вагітних зустрічається, за різними даними, в 30-40% випадків, а перед пологами їх частота досягає 44,4%. За даними Egen-Lappe (2004), антимікотики є препаратами, які найчастіше призначають вагітним акушери-гінекологи в Німеччині. Зокрема, на клотримазол припадає 39%, а на ністатин – 13% усіх призначень.

Вагітні та породіллі з ВВК можуть бути джерелом як внутрішньоутробного, так і постнатального інфікування новонароджених.

За останні 20 років частота кандидозу серед доношених новонароджених зросла з 1,9 до 15,6%. Кандидозна інфекція у новонароджених з дуже низькою масою тіла при народженні може бути представлена як вродженим кандидозом (результат трансплацентарного або висхідного інфікування плода), так і набутим кандидозом шкіри та слизових оболонок, а також кандидемією з дисемінацією грибів Candida spp. в органи і тканини. Фактором ризику розвитку вродженого кандидозу вважають вульвовагініт у матері під час вагітності (Герасимова Н.М., 2005; Колбин А.С., 2005). Епідеміологічний аналіз джерел інфікування новонароджених свідчить, що немовлята інфікувалися переважно материнськими штамами Candida (King C.T., 1998). Достовірними факторами ризику розвитку дисемінованих форм кандидозу у новонароджених є дуже низька маса тіла при народженні (<1500 г) і гестаційний вік менше 32 тижнів, коли частота грибкових уражень становить 2,0-4,5%, а летальність – від 25 до 50%.

Першим безрецептурним препаратом для місцевого лікування ВВК, схваленим у 1990 р. Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), є клотримазол.

За даними Y. Hamada (1984), Teterborm (1974), Hasegawa (1984), дози клотримазолу до 200 мг/кг/добу не викликали тератогенного або ембріотоксичного ефекту у піддослідних тварин, а також у людей. Загалом у клінічних дослідженнях жодних несприятливих ефектів для розвитку плода не спостерігалося. Однак слід зазначити, що окремі дані щодо результатів вивчення тератоепідеміології клотримазолу не публікувалися до 1987 року.

Заслуговує на увагу дослідження, яке проводилося в Мічигані (США) в період з 1980 по 1983 р. за участю 517 тис. жінок віком 15-44 роки, серед яких у 104 339 діагноз ВВК було встановлено стаціонарно. З 97 775 здорових немовлят 1012 (1,04%) народилися після лікування матерів клотримазолом у першому триместрі. Згідно з результатами цього дослідження не встановлено взаємозв'язку між використанням клотримазолу в першому триместрі і вродженими аномаліями (відношення шансів 1,09).

Аналогічні результати отримано A.E. Czeizel і співавт. під час оцінки 1 694 960 пологів у рамках дослідження, проведеного в Угорщині в 1999 р.

Менша частота крипторхізму у хлопчиків пояснюється меншою частотою народження дітей з низькою вагою, яка, у свою чергу, пов'язана зі зниженням відсотка передчасних пологів (ПП).

Незважаючи на те що зв'язок між висхідною інфекцією, зокрема ВВК і ПП, є безперечним, результати досліджень, зосереджених на пошуку ефективних методів лікування ВВК, викликають розчарування. Однак поряд з цим доведено, що ерадикація Candida під час вагітності може знизити ризик ПП. Доцільність терапії безсимптомного ВВК у вагітних для профілактики ПП вивчали Christine L. Roberts і співавт. у відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні (2011).

У дослідженні взяли участь вагітні жінки (n=779), які звернулися до лікаря в термін до 20 тижнів гестації з одноплідною вагітністю й мали безсимптомний перебіг ВВК, підтверджений лабораторно. Терапію клотримазолом проводили за допомогою вагінальних форм у дозі 100 мг протягом 6 днів.

Первинні результати лікування оцінювали за частотою безсимптомного ВВК та передчасних пологів до 37 тижнів гестації. Дані проведеного дослідження свідчать про тенденцію до зниження частоти спонтанних ПП серед жінок із безсимптомним кандидозом, які отримували клотримазол (RR=0,33; 95% довірчий інтервал 0,04-3,03). Таким чином, автори дослідження вважають доцільним застосування клотримазолу для профілактики ПП у жінок із безсимптомним кандидозом.

Аналогічні результати отримано і в дослідженні, проведеному Srishti Gupta (2013).

Відповідно до положення ВООЗ ВВК у 20% жінок може перебігати безсимптомно. У разі виникнення симптомів переважно реєструють свербіж вульви, болючість і виділення з піхви, які можуть мати казеозний характер. Під час клінічного обстеження можливе виявлення еритеми (почервоніння) або саден від подряпин і набряку вульви.

Терапія зазвичай включає місцеве застосування будь-якого засобу з широкого спектра імідазолів: клотримазолу, міконазолу, бутоконазолу, тераконазолу, або ністатин.

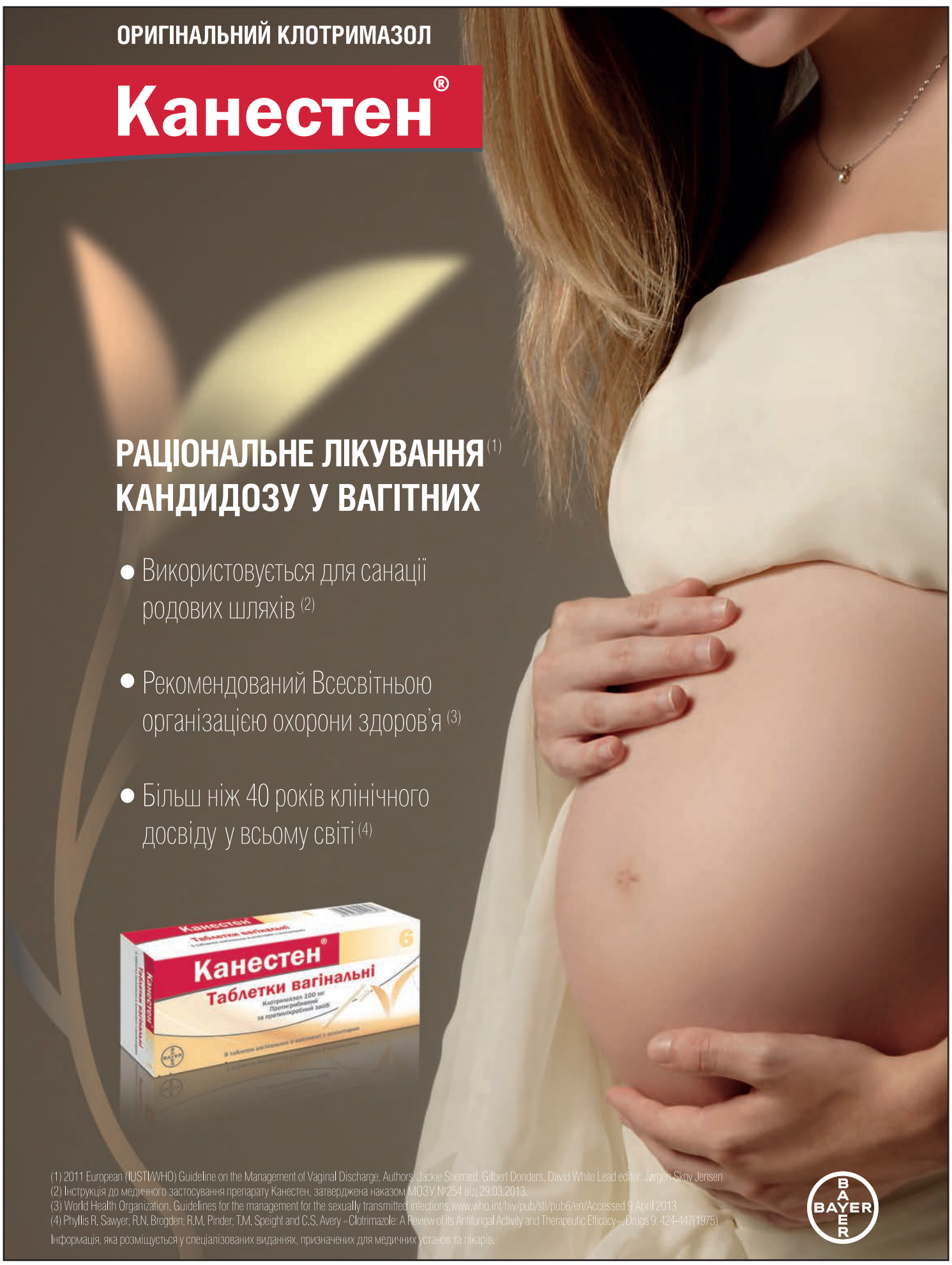
Незважаючи на те що імідазоли, як правило, дорожчі, їх використовують коротшими курсами і вони більш ефективні, ніж ністатин.

Лікування ВВК під час вагітності згідно з рекомендаціями ВООЗ

Хоча в наш час існує декілька ефективних однодозових препаратів для перорального застосування, на сьогодні недостатньо даних щодо їх безпеки та ефективності, проте лише азоли для місцевого застосування мають використовуватись для лікування вагітних жінок. З-поміж препаратів, які були досліджені, для використання у вагітних найбільш ефективними є клотримазол, міконазол, бутоконазол і терконазол.

При вивченні безпеки та ефективності використання клотримазолу у вагітних в рандомізованих контрольованих дослідженнях переважно використовувався препарат клотримазолу Канестен.

Підготувала ***Наталія Карпенко***



Репродуктивне здоров'я підлітків: соціально-медичні аспекти

В.І. Пирогова, д.м.н., професор,
О.Р. Цьолко, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

В.І. Пирогова

Сьогодні населення України живе в умовах глибокого порушення механізму самовідтворення, погіршення не лише кількісних, а й якісних характеристик здоров'я. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Україна займає одне з останніх місць серед країн Європи за показником природного приросту населення. Така ситуація зумовлена особливостями репродуктивної поведінки та репродуктивної мотивації особи (системи дій, відносин та психічного стану, що спонукає її до потреби мати дітей), що залежить від економічного та соціально-психологічного стану населення в державі. Суттєвий вплив на реалізацію дітородної функції має стан репродуктивного здоров'я. Формування репродуктивної системи – процес тривалий і складний. Адже, за визначенням ВООЗ, репродуктивне здоров'я – це стан повного фізичного, розумового і соціального благополуччя, а не просто відсутність хвороб репродуктивної системи та її порушень.

Проблема формування, збереження та зміцнення здоров'я підлітків у зв'язку з прогресуючим зниженням частки здорових дітей на сьогоднішній день розглядається як фактор національної безпеки та стратегічної мети вітчизняної охорони здоров'я [3]. Підлітковий період характеризується наявністю значної кількості проблем зі здоров'ям, в основі яких лежать соціальні й медичні чинники, нераціональне харчування, недостатня фізична активність тощо [2, 8]. Репродуктивному здоров'ю дітей підліткового віку слід приділяти особливу увагу. Збільшення загальної захворюваності дівчат-підлітків упродовж останніх років відбулося за рахунок зростання кількості хвороб, що суттєво впливають на жіночу репродуктивну функцію, та формування високих показників материнських та плодово-малюкових втрат. За роки суверенності України загальна захворюваність дівчат зросла на 60,1%, зокрема, на хвороби сечостатевої системи – у 4,4 рази, на розлади менструацій – у 4,2 рази; збільшення цих показників лише частково може бути зумовлене покращенням діагностики. Експерти ВООЗ наголошують, що хвороби в підлітковий період можуть спричиняти глибокі порушення репродуктивного здоров'я в подальшому [1, 4, 10]. Значний вплив на репродуктивне здоров'я молоді має її репродуктивна поведінка. До факторів, які мають значний вплив на останню, належать пропаганда сексуального насильства, значне поширення шкідливих звичок (тютюнопаління, алкоголізму, наркоманії), страх не знайти або втратити роботу та фінансова залежність від батьків [7, 9]. Необхідність активного впливу на формування здорового способу життя молоді зумовлена значним поширенням ризикової поведінки серед цієї категорії населення.

Підлітковий період є одним із найважливіших у житті жінки, оскільки саме в цей віковий період не тільки відбувається становлення її репродуктивного здоров'я, а й розвиваються багато функціональних та органічних розладів репродуктивної системи [14]. У підлітковому періоді відбувається біологічний розвиток, починаючи з пубертатного періоду до повної репродуктивної зрілості, психологічний розвиток – від пізнавальних і емоційних типів дитячого віку до дорослої особистості, а також перехід від дитячого стану повної соціально-економічної залежності до будь-якого виду відносної незалежності.

Згідно зі стратегією ВООЗ «Здоров'я для всіх у XXI столітті», рекомендовано надавати пріоритет медико-соціальним потребам підростаючого покоління з розробкою та реалізацією комплексних заходів щодо позиції виявлення факторів ризику та акцентувати на профілактиці захворювань [13]. Експерти ВООЗ прогнозують, що питання охорони здоров'я дітей та підлітків у наступному десятиріччі стануть пріоритетними.

У зв'язку з негативними медико-демографічними процесами і тенденціями, які асоціюються зі станом здоров'я і соціального благополуччя дівчат-підлітків у період соціально-економічних пертурбацій у суспільстві, виникає необхідність наукового пошуку оптимальних медико-соціальних рішень. Актуальним є проведення медичних і медико-соціальних досліджень, завдання яких – виявити існуючі проблеми статевого розвитку і порушення репродуктивного здоров'я та визначити основні шляхи збереження репродуктивного потенціалу в майбутньому [6, 9].

Нами було проведено анонімне опитування дівчат (n=1569) віком від 14 до 20 років. Анкети респонденток аналізувались у 4 вікових групах: 14-річні (n=117; 7,4%), 15-16-річні (n=704; 44,9%), 17-18-річні (n=530; 33,7%) та 19-20-річні (n=218; 13,9%). У дослідженні взяли участь студентки вищих навчальних закладів I-II рівня акредитації – 56,8%, учениці – 36,4%, студентки вищих навчальних закладів III-IV рівня акредитації – 6,8%. На момент опитування проживали вдома разом із сім'єю 52,2% дівчат, орендували помешкання 29,9%, в гуртожитку – 17,9% респонденток.

Склад сім'ї у більшості дівчат (76,1%) був повним, виховувались тільки матір'ю 15,0%, тільки батьком – 3,3%, іншими родичами за відсутності батьків – 5,6% підлітків. Навчання, низький економічний статус, криза підліткового віку, дистанційна віддаленість від дому є факторами, які сприяють створенню емоційно-нервового напруження і можуть зумовлювати порушення становлення репродуктивної функції.

Сексуальну активність дівчат та частоту зміни статевих партнерів оцінено за анкетами 1287 респонденток, з них у віці 14 років жодна не зазначила наявність статевих стосунків. У віці 15-16 років мали сексуальні стосунки 11,2% опитаних, з них одного статевого партнера мали 75,4% дівчат. У віці 17-18 років статеве життя вели 34,7% респонденток, з них одного партнера мали 64,4%, а більше двох – 35,6%. Регулярні статеві стосунки у віці 19-20 років зазначили 60,0% респонденток, при цьому привертає увагу той факт, що з них постійного партнера мали 68,5%, тоді як невпорядкована ризикова репродуктивна поведінка була у 31,5% дівчат (на що вказувала наявність від 2 (10,0%) до 7 партнерів (0,55%) за період від початку статевого життя. Наявність ризикової статевої поведінки у понад третини опитаних створює ризик поширення захворювань, що передаються переважно статевим шляхом, та підліткової вагітності, а також свідчить про нагальну потребу проведення просвітницької роботи саме в цій віковій категорії.

Наведені дані щодо раннього початку статевого життя підлітків віком 15-16 років (11,2%) відрізняються від загальноукраїнського показника для цієї вікової категорії (22%), що може бути пов'язано з більш консервативними поглядами в суспільстві у західному регіоні.

Результати аналізу впливу соціально-економічних умов на ризикову статеву поведінку дівчат віком 15-18 років показали, що репродуктивні установки підлітка не залежать від складу сім'ї (ВШ 1,078 95%; ДІ 0,812-1,433; ВР 1,055 95%; ДІ 0,863-1,299): зокрема, 74,5% дівчат, які мали статеві стосунки, мешкали з обома батьками і 75,0% дівчат, які не мали статевих стосунків, також проживали в повній сім'ї.

Ці дані не відрізнялися від даних щодо дівчат-підлітків, які живуть у неповних сім'ях: тільки з матір'ю (14,2%) або батьком (5,7%): кількість осіб, які мали статеві стосунки і які не розпочинали статеве життя, становила, відповідно, 16,6 і 6,6%. У той же час місце проживання (з батьками, в гуртожитку, в орендованій квартирі) визначає ризик раннього початку статевого життя. Серед дівчат, які мали статеві стосунки, проживали вдома з батьками 42,9%, в орендованій квартирі – 38.0%, серед тих, які не мали статевих стосунків, жили вдома – 56,6%, тоді як у гуртожитку чи в орендованій квартирі – 25,9% ($p<0,05$). Дівчата, які не живуть із родиною, мають у 1,9 раза більше шансів почати ранні статеві стосунки (ВШ 6,50 95%; ДІ 4,514-10,224; ВР 2,166 95%; ДІ 1,754-2,988).

Цікавими були результати аналізу щодо джерел інформації, з яких дівчата-підлітки отримують інформацію щодо статевого життя. Респондентки, які мали статеві стосунки, знання про сексуальні відносини отримували від однолітків у 1,67 раза частіше, ніж від батьків, тоді як ті, які не мали сексуального досвіду, інформацію щодо безпечної репродуктивної поведінки отримували від батьків у 1,45 раза частіше. Оскільки дівчата, які живуть статевим життям, основним джерелом інформації щодо репродуктивної поведінки називають однолітків, можливо слід формувати групи волонтерів із категорії підлітків, які відкидають можливість раннього дошлюбного початку статевого життя, з метою проведення просвітницької роботи за принципом «рівний – рівному».

Ми порівняли отримані нами при анкетуванні дані з результатами опитування через Інтернет, яке було проведене в 2011 р. неприбутковою Асоціацією здоров'я підлітків (Канада) 1100 підлітків у віці 14-17 років, і опитування понад 1100 батьків підлітків такого ж вікового діапазону, проведеного в 2012 р. Результати опитування канадських підлітків засвідчили, що майже троє з десяти дівчат у віці 14-17 років є сексуально активними, у віці 15 років – одна з п'яти, а у віці 17 років сексуально активними стають 45%. У підлітків, які брали участь в опитуванні, з моменту початку сексуального життя було в середньому три сексуальних партнера. На відміну від даних нашого дослідження, для більшості канадських підлітків батьки є рольовими моделями і джерелами інформації стосовно сексуального здоров'я. Так, 63% підлітків назвали батьків як основне джерело інформації щодо сексу і сексуального здоров'я; 43% підлітків відзначили, що їхні батьки є найбільш корисним і цінним джерелом інформації щодо сексу, 45% підлітків назвали батьків своїми рольовими моделями. Значно менша кількість підлітків, на відміну від анкетованої нами когорти дівчат, засвідчили, що їх рольовими моделями є зірки (близько 15%) або друзі (32%) [5, 11, 12].

Однак, як показало канадське дослідження, багатьом підліткам дуже важко говорити про секс зі своїми батьками. Чверть підлітків зазначали, що не знають, як обговорювати з батьками питання сексуального здоров'я, а половина підлітків заявили про те, що ніколи не обговорювали питання сексуального здоров'я з батьками, що співвідноситься з отриманими нами даними.

Аналіз уявлень підлітків про поширеність сексуального досвіду серед однолітків ми проводили у порівнянні з відповідями респонденток щодо їхньої сексуальної активності у відповідних вікових категоріях. Отже, дівчата у віці 15-16 років, які мали сексуальний досвід, вважають, що 58,1% їхніх ровесників живуть статевим життям. Респондентки цієї ж вікової категорії, які не мали статевих стосунків, вважають, що таких 35,4%. Аналогічні дані отримані у інших вікових групах: респондентки, які ведуть статеве життя, мають перебільшене уявлення про статеву активність однолітків. У віці 17-18 років – 61,5 проти 49,8%, у 19-20 років відповідно 75,0 проти 64,7% ($p<0,05$). Це вимагає виваженості при проведенні просвітницької роботи серед підлітків, щоб не сприяти ранньому сексуальному дебюту й ризиковій статевій поведінці.

Досліджено поширеність використання засобів запобігання небажаній вагітності серед дівчат-підлітків, які мали статеві стосунки. Серед них зазначили, що завжди користуються запобіжними методами 71,7% респонденток, час від часу – 25,5% і не використовували ніколи 2,8% осіб. У той же час серед методів запобігання вагітності, що використовують учасниці опитування, які живуть статевим життям, були зазначені перерваний статевий акт (61,2%), використання презервативів партнером (24,2%), вживання комбінованих оральних контрацептивів (КОК; 6,8%), сперміцидів (4,8%), тоді як тільки 3,0% дівчат-підлітків використовували рекомендований

ВООЗ метод поєднаного використання КОК і презервативів.

Низький рівень використання методів запобігання небажаної вагітності свідчить про значні недоліки в просвітницькій роботі з молоддю і, відповідно, відсутність знань стосовно здорового способу життя й планування сім'ї. Аналіз даних анкет показав, що у когорті 15-16-річних використовували методи з доведеною ефективністю 23,1% дівчат, у подальшому (у віці 17-18 років) ця частка зростала до 30,2% і в когорті 19-20-річних – до 50,9%. Отже, отримані нами дані анкетування свідчать, що рівень обізнаності підлітків та молоді щодо сучасних методів контрацепції в Україні є незадовільним, а це створює ризик підліткової вагітності й негативних медико-соціальних наслідків, що з нею пов'язані. У той же час дані літератури свідчать, що близько 72% 15-17-річних сексуально активних підлітків і 84% 18-19-річних підлітків, що живуть в розвинених країнах світу, використовують контрацепцію, і з кожним роком рівень її використання зростає, оскільки значна верства населення цих країн розглядає контрацепцію як невід'ємну частину здорового способу життя.

Аналіз психологічної готовності респонденток до створення сім'ї та народження дитини засвідчив, що серед тих, які не мали статевих стосунків, 6,6% допускають народження дитини до одруження, тоді як серед тих, хто мав статеві стосунки, ця частка становила 10,1%, однак оптимальним віком для народження дитини всі опитані вважають 20-22 роки.

Аналіз взаємозв'язку порушень менструального циклу (МЦ) та репродуктивної поведінки показав, що частіше нерегулярний МЦ зустрічається у респонденток, які мали статеві стосунки. У всіх вікових групах (15-16; 17-18; 19-20 років) дівчата, які не жили статевим життям, мали регулярний МЦ у 1,24-1,5 раза частіше, ніж в аналогічних вікових групах підлітків, які ведуть статеве життя. Привертає увагу той факт, що 50,0% дівчат-підлітків зазначили, що розпочали статеве життя, щоб налаштувати регулярність МЦ.

Аналіз джерел інформації дівчат-підлітків щодо репродуктивного здоров'я та сексуальної поведінки показав, що найбільш поширеним і доступним джерелом інформації близько 40% респонденток назвали популярні журнали та телевізійні програми.

Водночас привернув увагу той факт, що, незважаючи на тип сексуальної поведінки, в обох групах респонденток переважна частина інформації про сексуальні стосунки надходила з популярних видань та телебачення, а відомості, отримані в начальних закладах, становили незначну частку (відповідно, 10,3 та 11,5%).

Телевізійні програми та фільми, популярні глянцеві журнали, на жаль, формують у підлітків хибні уявлення про сексуальність, норму статевих стосунків, що, за умови слабкої довіри до батьків, незначного впливу родинних цінностей, призводить до думки про соціальну норму ранніх сексуальних стосунків і частої зміни статевих партнерів.

Аналіз доступності інформації щодо репродуктивного здоров'я і репродуктивної поведінки для респонденток показав, що найменш доступною така інформація є для наймолодших (14-річних), відповідно, частка тих, хто не має доступу до інформації, зменшувалася в залежності від віку і зміни статевої поведінки. Таким чином, рівень поінформованості підлітків збільшувався з 16,4% у віковій групі 14-річних до 65,6% у групі 17-18-річних.

Отже, дошлюбний секс сьогодні приймається значною частиною молоді різного віку, функціонує загальне переконання, що «всі так роблять», що значною мірою поширюється модою, засобами масової інформації. На сьогодні Інтернет, телебачення, реклама, розважальні програми, поведінка публічних осіб, популярні художні твори, фільми та серіали пов'язані з темою сексу. Молоді люди, зростаючи у такій атмосфері, часто навіть не намагаються зрозуміти, чому вони повинні дотримуватися дошлюбної чистоти; окрім культурного середовища, слід врахувати ще й життєву ситуацію та психічний стан сучасних молодих людей, які живуть в епоху кризи інституту сім'ї, яким бракує уваги батьків, а часто й за відсутності взірців для наслідування.

Нами встановлено, що підлітки, які відвідують церкву 1 раз на тиждень або частіше, мають в 1,8 раза менше шансів ризикової репродуктивної поведінки у порівнянні з тими, що відвідують церкву нерегулярно. Отже, пропагування сімейних цінностей, дошлюбної цнотливості має позитивний вплив на репродуктивну поведінку підлітків та молоді, сприяє попередженню раннього початку статевого життя.

Закономірно, що недостатність знань щодо ризиків раннього початку статевого життя відображена у відповідях респонденток на питання, який вік і статус є оптимальними для початку статевого життя. Так, лише 51,1% дівчат-підлітків у віці 14 років вважають, що статеве життя варто починати після одруження, тоді як 48,9% – до одруження у віці 17-18 років. Майже так само розподілились відповіді респонденток у віці 15 і 16 років (52,2 і 47,8% відповідно) та 18 і 19 років (57,95 і 42,05% відповідно). Інших поглядів притримуються дівчата-підлітки, що ведуть статеве життя: тільки 33,1% 15-16-річних респонденток вважають, що починати статеве життя варто після одруження, а серед 17-18-річних так думають лише 22,2%.

Було проаналізовано основні причини початку статевого життя, на які вказували респондентки різних вікових груп. Через закоханість почали статеве життя 92,1% 15-16-річних дівчат, 82,2% – 17-18-річних, 83,3% – 19-20-річних; через цікавість – 12,7% 15-16-річних опитаних, 15,8% – 17-18-річних, 10,2% – 19-20-річних; задля набуття досвіду – 6,4% 15-16-річних, 5,9% – 17-18-річних, 2,8% – 19-20-річних; через сильний сексуальний потяг – 20,6% 15-16-річних, 24,3% – 17-18-річних, 23,2% – 19-20-річних. Особливо небезпечним є той факт, що під дією алкоголю розпочали статеве життя 7,9% дівчат у віці 15-16 років, 18,4% – у віці 17-20 років. Привертає увагу, що серед мотивацій початку статевих стосунків були названі такі: «щоб не бути білою вороною» – 2,6% респонденток у віці 17-18 років і 3,7% – у віці 19-20 років, наполегливість партнера – 1,6% у когорті 15-16-річних дівчат, 2,6% – 17-18-річних, 9,3% – 19-20-річних.

Отримані дані свідчать про недостатню психо-емоційну та соціальну зрілість дівчат-підлітків усіх аналізованих вікових груп, відсутність мотивації до безпечної репродуктивної поведінки, що слугує обґрунтуванням до розробки нових методик для просвітницької роботи серед підлітків і молоді. Просвітницькою роботою у навчальних закладах повинні займатись не тільки педагоги, а й лікарі, які знають медико-соціальні та психологічні особливості підліткового віку. На нашу думку, найбільш дієвою формою подачі інформації є проведення тренінгів, а не традиційне читання лекцій на відповідну тематику.

Анкетування щодо оцінки дівчатами-підлітками своєї менструальної функції проведено серед 260 дівчат віком 16-18 років. За даними анкет, порушення МЦ мали місце у 71,5% респонденток.

За характеристиками МЦ, які наводили в анкетах дівчата, визначено наявність опсоменореї (6,5%), вторинної аменореї (3,8%), первинної аменореї (1,6%), полименореї (4,8%), гіперменореї (22,6%).

У той же час оцінка описаних підлітками старшої вікової групи характеристик свого МЦ звертає на себе увагу і має бути прийнята до уваги при проведенні профілактичних оглядів у цій віковій групі. Вважають, що порушення МЦ, у тому числі відсутність або нерегулярність менструацій у 16 років, є нормою у 62,3% дівчат, і тільки незначна частка вважає порушення МЦ приводом для обговорення з батьками або звернення до лікаря (відповідно, 6,5 і 11,7%), у той же час з однолітками свої проблеми обговорює понад третина респонденток (37,7%).

Аналіз взаємозв'язку порушень МЦ та репродуктивної поведінки показав, що частіше нерегулярний МЦ зустрічається у респонденток, які мали статеві стосунки. У всіх вікових групах (15-16, 17-18, 19-20 років) дівчата, які не ведуть статеве життя, мали регулярний МЦ у 1,24-1,5 раза частіше, ніж в аналогічних вікових групах підлітків, які ведуть статеве життя. Так, регулярний МЦ відзначили 78,8% 15-16-річних респонденток, які не мають статевих стосунків, що в 1,24 раза частіше, ніж в аналогічній віковій групі дівчат-підлітків, які ведуть статеве життя. Аналогічні результати були характерні для вікових груп 17-18 і 19-20 років – регулярний МЦ відзначали в 1,27 раза частіше дівчата, які не мають статеві стосунки.

Водночас привернув увагу той факт, що 50,0% дівчат-підлітків розпочали статеве життя, щоб налаштувати регулярність МЦ, що ще раз підтверджує недостатність знань респондентів щодо функціонування репродуктивної системи й репродуктивного здоров'я.

Знання респонденток щодо функціонування репродуктивної системи і репродуктивного здоров'я оцінювали за правильністю відповідей на запитання: чи можливо завагітніти під час першого статевого контакту?

У середньому, за всіма віковими категоріями респонденток, що живуть статевим життям, було отримано лише 63,3% правильних відповідей, а серед тих, хто не має статевих стосунків, частка правильних відповідей становила 58,0%.

Отримані дані свідчать про існування в підлітковому оточенні міфу про неможливість завагітніти при сексуальному дебюті, низький рівень знань щодо репродуктивного здоров'я, що ще раз підкреслює необхідність посилення просвітницької роботи з усіма віковими категоріями підлітків і молоді.

Усе зазначене свідчить про необхідність посилення освітньої роботи саме серед цієї вікової групи з наданням достовірної вичерпної інформації щодо репродуктивного здоров'я, функціонування репродуктивної системи, особливо якщо врахувати наявність ризикової репродуктивної поведінки у цьому віці у майже у 40% дівчат.

Проблема пубертату сучасних підлітків полягає в тому, що зрілість тіла виникає істотно раніше зрілості душі і формування стійкої моралі та відповідальності. У результаті велика кількість підлітків втягуються в статеве життя раніше, ніж відчувають в цьому реальну потребу. У більшості випадків батьки не вважають за необхідне розмовляти з дітьми про секс, контрацепцію, часто не знають, коли їхні діти починають статеве життя. Тому важливо охопити системою інформування не лише молодь, але й сім'ї, можливо із залученням засобів масової інформації.

Стан поінформованості студентів та учнів усіх навчальних закладів про репродуктивне здоров'я і здоровий спосіб життя є недостатнім. Проводячи профілактичну роботу, слід акцентувати на анатомії та фізіології репродуктивної системи, адекватній контрацептивній поведінці з наданням інформації про клініки, дружні до молоді, соціальні центри, у яких можна отримати анонімну, безкоштовну, кваліфіковану допомогу медичного, психологічного, соціального та юридичного характеру.

Таким чином, проблема раннього початку статевого життя серед підлітків, незадовільної поінформованості молоді щодо методів контрацепції та здорового способу життя потребує негайного вирішення. Необхідними є також зміна форми та стилю подачі інформації щодо статевого життя, пошук більш ефективних засобів впливу на молодь. Інформаційно-просвітницька робота потребує залучення батьків, педагогів, лікарів та всебічної підтримки держави. Стан поінформованості студентів та учнів усіх навчальних закладів про сексуальне життя є недостатнім.

Застосування комплексного підходу з використанням анкетування дівчат-підлітків дозволяє виявити чинники ризику порушень репродуктивного здоров'я, дослідити механізми формування знань підлітків щодо питань здорового способу життя, небезпеки ранніх статевих контактів, застосування засобів попередження інфекцій, що передаються статевим шляхом, та вагітності.

На основі проведених досліджень розроблено та впроваджено у практику клінік, дружніх до молоді, диференційовані за віком освітні програми для підлітків-волонтерів, які спрямовані на пропаганду здорового способу життя, формування відповідального ставлення до репродуктивного здоров'я, адекватної репродуктивної поведінки; програми тренінгів, лекцій, бесід для підлітків із наданням достовірної інформації про фізіологічні особливості репродуктивної системи жінки, методи планування вагітності та запобігання інфекціям, що передаються статевим шляхом.

Література

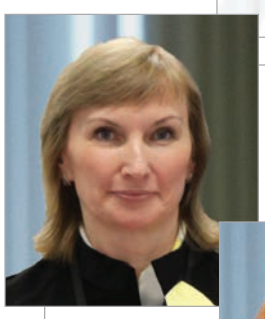
1. Горбенко О.В. Аспекти прихильності сучасної молоді до контрацепції / О.В. Горбенко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 200-201.
2. Державна доповідь про становище дітей в Україні за підсумками 2007 року. – К., 2008. – 191 с.
3. Медведовська Н.В. Сучасний стан здоров'я підлітків в Україні / Н.В. Медведовська // Соврем. педиатрия. – 2010. – № 6. – С. 14-16.
4. Моїсеєнко Р.О. Організація медичної допомоги дітям і підліткам в Україні, проблеми реформування / Р.О. Моїсеєнко // Актуальні проблеми організації медичного забезпечення дітей і підлітків. – Х., 2002. – С. 3-17.
5. Пирогова В.І. Особливості статевої поведінки дівчат-підлітків Львівщини / В.І. Пирогова, О.Р. Цьолко, Т.В. Петліна, Л.Я. Лозинська // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2010. – № 2. – С. 134-138.
6. Пирогова В.І. Репродуктивні реалії сучасних дівчат-підлітків / В.І. Пирогова, О.Р. Цьолко, Е.Ф. Чайківська, Ю.В. Маслюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3 (ч. 2). – С. 153-157.
7. Сидоренко Т.П. Вплив різних чинників на процес формування здоров'я здорових підлітків / Т.П. Сидоренко, О.В. Бердник // Медичні перспективи. – 2010. – Т. XV, № 4. – С. 106-109.
8. Стан та чинники здоров'я українських підлітків: моногр. / О.М. Балакірєва, Т.В. Бондар, О.Р. Артюх [та ін.]. – К.: ЮНІСЕФ, Укр. ін-т соц. дослідж. ім. О. Яременка. – К.: «К.І.С.», 2011. – 172 с.
9. Цьолко О.Р. Особливості розвитку статевої функції у дівчат-підлітків / О.Р. Цьолко // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2012. – Т. 15, № 2, Ч. 2. – С. 338-339.
10. Шкіряк-Нижник З.А. Тривале епідеміологічне вивчення стану здоров'я дітей в містах України / З.А. Шкіряк-Нижник, О.М. Лук'янова, Ю.Г. Антипкін // ПАГ. – 2010. – Т. 72, № 4. – С. 159.
11. Dowdell E.B. Original research: online social networking patterns among adolescents, young adults, and sexual offenders / E.B. Dowdell, A.W. Burgess, J.R. Flores // Am J Nurs. – 2011. – Vol. 111 (7). – P. 28-38.
12. Martinez G. Teenagers in the United States: Sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2006-2010 National Survey of Family Growth. National Center for Health Statistics / G. Martinez, C.E. Copen, J.C. Abma // Vital Health Stat. – 2011. – Vol. 23 (31).
13. The state of the world's children 2011. Adolescence An Age of Opportunity // United Nations Children's Fund (UNICEF). – Geneva. – 2011. – 138 p.
14. Prevalence and characteristics of youth sexting: a national study / K.J. Mitchell, D. Finkelhor, L.M. Jones [et al.] // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129 (1). – P. 13-20.

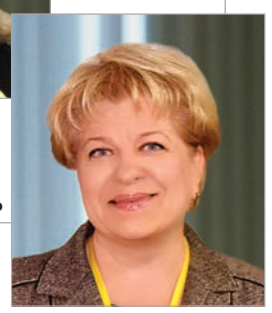
Каберголин в лечении гинекологической патологии, связанной с гиперпролактинемией

24-26 сентября в г. Киеве состоялись научно-практическая конференция с международным участием и пленум Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии», в работе которых приняли участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты. В рамках научного форума компания Pfizer провела сателлитный симпозиум «Проблема гиперпролактинемии (ГП) у женщины от юности до старости».

В.В. Каминский

Т.Ф. Татарчук


О.А. Ефименко


Т.А. Ермоленко

Открыл работу симпозиума **главный акушер-гинеколог МЗ Украины, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Украины, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский.**

В докладе «Распространенность ГП – ситуация в Украине» В.В. Каминский отметил возрастающую роль эндокринного бесплодия в структуре нарушения фертильности, доля которой достигает 30-40%. Особый акцент в сообщении был сделан на значении ГП как одной из главных причин нарушения репродуктивной функции. В докладе была отмечена важность соблюдения положений Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рекомендующих определение уровня пролактина (ПРл) у каждой пациентки с подозрением на эндокринное бесплодие после исключения генитального туберкулеза и трубной непроходимости, а также эффективность консервативного лечения ГП у 80-90% пациенток, страдающих бесплодием.

Заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук в докладе «Пролактин и репродуктивное здоровье» акцентировала внимание участников сателлитного симпозиума на роли ПРл в этиопатогенезе многих гинекологических заболеваний и необходимости его контроля.

– ПРл – гормон, выполняющий более 90 биологических функций в организме. По влиянию на разные виды обмена ПРл превосходит все остальные гормоны вместе взятые. Основные биологические эффекты ПРл направлены на развитие грудной железы (ГЖ) и течение беременности (поддерживает существование желтого тела и образование в нем прогестерона). Наряду с гонадотропными гормонами ПРл синхронизирует созревание фолликула и овуляцию.

Современные знания о спектре физиологических функций ПРл позволяют понять взаимосвязь ГП с инсулинорезистентностью, ожирением, тканевой гипоксией.

При всей широте спектра биологического действия ПРл основная функция этого гормона заключается в регуляции репродуктивной системы. Повышенный уровень ПРл в первую очередь приводит к нарушениям половой и репродуктивной функции. ГП отмечается в 25-30% случаев у одного или обоих партнеров бесплодной пары. Повышение уровня дофамина, подавляющего выброс лютеинизирующего гормона (ЛГ), угнетение секреции гонадотропинов в целом, повышение уровня β-эндорфина, угнетение фолликула и блокада рецепторов ЛГ со снижением синтеза прогестерона являются главными причинами бесплодия, обусловленного ГП. Кроме того, важно понимать, что подавление секреции гонадотропинов является причиной отсутствия рецепторов к ЛГ, формирующихся лишь под воздействием фолликулостимулирующего гормона – ФСГ (блокируется ПРл). Это приводит к преимущественной продукции яичниками тестостерона в ответ на стимуляцию ЛГ, а также к дефициту прогестерона во второй фазе цикла. Поэтому первоочередной задачей при всех гиперандрогенных состояниях является исключение ГП.

Секреция ПРл тонически подавляется ПРл-ингибирующими факторами, главным из которых является дофамин, оказывающий свое действие на уровне аденогипофиза через систему высокоспецифичных рецепторных структур, локализованных на мембранах лактотрофов. Стимуляция D1-рецепторов активирует аденилатциклазу и таким образом увеличивает высвобождение ПРл, а стимуляция D2-рецепторов характеризуется противоположным действием.

ГП является причиной нарушения менструальной функции. Накопленная научная информация по данной проблеме требует включения в перечень показаний к определению уровня ПРл, помимо аменореи, олигоаменореи и гипоменструального синдрома, а также наличия у пациенток вторичной аменореи и аномальных маточных кровотечений (АМК). Так, в исследовании, проведенном Nahid Eftekhari (2008), у женщин с АМК (n=100) в 61% случаев диагностирована ГП.

Условно выделяют физиологическую, патологическую и фармакологическую причины ГП. Последняя занимает все большую долю в структуре причин повышения уровня ПРл. Этот факт напрямую связан с увеличением частоты применения препаратов, относящихся к группе блокаторов дофаминовых рецепторов (нейролептиков и противорвотных средств), опиатов, антигистаминных препаратов, гормональных контрацептивов, что требует особого внимания при сборе анамнестических данных. Повышение уровня ПРл также наблюдается при лечении травами. Речь идет о таких растениях, как крапива, фенхель, чертополох, анис, пажитник.

К группе иных причин ГП относят частую пальпацию ГЖ, раздражение сосков (пирсинг), гипофизит, метастатические повреждения гипофиза, карциномы, ликвородинамические нарушения, сосудистые аневризмы, алкоголизм, аутоиммунные заболевания. Диагноз идиопатической ГП ставится методом исключения, прежде всего опухолевой патологии, при использовании всех современных методов исследования.

Принципы лечения ГП определяются этиопатогенетической формой данного состояния. Препаратом выбора для лечения патологической ГП является каберголин. Хирургическое лечение патологической ГП является «шагом отчаяния» при резистентных и агрессивных пролактиномах. Ятрогенные ГП требуют индивидуального подхода.

Достинекс (каберголин) является хорошо изученным средством для нормализации уровня ПРл с хорошим профилем безопасности. Достинекс – препарат третьего поколения, прямой стимулятор D2-дофаминовых рецепторов, высокоселективный пролонгированный ингибитор секреции ПРл. Стартовая доза каберголина составляет 250 мкг 2 раза в неделю с постепенным увеличением до эффективной, но не более 4,5 мг в неделю. Подбор оптимальной дозы препарата осуществляется путем ее увеличения на 500 мкг в месяц. Отмена препарата в случае необходимости также осуществляется постепенно.

Большое практическое значение имеет контроль состояния пациентки на фоне лечения, который включает: контроль уровня ПРл 1 раз в месяц; проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) через год от начала лечения, в дальнейшем – 1 раз в год; в случае необходимости (при продолжении повышения уровня ПРл на фоне лечения, либо ухудшении состояния) – выполнение МРТ через 3 мес; контроль полей зрения при макропролактиномах; контроль сопутствующей патологии (плотность костной ткани, уровни гипофизарных гормонов).

Каберголин отменяют после 2 лет лечения при стабильно нормальных показателях ПРл и отсутствии остатков пролактиномы согласно данным МРТ. Отмена терапии у таких пациенток требует контроля уровня ПРл каждые 3 мес в течение первого года с последующим переходом на определение этого показателя 1 раз в год. В 26-69% случаев отмена терапии приводит к развитию рецидива заболевания, которое у большинства пациенток наблюдается на протяжении первого года после отмены лечения.

Согласно данным литературы 10% женщин с пролактиномами являются резистентными к каберголину и 25% – к бромокриптину. При этом у 80% пациенток, не чувствительных к бромокриптину, будет отмечаться эффект от приема Достинекса.

Неэффективность консервативного лечения пролактином вследствие резистентности к каберголину служит показанием к хирургическому лечению, которое, однако, не является панацеей – от 7 до 50% резистентных опухолей рецидивируют после нейрохирургического вмешательства. Более того, операция чревата развитием таких осложнений, как гипопитуитаризм, несахарный диабет, локальное инфицирование, подтекание спинномозговой жидкости.

Наличие пролактиномы не является противопоказанием к лактации, а грудное вскармливание в большинстве случаев не повышает риск рецидивов ГП. Сама же ГП имеет тенденцию к уменьшению после беременности (нескольких беременностей) вплоть до полной нормализации уровня ПРл.

Таким образом:

– ГП является частой причиной нарушения фертильности;

– диагностика ГП – обязательная составляющая обследования пациенток с нарушением менструального цикла, бесплодием и невынашиванием беременности, миомой матки, дисгормональными заболеваниями грудной железы (ДГЗГЖ);

– наиболее частыми причинами ГП являются хронический стресс, аденомы гипофиза, ятрогенные факторы;

– первая линия терапии ГП – медикаментозное лечение (каберголин);

– медикаментозная терапия высокоэффективна в отношении восстановления фертильности;

– после отмены каберголина в результате эффективного лечения целесообразен длительный (не менее года) мониторинг уровня ПРл;

– зачатие на фоне терапии каберголином не несет рисков для беременности, однако прием Достинекса следует прекратить сразу после подтверждения беременности;

– рост пролактином на фоне беременности – редкое явление;

– контроль состояния аденом на фоне беременности проводят только на основании клинических симптомов без определения уровня ПРл;

– риск рецидивов ГП после беременности и лактации не повышен.

Старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Ольга Алексеевна Ефименко представила доклад «Гиперпролактинемия и качество жизни женщины».

– Гиперпролактинемия – состояние, характеризующееся повышением уровня ПРл. ГП – традиционная причина эндокринного бесплодия. Кроме того, на сегодня известно, что ГП – это не только «виновник» нарушения фертильности, но и первопричина многих доброкачественных заболеваний матки и ГЖ, ухудшающих качество жизни женщины.

ПРл – первый гормон, который научились определять в сыворотке крови. Его главной физиологической функцией является лактация, что делает ГЖ эпицентром

врачебного внимания. Акушеров-гинекологов ГЖ интересует в контексте доброкачественных ДГЗГЖ и рака грудной железы (РГЖ). На сегодня доказана взаимосвязь ПРл с опухолевым ростом – гормон обладает митотической активностью в отношении гладкомышечных клеток матки; угнетает апоптоз; снижает синтез половых стероидсвязывающих глобулинов; стимулирует инсулиноподобный фактор роста 1.

В периоде постменопаузы уровень ПРл прямо пропорционален риску развития РГЖ, занимающего первое место в структуре онкологической заболеваемости в Украине: 62 тыс. случаев на 100 тыс. населения; ежегодно РГЖ заболевают 16 тыс. женщин; ежегодный прирост заболеваемости РГЖ составляет около 3%.

Несмотря на наличие юридическо-правового обеспечения (приказ МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г.), проблема РГЖ в нашей стране усугубляется его поздней диагностикой.

ДГЗГЖ являются основными фоновыми заболеваниями для РГЖ; их частота среди женщин репродуктивного возраста составляет более 40%. Этиопатогенез ДГЗГЖ ассоциирован с дисбалансом половых стероидов, нередко возникающим в результате повышения уровня ПРл. ГП не только воздействует на ГЖ путем нарушения эндокринного баланса половых стероидов, но и оказывает непосредственное пролиферативное влияние на ее ткань.

Факторы риска развития заболеваний ГЖ связаны с уменьшением количества периодов лактации и сокращением их продолжительности, по сравнению с нормой. На сегодня установлена зависимость между суммарным количеством месяцев лактации и риском развития РГЖ. Существует авторитетное мнение, что с точки зрения законов природы, женщина должна находиться либо в состоянии беременности, либо в состоянии лактации.

Чрезвычайно важной в представлении о канцерогенезе ГЖ является концепция так называемого открытого эстрогенного окна – периода между менархе и лактацией. Согласно данной концепции роды в 19 лет, с точки зрения физиологии развития ГЖ, являются весьма желательными, поскольку завершают окончательное развитие структуры ГЖ, делая ее менее уязвимой как к экзогенным, так и эндогенным факторам. При этом следует отметить, что в соответствии с рекомендациями ВОЗ лактация продолжительностью более года оказывает неблагоприятное влияние на организм женщины в целом. Помимо рекомендаций формализованных авторитетных институций, в своей практике можно руководствоваться элементарной логикой, основанной на понимании природы развития детского организма, – так, наличие зубов свидетельствует о необходимости перехода в кормлении ребенка на твердую пищу.

В Украине разработана программа по скринингу ГЖ. Основным скрининговым методом для диагностики заболеваний ГЖ у женщин старше 40 лет является маммография, до 40 лет – ультразвуковое исследование (УЗИ).

При подозрении на пролактиному как самую вероятную причину ГП необходимо исключить гипотиреоз, акромегалию, прием антипсихотиков и антидепрессантов, онкологические заболевания, травмы грудной клетки, объемные процессы в супраселлярной области, почечную недостаточность, заболевания печени. Диагностика пролактиномы основывается на данных МРТ, исследования с контрастированием, исследования полей зрения, лабораторной диагностики. При трактовке результатов МРТ следует учитывать возможность участия в увеличении объема гипофиза нелактотрофных клеток, а также необходимо дифференцировать пролактиному от гиперплазии гипофиза, возникающей на фоне длительно не леченного гипотиреоза. В данном контексте уместно отметить, что женщинам с проблемами со стороны ГЖ в обязательном порядке показано обследование щитовидной железы. Следует учитывать, что высокий уровень ПРл может быть связан с повышением уровня тиреотропного гормона и формированием гипотиреоза, являющегося более серьезной терапевтической проблемой, нежели нормализация уровня ПРл, особенно у молодых пациенток. Говоря о данной возрастной категории, необходимо отметить, что у подростков с эндокринной патологией длительно существующая ГП приводит к невосполнимой потере минеральной плотности костной массы (МПКТ) и нарушению формирования пика костной массы. Выявлена прямая корреляционная связь между длительностью аменореи, являющейся следствием ГП, и нарушениями МПКТ. Следует также учитывать, что последующая нормализация менструального цикла не компенсирует потерю пика костной массы (Biller A., 2006).

Согласно рекомендациям по диагностике и ведению пролактином забор крови для диагностики ПРл не требует учета фазы менструального цикла и осуществляется однократно. Повторные исследования крови для определения ПРл показаны при получении сомнительного результата. При интерпретации показателей лабораторных тестов необходимо учитывать, что ориентировочные критерии макропролактином (500 нг/мл и выше) и микропролактином весьма условны, поскольку последние могут сопровождаться как минимальным, так и значительным повышением уровня ПРл.

Переходя к лечению заболеваний ГЖ, следует четко представлять рамки медицинской помощи, которые регламентируют действия врача. В компетенции акушера-гинеколога находится лечение мастодинии, особенно ее циклической формы, являющейся абсолютно гормонозависимой и выступающей фактором риска РГЖ. Нециклическая мастодиния хотя и требует онконастороженности, но все же редко связана с РГЖ (особенно при отсутствии уплотнений).

Главной задачей терапии мастодинии является улучшение качества жизни пациентки. Согласно определению ВОЗ, качество жизни – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системе ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. Необходимо отметить, что, безусловно, дефиниция качества жизни существенно объективизирует и придает определенность этому понятию, однако важно понимать, что само по себе качество жизни является довольно субъективной категорией и будет зависеть от социально-культурных условий и ценностных ориентиров не только определенного общества, но и социальной группы, в которой проживает женщина.

Выбор метода консервативного лечения ДГЗГЖ напрямую зависит от сопутствующих гинекологических заболеваний, что

Продолжение на стр. 12.

ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ ГОДА

2012[3] 2014[4]

Достинекс –
препарат выбора для лечения гиперпролактинемии[1]

- Препарат выбора для подавления и предотвращения нежелательной лактации[2]
- Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею
- Пациентам удобно следовать Вашим рекомендациям[2]

Литература:
1. С.Ю. Калиниченко. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Практическая медицина. Москва 2010-90с. 2. Rains CP. Bryson H.M., Fitton A. Cabergoline. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential in the Treatment of Hyperprolactinaemia and Inhibition of Lactation. Drugs, 1995; 49 (2): 255-279. 3. "«Панацея - 2012»: кто же в этом году стал обладателем заветной статуэтки?". Доступно по ссылке: http://www.apteka.ua/article/160715 от 23.09.2014 4. "XV Ювілейний конкурс професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2014» зустрів колег у вирі подій сьогодення родинною атмосферою ділового життя". Доступно по ссылке: http://panaceja.ua/golovna.html от 23.09.2014.

ДОСТИНЕКС (каберголин) таблетки по 0,5 мг; 2 или 8 таблеток в стеклянном флаконе.
КОРОТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА.
Показания к применению: Ингибирование физиологической послеродовой лактации сразу после родов или для подавления лактации, установившейся в следующих случаях: после родов, если мать решила не кормить ребенка грудью или когда кормление грудью противопоказано матери или ребенку по медицинским причинам, после рождения мертвого плода или аборта. Лечение гиперпролактинемических состояний – нарушений, связанных с гиперпролактинемией, в т. ч. аменореи, олигоменореи, ановуляции и галактореи. Лечение пациентов с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза (микро- и макропролактиномами), идиопатической гиперпролактинемией или синдромом «пустого» турецкого седла с сопутствующей гиперпролактинемией – основными патологическими состояниями, обусловливающими вышеуказанные клинические проявления. Противопоказания: Повышенная чувствительность к каберголину, к любым вспомогательным веществам препарата или к любым алкалоидам спорыньи. Неконтролируемая гипертензия. Наличие в анамнезе фиброзных заболеваний легких, перикарда и забрюшинного пространства. Для длительного лечения: признаки поражения клапанов сердца, определяемые с помощью эхокардиографии до начала лечения (см. «Особенности применения»). Способ применения и дозы: Рекомендуемая стартовая доза – 0,5 мг 1 раз/неделю или 1/2 таблетки по 0,5 мг 2 раза/неделю (например, в понедельник и четверг). Повышать недельную дозу следует постепенно, желательно – на 0,5 мг/неделю ежемесячно до достижения оптимальной терапевтической эффективности. Обычно терапевтическая доза – 1 мг/неделю и может колебаться в диапазоне 0,25 мг – 2 мг/неделю. Для лечения пациентов с гиперпролактинемией Достинекс применяли в дозах до 4,5 мг/неделю. Максимальная доза препарата не должна превышать 3 мг/сутки. Если назначенная доза > 1 мг/неделю, рекомендуется делить недельную дозу на несколько приемов. Побочные эффекты: В целом, дозозависимы. Наиболее частые: бессимптомное снижение артериального давления, ортостатическая артериальная гипертензия, головокружение/вертиго, тошнота, головная боль, сонливость, боль в животе/диспепсия/гастриты, сердцебиение, поражения клапанов сердца и подобные расстройства, астения/утомляемость, запоры, рвота, приливы, боль в молочных железах, депрессия, нарушение сна. Особенности применения: Достинекс следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, синдромом Рейно, с тяжелой печеночной недостаточностью (Child-Pugh класс С), язвенной болезнью или желудочно-кишечными кровотечениями, или с серьезными, особенно психическими заболеваниями в анамнезе. При длительном приеме препарата необходимо регулярное наблюдение гинекологом, а также мониторинг развития заболеваний клапанов сердца или фиброза. Перед началом лечения Достинексом гиперпролактинемии следует провести диагностику состояния гипофиза. До начала приема Достинекса следует исключить наличие беременности, а после окончания – предупреждать ее возникновение не менее 1 месяца, лактацию во время применения препарата следует прекратить. Необходимо воздерживаться от управления автомобилем или работы, требующей повышенного внимания. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Длительная сопутствующая терапия с другими алкалоидами спорыньи, сопутствующая терапия с антагонистами дофаминовых рецепторов, макролидными антибиотиками не рекомендуется. Фармакологические свойства: Каберголин – дофаминергическое производное спорыньи с сильным и продолжительным пролактинснижающим эффектом. Категория отпуска: По рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство №UA/5194/01/01 от 23.01.2014.

Pfizer

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине: 03038, г. Киев,ул. Амосова, 12, Бизнес-Центр «Horizont Park». Тел. (044) 291-60-50.

Достинекс каберголин

Каберголин в лечении гинекологической патологии, связанной с гиперпролактинемией

Продолжение. Начало на стр. 11.

требует оценки состояния репродуктивной системы в целом (гинекологический скрининг), позволяющей обеспечить полноценность медицинской помощи пациенткам с ДГЗГЖ.

С учетом наличия ГП как главной причины ДГЗГЖ лечение должно быть направлено на нормализацию уровня ПРл.

Повышение уровня ПРл органической природы (микро- и макропролактиномы) является показанием к назначению препарата каберголина – Достинекса.

Несмотря на рекомендованное тесное сотрудничество акушеров-гинекологов с нейрохирургами при ведении пациенток с пролактиномами, во всем мире предпочтение отдается консервативному лечению каберголином, являющимся препаратом выбора в терапии ГП и имеющим минимальное количество побочных эффектов. Приоритетность хирургического лечения допустима лишь при наличии резистентности к этому препарату.

За текущий год был опубликован ряд статей, в очередной раз подтверждающих эффективность и безопасность каберголина.

Так, R. Krysiak и соавт. (2014) в статье «Различие эффектов каберголина и бромокриптина на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у пациенток с повышенными уровнями ПРл» указывают на предпочтительность применения каберголина у пациенток с ГП, сопровождающейся дислипидемией, нарушением чувствительности к инсулину и повышенными уровнями циркулирующих кардиоваскулярных факторов риска.

Группа авторов под научным руководством Shimon и соавт. (2014) в публикации «Женщины с пролактиномой в период после менопаузы», посвященной проблеме ухудшения качественного состава костной ткани у пациенток с ГП в постменопаузе, констатируют улучшение таких метаболических показателей, как чувствительность к инсулину, липидный профиль, ожирение, толщина комплекса интима-медиа независимо от снижения уровня ПРл при лечении каберголином.

Таким образом:

– скрининговые программы диагностики ГП у женщин должны проводиться гинекологами с привлечением врачей различных специальностей;

– недиагностированная и нелеченная ГП значительно влияет на качество жизни женщины;

– ключевое звено в лечении ГП – коррекция гормонального гомеостаза каберголином и негормональными методами;

– залог успешной профилактики идиопатической ГП – здоровый образ жизни, исключение стрессов и своевременное обследование;

– каберголин (Достинекс) – препарат выбора для лечения ГП, микро- и макропролактином.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета Татьяна Алексеевна Ермоленко остановилась на особенностях ГП у женщин в позднем репродуктивном периоде и климактерии.

– Совершенствование знаний о биологических функциях ПРл в разные возрастные периоды женщины существенно расширило представление о его роли в развитии гинекологических проблем, начиная от подросткового возраста и заканчивая постменопаузой. Так, если в конце XX века проблема ГП рассматривалась исключительно в контексте бесплодия и замедления роста пролактиномы, то в последнее десятилетие уровень ПРл стал предметом интереса при ведении пациенток зрелого и преклонного возраста с точки зрения их общесоматического здоровья. Смещение фокуса проблемы ГП с репродуктивной сферы в соматическую ставит вопрос о целесообразности терапии ГП у женщин, не планирующих беременность.

В настоящее время ГП ассоциируется с первичным гипотиреозом, климактерическим синдромом, предменструальным синдромом, синдромом поликистозных яичников, гипогонадизмом. Доказано, что одна из тяжелых форм климактерического синдрома протекает на фоне ГП. Весьма актуальной остается проблема ГП на фоне предменструального синдрома в позднем репродуктивном периоде.

На сегодня установлен ряд метаболических эффектов ГП, объясняющих повышение индекса массы тела (отмечается у 68% пациенток), индекса лептина (58% пациенток), частоты дислипидемии и индекса атерогенности (78% пациенток). ГП обусловливает повышение активности β-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению толерантности к глюкозе и развитию инсулинорезистентности.

У женщин репродуктивного возраста с ГП повышенная секреция ПРл и гипогонадизм являются ключевыми факторами риска развития остеопенического синдрома. Так, если у здоровых женщин в перименопаузе остеопения отмечается в 10-12% случаев, то при ГП – в 30-32%.

В нашей клинике проводилось исследование, посвященное изучению восстановления МПКТ. В исследовании определялся маркер резорбции С-телопептид. В группе с высоким уровнем гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) отмечалась более низкая минеральная плотность ткани, более выраженный остеопенический синдром и более высокий уровень С-телопептида. Ретроспективная оценка восстановления костной ткани в группах женщин с ГП показала эффективность терапии лишь при сочетанном применении с каберголином. Такой комплексный подход, кроме положительного влияния на минеральный обмен, позволяет нормализовать липидный и углеводный обмен и, соответственно, уменьшить риск кардиоваскулярных событий.

Таким образом, эффективность лечения ГП каберголином зависит от патогенетических особенностей заболевания. Учет характера взаимоотношений гонадотропных гормонов и ПРл позволяет прогнозировать восстановление менструальной и репродуктивной функции под воздействием патогенетической терапии.

Подготовила ***Наталия Карпенко***

Напечатано при поддержке «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине
WUKDOS0314018

По материалам научно-практической конференции с международным участием и пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (24-26 сентября, г. Киев)

Современные подходы к диагностике и лечению бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза (ВВК)

Предлагаем читателям ознакомиться с докладом заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Валентина Александровича Потапова, посвященного проблеме неспецифических воспалительных заболеваний женских половых органов.

– Воспалительные заболевания женских половых органов являются одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, удельный вес указанной патологии в структуре акушерско-гинекологических заболеваний остается довольно высоким.

Одной из наиболее частых причин патологических выделений из половых путей женщин и обращений к врачу является бактериальный вагиноз (БВ). Его распространенность в различных популяциях женского населения составляет от 16 до 65%, у беременных – 15-37%, а при патологических белях БВ диагностируют в 87% случаев.

Следует отметить, что БВ обусловливает высокую частоту осложнений в послеродовом и послеоперационном периодах. В частности, БВ является одной из причин развития такой акушерской и перинатальной патологии, как внутриутробное и постнатальное инфицирование, послеродовые воспалительные заболевания.

75% женщин хотя бы раз в жизни сталкивались с БВ, при этом у 45% из них впоследствии был зафиксирован рецидив. Несмотря на многолетние усилия в изучении данного заболевания, причины возникновения БВ до конца не определены.

БВ имеет несколько названий: «дисбиоз влагалища», «дисбактериоз влагалища», «гарднереллез», «анаэробный вагиноз», отражающие эволюцию дефиниций, но не суть процесса. БВ – это современный термин, предложенный в 1984 г. на 1-й международной конференции по вагинитам, проходившей в Швеции. В связи с этим все дискуссии относительно названия являются контрпродуктивными.

БВ инициирует нарушение баланса микробиоты, в результате чего уменьшается процентное содержание симбионтов и увеличивается – патобионтов (G. vaginalis, микоплазма, анаэробы, Candida albicans).

Кроме того, БВ является причиной воспалительных гинекологических заболеваний.

Успешное лечение БВ зависит от грамотной и своевременной постановки диагноза и проведения обоснованной терапии с целью задержки роста избыточного количества микроорганизмов, вызвавших развитие заболевания, и восстановления нормального баланса микрофлоры. Диагноз «бактериальный вагиноз» достоверен, если у женщины обнаружены не менее трех из следующих четырех признаков:

– относительно обильные сливкообразные серовато-белые выделения с неприятным запахом, прилипающие к стенкам влагалища;

– наличие ключевых клеток (опущенных клеток плоского эпителия, покрытых микроорганизмами) в соскобах стенок влагалища – более 20%;

– выделение летучих аминов (появление «рыбного» запаха) при смешивании на предметном стекле отделяемого влагалища и 10% раствора едкого калия в равных количествах; кислотность (pH) влагалищного отделяемого выше 4,5-4,7.

С учетом современных достижений в определении роли облигатных анаэробных возбудителей в этиопатогенезе БВ ведущее место в его лечении заняли лекарственные средства с выраженной антианаэробной активностью. Согласно рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), а также Национального клинического протокола схема лечения БВ включает назначение метронидазола (500 мг перорально 2 раза в сутки на протяжении 7 дней) либо клиндамицина местно по 1 влагалищной свече в течение 7-10 дней.

В одном из недавних Кокрановских обзоров (The effects of antimicrobial treatment on bacterial vaginosis in non-pregnant women, 2009), посвященных лечению БВ, показано, что наиболее выраженный терапевтический эффект при БВ оказывают клиндамицин и метронидазол. Вместе с тем доказано, что метронидазол вызывает большее количество побочных реакций по сравнению с клиндамицином, при этом наблюдаются случаи отказа пациенток от лечения.

Таким образом, в терапии БВ на сегодня предпочтение отдается клиндамицину (местным формам).

На украинском рынке клиндамицин представлен под торговым названием Далацин (Pfizer): вагинальный крем в тубах по 20 г, вагинальные суппозитории по 100 мг.

В нашей клинике в 2004 г. было проведено исследование, результаты которого показали существенно более высокий процент отрицательных посевов (83,3%) после лечения Далацином в сравнении с показателем, полученным на фоне применения метронидазола (54%).

Еще одной нозологией, заслуживающей внимания среди неспецифических воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта, является ВВК – инфекционное заболевание нижнего отдела гениталий, вызванное грибами рода Candida. С определенной долей условности ВВК можно рассматривать как продолжение БВ. Несмотря на то что в структуре причин кандидозной инфекции появились не известные ранее разновидности грибов, в Украине доминирует традиционная Candida albicans.

В структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища ВВК составляет 30-45%. Заболевание возникает эндогенно как следствие дисметаболических расстройств, дисфункции иммунной системы, изменений вагинального биоценоза.

Особенностями данной инфекции являются 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.

По данным А.Л. Тихомирова (2001), у 50% женщин рецидив симптомов заболевания возникает в интервале от нескольких дней до 3 мес после успешного излечения эпизода заболевания.

Беременные с ВВК могут быть источником как внутриутробного инфицирования плода, так и постнатального инфицирования новорожденных.

На сегодня выделяют следующие клинические формы ВВК:

– бессимптомное кандидоносительство;

– первичный эпизод ВВК (длительность не превышает 2 мес);

– хронический кандидозный вульвовагинит: персистирующий (длительность заболевания более 2 мес), рецидивирующий (более 4 раз в год).

Устойчивость к медикаментозному лечению и рецидивирование кандидозной инфекции объясняются наличием плотной мукополисахаридной микрокапсулы, которая в определенной степени защищает грибы рода Candida от воздействия лекарственных препаратов: мукополисахаридная микрокапсула адсорбирует белки организма хозяина, в результате чего, с одной стороны, клетка микроорганизма становится неузнаваемой для фагоцитов, а с другой – обеспечивается ее предохранение от внутриклеточного переваривания в случае фагоцитоза. Кроме того, дополнительной причиной рецидивирования ВВК является внутриклеточное расположение грибов.

Лечение ВВК регламентируется приказом МЗ Украины № 582.

К основным антимикотикам относятся:

• препараты полиенового ряда (нистатин, натамицин и др.);

• препараты имидазолового ряда (кетоконазол, клотримазол, бутоконазол, миконазол, омоконазол, эконазол и др.);

• препараты триазолового ряда (итраконазол, флуконазол);

• прочие (препараты йода, хлоргексидин, генцианвиолет и др.).

Терапия ВВК проводится системными и местными антимикотиками. К преимуществам препаратов локального действия относят непосредственное воздействие на очаг возбудителя, меньшее количество побочных реакций.

Однако местное применение препаратов имеет и ряд недостатков:

• неравномерное распределение препарата по поверхности слизистой оболочки, создающее условия для сохранения резервуаров инфекции, а следовательно, ее рецидивов;

• невозможность обеспечения системной элиминации кандидозной инфекции в других резервуарах (кишечник, ротовая полость), что также приводит к рецидивированию инфекции;

• неудобство использования, что снижает качество жизни пациенток.

Перечисленные недостатки местных средств предопределяют актуальность системной терапии.

Преимуществом системных антимикотиков является распределение во многих органах и тканях.

В последние годы особое внимание при лечении ВВК, особенно его хронической рецидивирующей формы, уделяется препарату системного действия группы триазолов флуконазолу (Дифлюкан).

Действие Дифлюкана обусловлено угнетением биосинтеза стеролов мембран грибов. Подавление роста грибов происходит в результате угнетения флуконазолом грибковых ферментов цитохрома Р450. Установлен широкий спектр противогрибковой активности флуконазола при микозах, вызываемых условно-патогенными грибами, в том числе рода Candida, Cryptococcus neoformans. К флуконазолу также чувствительны плесневые грибы (Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis) и

Продолжение на стр. 14.

Современные подходы к диагностике и лечению бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза (ВВК)

По материалам научно-практической конференции с международным участием и пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (24-26 сентября, г. Киев)

Продолжение. Начало на стр. 12.

диморфные формы (Coccidioides immitis). При этом препарат отличается избирательностью действия на клетку гриба, не оказывает влияния на метаболизм гормонов и не изменяет содержание стероидов как у женщин, так и мужчин. Среди грибов Candida к флуконазолу наиболее чувствительны C. albicans, а также C. tropicalis и C. parapsilosis (минимальная подавляющая концентрация в среднем составляет 1,0 мг/л). Флуконазол растворим в воде, быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте с биодоступностью свыше 90%. Препарат не образует активных метаболитов, его прием не зависит от режима приема пищи. Пиковые концентрации препарата достигаются в плазме крови в течение 0,5-1,5 ч, равновесная концентрация на уровне 90% достигается на 2-ой день лечения при использовании в 1-й день нагрузочной дозы, в 2 раза превышающей обычную суточную дозу. В плазме крови с белками связывается не более 12% препарата, основное количество находится в свободной форме.

В 2005 году в нашей клинике изучалась эффективность Дифлюкана (n=608) в лечении острого, рецидивирующего и хронического ВВК. Его результаты свидетельствуют о терапевтическом эффекте препарата при всех формах кандидоза: 96, 94 и 92% соответственно.

Подготовила ***Наталия Карпенко***

Напечатано при поддержке
«Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине
WUKDAL0314014

ДАЛАЦИН (клиндамицин) суппозитории вагинальные по 100 мг в одном суппозитории; по 3 суппозитория в ламинированной фольге, в картонной упаковке с пластиковым аппликатором.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата.

Показания к применению: Лечение бактериального вагиноза (предыдущие названия – гемофильный вагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит, коринебактериальный вагинит или анаэробный вагиноз).

Способ применения и дозы: 1 суппозиторий интравагинально, желательно перед сном, в течение 3 дней подряд.

Противопоказания: Далацин в форме вагинальных суппозиториев противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе гиперчувствительность к клиндамицину, линкомицину или твердому жиру (основой суппозиториев является смесь глицеридов насыщенных жирных кислот). Далацин в форме вагинальных суппозиториев противопоказан пациентам с регионарным энтеритом, язвенным колитом и антибиотик-ассоциированным колитом в анамнезе. Побочные эффекты: вагинальный кандидоз, вульвовагинальные расстройства (более подробно см. инструкцию по медицинскому применению препарата)

Особенности применения: применение клиндамицина может привести к чрезмерному росту нечувствительных к нему микроорганизмов, особенно дрожжей. Безопасность и эффективность Далацина в форме вагинальных суппозиториев не исследовали у беременных, женщин, которые кормят грудью, пациентов с нарушением функций печени, иммунодефицитом или колитом. Безопасность и эффективность у пациентов педиатрической группы не установлены. Данные, которые бы позволили считать, что Далацин может влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, отсутствуют. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Информация о совместном применении с другими препаратами для интравагинального введения отсутствует. Во время лечения Далацином не рекомендуется использовать презервативы из латекса. Данных о влиянии препарата на состояние диафрагм из латекса нет. Показано, что при системном применении клиндамицина фосфат имеет свойства нейромышечного блокатора, что может усилить действие других нейромышечных блокаторов.

Фармакологические свойства: Клиндамицин – это линкозамидний антибиотик, подавляющий синтез белков бактерий, действуя на бактериальные рибосомы.

Условия отпуска: По рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Регистрационное удостоверение МЗ Украины № UA / 11124/01/01 от 29.10.10 г.

ДАЛАЦИН (клиндамицин) вагинальный крем, 20 мг действующего вещества на 1 г крема; 20 г крема в тубах.

Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания к применению: Лечение бактериального вагиноза.

Способ применения и дозы: Применять по 1 полному аппликатору (около 5 г) интравагинально перед сном в течение 7 дней подряд. Показано, что у пациенток, которым рекомендован короткий курс лечения, эффективна схема лечения длительностью 3 дня.

Противопоказания: Гиперчувствительность к клиндамицину или линкомицину, первый триместр беременности, период кормления грудью.

Побочные эффекты: Влагалищный кандидоз, раздражение вульвы и влагалища, вульвовагинит, вагинит, менструальные расстройства, боль во влагалище, головокружение, изжога, тошнота, рвота, диарея, сыпь, крапивница, боль в животе, головная боль.

Особенности применения: Применение клиндамицина может привести к чрезмерному росту дрожжей. Далацин следует применять в период I триместра беременности только по необходимости. В клинических исследованиях с участием беременных женщин в период II триместра беременности крем Далацин оказался эффективным при лечении бактериального вагиноза, и его прием не был связан с возникновением любых негативных эффектов у новорожденных. Однако, как и перед применением любого другого препарата в период беременности, перед назначением крема Далацин следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска. Рекомендуется прекратить кормление грудью при применении препарата. Крем Далацин не рекомендуется применять детям в возрасте до 12 лет. При лечении кремом Далацин не следует применять презервативы и противозачаточные диафрагмы как средства контрацепции или защиты от заболеваний.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Существует перекрестная резистентность между клиндамицином и линкомицином. In vitro был продемонстрирован антагонизм между клиндамицином и эритромицином. Клиндамицин обладает свойством блокировать нервно-мышечную передачу и может усиливать действие других нервно-мышечных блокаторов. Поэтому следует с осторожностью применять клиндамицин пациенткам, принимающим такие блокаторы. Информация относительно одновременного применения с другими интравагинальными препаратами отсутствует, поэтому такое применение не рекомендуется.

Фармакологические свойства: Клиндамицин – это антимикробный препарат, эффективный при лечении инфекций, вызванных чувствительными анаэробными бактериями или чувствительными штаммами грамположительных аэробных бактерий.

Условия отпуска: По рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, симпозиумах, конференциях по медицинской тематике. Регистрационное удостоверение № UA / 1903/03/01 от 15.12.2011

Дифлюкан® (флуконазол) Капсулы, 50 или 100 мг в одной капсуле, по 7 капсул в блистере для 50 мг, по 7 или по 10 капсул в блистере для 100 мг, по 1 блистеру в картонной упаковке.

Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания: лечение криптококкового менингита; кокцидиоидоз; инвазивнных кандидозов; кандидозов слизистых оболочек, кандидурии, хронического атрофического кандидоза, кандидоза кожи и слизистых оболочек, хронического атрофического кандидоза при неэффективности местной терапии. Профилактика у взрослых рецидива криптококкового менингита; рецидива кандидоза ротоглотки или пищевода у пациентов с ВИЧ, профилактика кандидозных инфекций у пациентов с длительной нейтропенией, вагинального кандидоза, кандидозного баланита, дерматомикозов, дерматофитного онихомикоза. Для профилактики – для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза. Дифлюкан® назначают детям от 5 лет. Препарат можно применять как поддерживающую терапию для предупреждения рецидива криптококкового менингита у детей с высоким риском его развития. Терапию препаратом Дифлюкан® можно начинать до получения результатов культуральных и других лабораторных исследований, после получения результатов антибактериальную терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Противопоказания: Гиперчувствительность к флуконазолу, другим азольным соединениям или к любому из вспомогательных веществ препарата. Одновременное применение флуконазола и терфенадина пациентам, которые применяют флуконазол многократно в дозах 400 мг/сут и выше, одновременное применение с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT и метаболизирующимися с помощью фермента CYP2A4.

Способ применения и дозы: доза флуконазола зависит от вида и тяжести грибковой инфекции. Лечение инфекций следует продолжать до исчезновения клинических и лабораторных проявлений активности грибковой инфекции. Недостаточная продолжительность лечения может привести к возобновлению активного инфекционного процесса. Препарат применяют перорально или путем в/в инфузии. Способ применения препарата зависит от клинического состояния пациента. Нет необходимости в изменении суточной дозы препарата при изменении его применения с перорального на внутривенный и наоборот. При лечении инвазивных кандидозов у взрослых нагрузочная доза составляет 800 мг в первый день, поддерживающая доза – 400 мг/сут. Обычно рекомендованная продолжительность лечения кандидемии составляет 2 недели после первых отрицательных результатов культуры крови и исчезновения признаков и симптомов кандидемии. Острый вагинальный кандидоз, кандидозный баланит – рекомендованная доза 150 мг одноразово. Лечение и профилактика рецидивирующих вагинальных кандидозов (4 или более случаев в год) – рекомендованная доза 150 мг 1 раз в 3 дня. Всего следует использовать 3 дозы (1 день, 4 день и 7 день). После этого используют поддерживающую дозу 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. Подробнее см. медицинскую инструкцию по применению. Не следует превышать максимальную суточную дозу для детей 400 мг. Дифлюкан® применяют 1 раз в сутки.

Побочные реакции: головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, сыпь, повышение уровня АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы крови. Не следует применять препарат в период беременности, кроме крайней необходимости. Кормить грудью можно продолжать после разового применения обычной дозы флуконазола, которая составляет 200 мг или меньше. **Особенности применения:** Пациентам с нарушением функции почек, печени препарат следует применять с осторожностью. Дифлюкан® следует с осторожностью применять пациентам с риском развития аритмий. Флуконазол является мощным ингибитором фермента CYP2C9 и умеренным ингибитором фермента CYP3A4. Также флуконазол является ингибитором фермента CYP2C19. Следует наблюдать за состоянием пациентов, одновременно применяющих Дифлюкан® и препараты с узким терапевтическим окном, которые метаболизируются при участии CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Пациентов следует проинформировать о возможности развития головокружения или судорог при применении препарата Дифлюкан®. При развитии таких симптомов не рекомендуется управлять автотранспортом или другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий: противопоказано одновременное применение флуконазола и цизаприда, терфенадина, астемизола, пимозида и хинидина. Не рекомендуется одновременное применение флуконазола и галофарина. Для пациентов, принимающих рифампицин, следует рассмотреть целесообразность повышения дозы флуконазола. Может быть необходима коррекция дозы альфентанила. Флуконазол усиливает действие амитриптилина и нортриптилина. При одновременном применении флуконазола и варфарина сообщалось о случаях развития кровотечений. Дозу бензодиазепинов при одновременном применении с флуконазолом необходимо уменьшить. Может быть необходима коррекция дозы карбамазепина в зависимости от уровня его концентрации и действия препарата. Некоторые антагонисты кальция (нифедипин, исрадипин, амлодипин и фелодипин) метаболизируются ферментом CYP3A4. Рекомендован тщательный мониторинг развития побочных реакций. При одновременном применении целекоксиба и флуконазола может потребоваться снижение дозы целекоксиба вдвое. Одновременное применение циклофосфамида и флуконазола приводит к повышению уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови. Повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхания, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента. Совместное применение флуконазола и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин и симвастатин), или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются CYP2C9 (флувастатин), повышает риск развития миопатии и рабдомиолиза. Циклоспорин можно применять одновременно с флуконазолом при условии уменьшения дозы циклоспорина в зависимости от его концентрации. Флуконазол может повышать концентрацию эверолимуса, сиролимуса, такролимуса в сыворотке крови. Флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (E-31 74), что обусловливает большую часть антагонизма к рецепторам ангиотензина II при применении лозартана. Флуконазол может повышать концентрацию метадона в сыворотке крови. Рекомендуется периодически осуществлять мониторинг побочных реакций и токсических проявлений, связанных с НПВП. Может понадобиться коррекция дозы НПВП при их одновременном применении. При одновременном применении с фентоином следует проводить мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови во избежание развития токсического действия фенитоина. Флуконазол повышает концентрацию рифабутина в сыворотке крови, при одновременном применении флуконазол пролонгирует период полувыведения пероральных производных сульфонилмочевины. Пациентам, которые применяют теофиллин в высоких дозах, имеющим повышенный риск развития токсических проявлений теофиллина по другим причинам, следует проводить мониторинг по выявлению признаков развития токсического действия теофиллина. Флуконазол, вероятно, вследствие ингибирования CYP3A4, может вызывать повышение концентрации алкалоидов барвинка в плазме крови, что приводит к развитию нейротоксических эффектов. При применении вориконазола после флуконазола следует проводить наблюдения относительно развития побочных эффектов, ассоциированных с вориконазолом. При применении комбинации с зидовудином следует наблюдать за состоянием пациента относительно развития побочных реакций, связанных с применением зидовудина.

Фармакологические свойства: Флуконазол, противогрибковое средство класса триазолов – мощный и селективный ингибитор грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Первичным механизмом его действия является подавление грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилирования, опосредованного цитохромом P450, что является неотъемлемым этапом биосинтеза грибкового эргостерола. Аккумуляция 14 альфа-метилстеролов коррелирует с последующей потерей эргостерола мембраной грибковой клетки и может отвечать за противогрибковую активность флуконазола.

Категория отпуска. По рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Регистрационное свидетельство МЗ Украины № UA/5970/02/01, UA/5970/02/02 от 25.01.2012. За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Pfizer H.C.P. Corporation» в Украине: 03038, г. Киев, ул. Амосова, 12. Тел.: (044) 291-60-50.

Пропонуємо ознайомитися з доповіддю члена-кореспондента НАМН України, завідувача відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, доктора медичних наук, професора Тетяни Феофанівни Татарчук, яка присвячена одній з актуальних проблем сучасної ендокринної гінекології – синдрому полікістозних яєчників (ПКЯ).

Полікістоз яєчників: синдром чи діагноз?

За матеріалами VIII з'їзду Асоціації ендокринологів України (20-22 жовтня, м. Київ)

– Минуло майже 80 років, як I. Stein та M. Leventhal уперше описали 7 хворих із вторинною аменореєю, гіпертрихозом і безпліддям, у яких при клиновидній резекції було знайдено склерокистозну дегенерацію яєчників.

Протягом цього досить тривалого історичного проміжку часу докладено значних наукових зусиль, щоб пролити світло на низку питань щодо етіопатогенезу та лікування ПКЯ. Однак учені досі не визначитися стосовно цього стану – у клінічній практиці ПКЯ називають синдромом, а не захворюванням, і терапія його проводиться посимптомно.

За період із 1935 р., коли вперше був описаний ПКЯ, проведено сотні досліджень та відбулося декілька переглядів діагностичних критеріїв цього стану. Визначеність щодо ознак синдрому ПКЯ та вдосконалення методів його діагностики відіграли не останню роль у зростанні статистичних даних, які свідчать, що діагноз ПКЯ фіксується у кожної 5-ї жінки в популяції.

З 1980-х рр. діагностика синдрому базувалася на співвідношенні лютеїнізуючого гормона (ЛГ) до фолікулостимулюючого гормона (ФГ) та рівнів андрогенів. Еволюція діагностичних критеріїв ПКЯ на сьогодні завершилася прийняттям Роттердамського консенсусу, відповідно до якого діагноз синдрому ПКЯ ставлять шляхом виключення за умови наявності двох із трьох критеріїв: клінічної або біохімічної гіперандрогенії (ГА), хронічної оліго/ановуляції, ПКЯ, які виявляють за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД).

Однак 2013 р. став роком початку нової дискусії з проблеми верифікації ПКЯ. На думку експертів, поняття «синдром ПКЯ» потребує розробки нових критеріїв діагностики та лікування, оскільки під ним розуміють низку неоднорідних патологічних станів, які у більшості випадків об'єднані спільним симптомом ГА. Наявні на сьогодні наукові дані з цього питання дозволили виділити чотири фенотипічні форми синдрому ПКЯ: повний або класичний фенотип (оліго/ановуляція + ГА + УЗД-ознаки ПКЯ); неповний класичний фенотип (ГА + хронічна ановуляція без УЗД-ознак); овуляторна форма (ГА + УЗД-ознаки); нормоандрогенні форми (оліго/ановуляція + УЗД-ознаки). Ці форми дають нове розуміння проблеми, відповідно до якого, ймовірніше за все, при різноманітних фенотипічних формах той чи інший патогенетичний механізм є провідним, тоді як решта другорядними. Стало очевидно, що пошук єдиного патогенетичного механізму або єдиного патогенетичного субстрату – безперспективний.

Структурування на фенотипічні форми синдрому ПКЯ змінило загальні відомості щодо кардіологічних та онкологічних ризиків, які відрізняються в залежності від фенотипу. Окрім того, синдром ПКЯ асоціюється не лише з проблемою фертильності перебігу вагітності та потомства, але й з проблемою соматичного здоров'я у всі вікові періоди жінки, що потребує пожиттєвого медичного супроводу. Тому успішність допоміжних репродуктивних технологій та народження дитини у жінки з ПКЯ не має бути приводом для самозаспокоєння і втратою до неї інтересу з боку лікаря, оскільки пацієнтки з синдромом ПКЯ мають суттєвий ризик розвитку цукрового діабету, гіперплазії ендометрія, мастопатії та раку грудної залози. Пильної медичної уваги потребують також діти, які народжені від матерів із синдромом ПКЯ.

Отже, нове розуміння проблеми ПКЯ вимагає індивідуалізованого (хоча б із врахуванням фенотипу) підходу до менеджменту цього синдрому, який включає в себе профілактику кардіометаболічних ускладнень, онкопатології; відновлення фертильності; ведення вагітності; вирішення проблем зовнішніх проявів ГА та контрацепції. Медичного супроводу також потребують підлітки із синдромом ПКЯ та жінки в менопаузі з полікістозом в анамнезі.

На сьогоднішній день провідними патогенетичними механізмами ПКЯ вважають ГА, інсулінорезистентність, підвищення рівня антимюллерового гормона, гіпофізарну дисфункцію та дисфункцію печінки фолікулогенезу.

Перспективними напрямками у вивченні патогенетичних механізмів синдрому ПКЯ на сьогодні є:

– інтраовариальні, у тому числі паракринні фактори, як причина ГА та порушення фолікулогенезу;

– дисфункція жирової тканини при розвитку мастопатії та ГА;

– хронічне запалення низького ступеня та його вплив на розвиток мастопатії;

– кінцеві продукти гліколізу та окислювального стресу в ґенезі кардіометаболічних ризиків;

– дефіцит вітаміну D та інозитолу;

– повногеномні дослідження.

На сьогодні більш детально можна вести мову про дисфункцію жирової тканини, яка є важливою складовою патогенезу синдрому ПКЯ. За останніми даними відомо, що при ожирінні мають місце гіпертрофія адипоцитів та інфільтрація жирової тканини макрофагами. Вісцеральне ожиріння, яке притаманне ПКЯ, є причиною вищої активності жирових клітин та більшого вивільнення жирних кислот.

У нашій клініці було проведено дослідження у якому вивчали адипокіни (лептин, адипонектин, резистин, RBP4, інтерлейкін-6 – IL-6) в залежності від наявності або відсутності ожиріння. У дослідженні також визначали взаємозв'язки адипокінів зі статевими стероїдними гормонами та гонадотропінами. До основної групи було включено 68 пацієнток репродуктивного віку з синдромом ПКЯ (35 жінок з ожирінням та 33 жінки без ожиріння), до контрольної – 54 соматично здорових жінки з нормальною репродуктивною функцією та нормальною масою тіла (табл. 1).

Таблиця 1. Клінічні характеристики синдрому ПКЯ за наявності ожиріння та за його відсутності

Абс. кількість (%)	Аменорея	Олігоменорея	Безпліддя	Субфертильність	Недостатність II фази циклу
За наявності ожиріння (гр. I)	7 (20)	21 (26)	19 (54,2)	7 (20)	23 (65,7)
За відсутності ожиріння (гр. II)	2 (6)	10 (30,3)	15 (15,1)	12 (36,3)	19 (57,5)
	Маткові кровотечі	Гіперплазія ендометрія	ДДЗМЗ	Легкі та помірні прояви ГА	Виражені прояви ГА
За наявності ожиріння (гр. I)	14 (40)	17 (48,5)	22 (62,8)	7 (20)	19 (54,2)
За відсутності ожиріння (гр. II)	4 (12,1)	4 (12)	16 (18,1)	15 (45,4)	4 (12,1)

У підгрупі пацієнток з ПКЯ за наявності ожиріння всі показники адипокінів були очікувано гіршими (табл. 2).

Таблиця 2. Середнє значення адипокінів у обстежених жінок

Показник	Лептин	Адипонектин	Резистин	IL-6	RBP4	Ліпокалін
За наявності ожиріння (гр. I)	1015± 68,2	10,69± 0,7	9,4± 2,1	8,8±1, 3	51,7± 14,6	36,1± 16,7
Без ожиріння (гр. II)	307± 40,4	15,75± 0,9	6,7±3, 5	7,24± 1,2	46,3± 9,2	30,0± 10,6
Контроль	293± 32,4	20,67± 1,5	5,6± 1,9	5,6± 0,9	42,7± 10,6	36,3± 6,9

Що стосується іншого досліджуваного параметра, рівнів гормонів, то їх показники не так суттєво відрізнялись, але мали відмінності за фенотипами. Повний класичний фенотип синдрому ПКЯ викликає більше гормональних порушень і частіше пов'язаний з наявністю ожиріння. Неповний класичний фенотип та нормоандрогенія спостерігалися у жінок із нормальною масою тіла (є таке поняття «полікістоз у худих»). Таким чином, ведучи мову про синдром ПКЯ, треба розуміти, що існують різні механізми його розвитку.

Дослідження щодо наявності кореляційних зв'язків між гонадотропними гормонами гіпофіза та адипокінами у групі контролю дало можливість встановити наявність впливу жирової тканини на функцію надниркових залоз, яєчників та гіпофізу. Отримані нами дані співставні з науковими роботами інших авторів. Однак не менш актуальними вважаються відомості щодо втрати позитивного впливу жирової тканини на ендокринні залози у жінок із ПКЯ.

Таким чином, на основі аналізу взаємодії адипокінів із показниками статевої функції та їх паракринною взаємодією, можна зробити висновок, що в умовах стану соматичного і репродуктивного здоров'я та відсутності ожиріння адипокіни мають гармонізуючий вплив на жіночу фертильність.

Обираючи схему лікування синдрому ПКЯ, слід враховувати, що починати лікування необхідно з модифікації образу життя. Причому треба наголосити, що відсутність прогресу в нормалізації ваги тіла не є підставою відмовлятися від дотримання дієти та підвищення фізичної активності.

Синдром ПКЯ – єдина гінекологічна патологія, яка вимагає призначення гормональних контрацептивів з антиандрогенним ефектом, які використовуються з метою зменшення ендокринних та клінічних ознак ГА; нормалізації менструального циклу; захисту ендометрія; профілактики метаболічних порушень та онкопатології.

Комбінація ципротерону ацетата 2 мг та етинілестрадіолу 35 мкг є єдиною комбінацією, зареєстрованою для лікування гіперандрогенних станів, яка одночасно забезпечує надійний контрацептивний ефект. Починаючи з грудня 2012 р. в Україні цю комбінацію застосовують при лікуванні андрогензалежних станів, які потребують гормонального лікування, а саме:

– акне, особливо виражених форм та форм що супроводжуються себореєю, запаленням або утворенням вузликів, коли локальне лікування виявляється малоефективним;

– андрогенного облисіння;

– легких форм гірсутизму.

Тривалість лікування комбінацією ципротерону ацетатом та етинілестрадіолом залежить від важкості симптомів андрогенії та чутливості до фармакотерапії. Курс терапії продовжують ще протягом 3-4 міс після ознак покращення.

Ефективним гестагенним компонентом комбінованих оральних контрацептивів (КОК) є дидрогестерон, який здійснює позитивний вплив на метаболічні порушення при ПКЯ. На сьогодні також запропоновано комбінацію етинілестрадіолу, дроспіренону та фолатів, яка забезпечує додатковий позитивний ефект на гіпергомоцистеїнемію за рахунок наявності фолату.

Vincenzo de Leo (2007) та співавт. провели оцінку впливу КОК, що містять етинілестрадіол у поєднанні з дроспіреноном, на стероїдогенез надниркових залоз у гіперандрогенних жінок із синдромом ПКЯ. Результати дослідження показали зниження базальної концентрації андрогенів, таких як андростендіон, дегідроепіандростерону сульфат, тестостерон і вільний тестостерон, при незмінній продукції кортизолу після лікування КОК.

Автори дослідження приходять до висновку, що оральні контрацептиви, які містять дроспіренон, зменшують синтез і вивільнення андрогенів у відповідь на адренокортикотропний гормон, не змінюючи синтезу кортизолу.

На сьогодні також доведено, що використання КОК з лікувальною метою суттєво знижує ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій.

Задовільні результати отримано при застосуванні метформіну для профілактики кардіометаболічних ускладнень. Що стосується антиандрогенів, то до їх використання ставляться стримано, оскільки донині актуальним залишається питання безпеки прийому цієї групи протягом тривалого періоду. На сьогодні продовжують вивчення антиандрогенів природного (рослинного) походження, перші результати застосування яких є обнадійливими.

Підготував ***Анатолій Якименко***

ШУСТЕР LIVE в эфире – гинекологи, маммологи и онкологи

По инициативе Ассоциации онкогинекологов Украины при поддержке Министерства здравоохранения Украины и Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев) в рамках образовательной инициативы «Онкодозор» в Украине прошел цикл семинаров «Национальная проблема профилактики рака репродуктивных органов: проблемы и перспективы». Мнения ведущих экспертов в области гинекологии, онкогинекологии и маммологии услышали специалисты гг. Днепропетровска, Харькова, Львова и др. Кульминацией проекта стал дискуссионный семинар в формате медико-социального ток-шоу «Шустер LIVE: ОНКОПРОФИЛАКТИКА», состоявшийся 22 октября в столице.

Видеозапись ток-шоу «Шустер Live: ОНКОПРОФИЛАКТИКА» смотрите на сайте: www.oncodozor.com.ua

Следует отметить, что неподдельный интерес к обсуждаемой теме – профилактике и диагностике гинекологического рака – проявил и ведущий программы, известный журналист Савик Шустер. (К слову, до начала стремительной карьеры военного корреспондента и фотографа он в течение 1,5 лет получал образование на медицинском факультете Вильнюсского университета, а после эмиграции в Канаду продолжил обучение на факультете биохимии и физиологии Университета МакГилла в г. Монреале. Некоторое время Савик Шустер работал в научно-исследовательском центре в г. Флоренции (Италия), специализируясь на оказании помощи наркозависимым).

> **«Можно по-разному называть рак: судьба, вердикт, приговор... В оставшиеся до смерти дни жизнь потихоньку сжимается до очередности приема лекарств и процедур. Все больше боли, все меньше смысла...» – признается пациентка с онкозаболеванием. Безусловно, для большинства онкобольных заболевание является настоящей трагедией.**

Каковы же реальные масштабы проблемы, выраженные в конкретных цифрах?

Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Онкогинекология», заведующая научно-исследовательским отделом онкогинекологии Национального института рака МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Людмила Ивановна Воробьева:

– Современную статистику в отношении онкопатологии без преувеличения можно назвать мрачной: в Украине ежегодно выявляется около 160 тыс. новых случаев рака, из которых почти 17 тыс. – онкогинекологические заболевания.

Термин «гинекологический рак» объединяет такие нозологии, как рак шейки матки (РШМ), рак тела матки (РТМ), рак яичников (РЯ) и рак грудной железы (РГЖ). Острой проблемой и для нашей страны, и для развитых государств остается РТМ. Ежегодно диагностируется 8 тыс. новых случаев заболевания, и хотя прослеживается четкая зависимость риска его возникновения от возраста, все чаще регистрируются случаи РТМ у больных моложе 30 лет.

«Молодеет» и РШМ: если раньше необходимость проведения хирургических вмешательств по поводу данного заболевания у 18-20-летних пациенток имела эпизодический характер, то в настоящее время подобная стратегия стала обыденной реальностью для профильных специалистов. Количество впервые выявленных случаев РШМ в год – около 5 тыс., заболевание ежегодно уносит более 2300 жизней. Ежедневно от РШМ в Украине умирает 6 женщин. Максимальные показатели заболеваемости и смертности по причине РШМ в нашей стране регистрируются в Житомирской области.

Несмотря на несколько меньшую распространенность РЯ (находится на 3-м месте с частотой выявления около 4 тыс. случаев ежегодно), он сопряжен с наибольшей опасностью: почти у 80% пациенток заболевание диагностируют на поздних стадиях, когда его лечение ассоциируется со значительными финансовыми затратами (например, при РЯ стадии Т3 требуется как минимум 6 курсов дорогостоящей химиотерапии – ХТ).

> **Потери, обусловленные гинекологическим раком, превышают таковые, связанные с материнской смертностью, СПИДом и туберкулезом.**

Только 9 европейских стран имеют адекватно функционирующие скрининговые системы. В качестве примера для наследования можно использовать модель, внедренную в Финляндии, результативность которой не вызывает сомнений (в частности, показатель заболеваемости РШМ снизился до 3-5 случаев на 100 тыс. населения, тогда как в Украине – 20).

> **Большинство из нас убеждены, что рак – это что-то иллюзорное и абстрактное, беда, которая «где-то там» и никогда не постучится в наш дом. Точные причины возникновения рака, увы, не определены.**

Но как бороться с врагом, если не знаешь, с какой стороны его ожидать?

Руководитель научно-практического комитета Ассоциации акушеров-гинекологов Украины по вопросам онкогинекологии, заведующая кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики, терапии и радиационной медицины Одесского национального медицинского университета (ОНМУ), доктор медицинских наук, профессор Владлена Геннадьевна Дубинина:

– Не секрет, что лечение гинекологического рака высокозатратно (стоимость курса ХТ варьирует от 10 до 80 тыс. грн), и даже развитые страны не в состоянии в полной мере компенсировать пациентам экономические потери. Фактически, единственное, что медицинская общественность может противопоставить онкопатологии, – это профилактическая платформа. Подобное направление активно развивается в Японии (на сегодня функционируют уже 8 превентивных центров). Они используют методологию и идеологию персонифицированного управления рисками (сосредоточены на выявлении предпосылок к развитию рака и их устранении).

Доказано, что риск формирования злокачественных новообразований имеет следующие особенности:

- на 10-70% зависит от рациона и режима питания;
- в 25-45% случаев определен пристрастием к курению;
- на 5% обусловлен малоподвижным образом жизни;
- у 5% предопределен наследственностью.

Около 75% случаев рака являются спорадическими, всего 15% – детерминированы дефектами эмбриогенеза и генетическими изменениями.

Онкопревенция заключается в обследовании условно здоровой популяции и выделении групп риска.

В случае подтверждения злокачественного процесса обязательно следует направить пациентку к онкологу или онкогинекологу в медицинское учреждение, имеющее лицензию на оказание соответствующего вида помощи. В некоторых ситуациях консультации маммолога/онколога/онкогинеколога требуют узловые образования в области грудной железы (ГЖ), тяжелая дисплазия шейки матки, пограничные опухоли яичников, аномалии генов BRCA1 и BRCA2, эпизоды кровотечений в постменопаузальном периоде, случаи семейного рака.

Одним из методов профилактики РШМ является вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), к убежденным сторонникам которой отношусь и я. Наука и опыт ряда стран свидетельствуют о ее результативности. Однако при использовании указанной стратегии следует строго придерживаться ряда правил:

- вакцинирование допустимо исключительно у пациенток, не инфицированных ВПЧ (основным контингентом являются девочки до начала половой жизни, средний возраст – до 12 лет);
- необходимо сделать акцент на том, что вакцинация защищает только от некоторых, а не от всех штаммов ВПЧ; следовательно, прохождение скрининга в дальнейшем также является обязательным;
- стоимость вакцины против ВПЧ достаточно высокая, что предполагает разработку соответствующих программ компенсации и привлечение государственных ресурсов.

Гинеколог и онкогинеколог: где заканчивается сфера влияния одного специалиста и начинается сфера другого?

Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Акушерство и гинекология», заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский:

– Для решения проблемы онкогинекологического рака требуются координация усилий акушеров-гинекологов, онкологов, онкогинекологов, маммологов, врачей общей практики – семейной медицины; популяризация комплексного подхода к диагностике и профилактике; комплектация женских консультаций обученными специалистами (в частности маммологами) и высокоточным оборудованием; активная информационная кампания в СМИ с целью развенчать ошибочное мнение, что доктор является врагом для пациента; обсуждение различных аспектов вакцинации против ВПЧ; возрождение цитологической службы (в том числе на уровне областных центров) и обеспечение ее современными расходными диагностическими материалами; разработка адекватных образовательных программ для подготовки врачей, медсестер, фельдшеров.

Мы планируем организацию скрининга по аналогии с моделью США и Канады: забор мазков будет осуществляться с помощью специальных устройств (оптимально, если скрининговый набор (предположительно его стоимость составит 60-70 грн) будет приобретаться за государственные средства), после централизованной автоматической обработки образцов подозрительные будут отправляться цитологу в соответствующий координационный центр (его еще предстоит создать).

Какие меры можно предпринять с целью защиты пациентки от рака на этапе, когда изменения носят «подготовительный» характер (выявляются гиперпластические процессы репродуктивной системы и т.п.)?

Врач высшей категории Университетской клиники Центра реконструктивной и восстановительной медицины ОНМУ, кандидат медицинских наук Олег Валерьевич Лукьянчук:

– Я занимаюсь проблемой гинекологического рака более 30 лет. К сожалению, говорить об успехах в данной области еще рано, ведь уровни заболеваемости и ассоциированной с ним смертности неуклонно растут, а патология выявляется преимущественно на поздних стадиях.

На мой взгляд, относительно скрининга гинекологического рака (отмечу, что этот термин представляется мне довольно спорным по причине как этиологической, так и патогенетической разнородности объединяемых нозологий) целесообразно сосредоточить активность на выявлении визуально определяемых форм опухолей; повышении информирования населения касательно данной проблемы; возобновлении практики обязательных профилактических осмотров; подготовке цитоморфологов высокого класса (в настоящее время около 35% заключений ошибочны), акушеров-гинекологов, маммологов, онкогинекологов, врачей общей практики – семейной медицины; использовании наработок Канады и Финляндии; предпочтении национальных профилактических программ узкой направленности. Есть данные, согласно которым охват населения скринингом относительно РШМ на уровне 80% обеспечивает снижение смертности в 2 раза. Касательно вакцинации против ВПЧ важно учитывать медицинские предостережения и разъяснять пациенткам, что она обеспечивает профилактику инфицирования некоторыми (наиболее опасными) видами вируса, однако РШМ может быть спровоцирован не только ими.

Распространенным диагнозом, который на самом деле относится к редким состояниям, является эрозия шейки матки. На мой взгляд, в такой ситуации недопустимо осуществление биопсии шейки матки в амбулаторных условиях, поскольку стандарты ее выполнения предусматривают проведение общего обезболивания, забор материала в пределах здоровых тканей с обязательной гистероскопией. Более 5 лет сотрудники нашего учреждения при подозрении на РТМ отдают предпочтение гистероскопии с обязательным диагностическим выскабливанием: данная процедура сопровождается гораздо меньшим количеством диагностических ошибок в сравнении с диагностическим выскабливанием.

Дисплазия шейки матки редко возникает на фоне полного благополучия; данный диагноз устанавливается не на основании жалоб, а по результатам цитологического заключения. По моему мнению, всем пациенткам с дисплазией шейки матки следует выполнять расширенную кольпоскопию с обязательным цитологическим исследованием; при умеренной и тяжелой дисплазии шейки матки требуется дополнение стандартного диагностического минимума, например, рассматривается вариант проведения биопсии шейки матки в условиях стационара с выполнением гистероскопии (так как начальные изменения в клетках возможны в зоне цервикального канала и глазу не видны). Пациенток с рецидивирующей и тяжелой дисплазией шейки матки, РШМ in situ и любым вариантом опухоли следует направлять в специализированные онкологические учреждения.

В лечении гиперпластических процессов эндометрия хорошо зарекомендовали себя так называемые препараты сопровождения – индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат. Есть статистика по использованию этих веществ в терапии эндометриоза. Они используются в составе комплексного лечения в течение в среднем 6 мес, обеспечивают иммунное старение и апоптоз опухолевых клеток. Доказано, что применение указанных средств продлевает безрецидивный период дисплазии и уменьшает количество рецидивов почти на 30%.

> **«Почему именно я?» – сетуют пациенты, узнав о печальном диагнозе. И правда: почему? Мы ведь лишь «изредка» (каждую неделю, а то и чаще) употребляем алкоголь, «периодически» (по 1-2 пачки**

в день) курим, «нормально» питаемся (забывая добавить, что завтрак составляет чашечка кофе, а ужин – пачка чипсов), физически «активны» и «любим» пешую ходьбу (до автобусной остановки и обратно)...

Некоторые онкопрофилактические меры просты и логичны, но соблюдают ли их пациенты?

Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская гинекология», заведующая отделением эндокринной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук:

– В 2003 г. в Киевском городском клиническом эндокринологическом центре была внедрена скрининговая программа, предусматривающая обязательное обследование шейки матки, ГЖ и органов малого таза вне зависимости от причины обращения, что существенно улучшило выявляемость патологии шейки матки, эндометрия, ГЖ, включая РГЖ. Впоследствии эта стратегия была утверждена на государственном уровне. Кроме того, стало очевидно: все эти патологические состояния имеют дисгормональную природу.

В какой-то степени я согласна с предыдущим докладчиком, что нельзя объединять необъединяемое, ведь РШМ, РТМ, РЯ и РГЖ характеризуются принципиальными различиями. Вместе с тем нозологии, классифицирующиеся как гинекологический рак, имеют и ряд общих характеристик: они относятся к опухолям репродуктивных органов; сопровождаются абсолютной или относительной гиперэстрогенией; отличаются нарушением метаболизма эстрогена с увеличением продукции его агрессивных фракций. Необходимо принимать во внимание, что РШМ, локализирующийся во влагалищной части, и рак цервикального канала имеют различное течение (рак цервикального канала более агрессивный и опасный). Гинеколог в условиях женской консультации может осуществлять биопсию эпителиальной части шейки матки, но не цервикального канала вероятно.

Накоплены доказательства того, что наличие дисгормональной предопухолевой патологии повышает риск развития различных новообразований. Анализ заболеваемости, проведенный на основании госпитального национального регистра Швеции за 11 лет, в течение которых было проведено наблюдение за 20 тыс. пациенток с эндометриозом, показал, что риск развития рака у этих женщин повышен: на 90% для РЯ, на 40% для опухолей кроветворной системы (неходжскинской лимфомы, меланомы), на 30% для РГЖ. Попытки ученых объяснить причины данного явления привели к появлению гипотезы, предполагающей, что негативную роль сыграло постоянное присутствие провоспалительных цитокинов. Это согласуется с итогами других испытаний, установивших, что у женщин, страдающих ревматоидным артритом и принимающих НПВП (такая терапия способствует уменьшению уровней провоспалительных агентов), реже возникают опухоли различной локализации.

Группу риска относительно гинекологического рака составляют женщины с отягощенным семейным анамнезом, а также страдающие дисгормональными заболеваниями репродуктивной системы, которые могут вызывать дисбаланс эстрогенов и прогестерона, гиперпролактинемию, гиперкортизолемию, увеличение концентраций инсулиноподобного фактора роста. Например, высока вероятность появления РГЖ, РТМ и других видов рака у женщин с синдромом поликистозных яичников.

По данным статистики относительно РШМ за период с 1976 по 2014 г., в целом отмечается медленное, но стабильное снижение уровня заболеваемости во взрослой популяции, тогда как в возрастной группе 18-29 лет частота случаев этой патологии возросла в 6 раз. С учетом раннего начала половой жизни и ассоциированных с ним рисков (согласно результатам украинского испытания 2012 г. более 70% девушек 15-19 лет имеют как минимум 1 незащищенный половой акт в течение года) вакцинация против ВПЧ не просто нужна – она необходима (с дальнейшим скринингом с минимальной продолжительностью 20 лет). Также большое внимание следует уделять повышению информированности подростков: как свидетельствует мой опыт, средства массовой информации и тематические передачи (например, «Беременна в 16») в этом плане более результативны, нежели медицинские рекомендации.

В диагностике, лечении и профилактике важно правильное распределение обязанностей гинеколога и онкогинеколога: например, нет необходимости направлять к онкогинекологу всех женщин с гиперплазией эндометрия CIN I, однако обязательна его консультация при гиперплазии эндометрия CIN III и атипической гиперплазии эндометрия (хотя гинеколог имеет право заниматься ее лечением с обязательным выполнением контрольного гистологического исследования через 3 мес).

Что касается факторов риска возникновения опухолей, большинство из них известны и врачам, и пациентам, но разве каждый из нас уделяет достаточное внимание их коррекции, в частности ликвидации избыточной массы тела, приверженности рациональному питанию, отказу от курения? Доказано, что содержание жира в рационе женщин в возрасте старше 40 лет не должно превышать количество, эквивалентное 2 столовым ложкам оливкового масла; что потребление женщинами старше 50 лет всего 200 мл вина в день повышает риск РШМ...

Осознание того, что мы не способны полностью исключить влияние этих факторов, приводит к появлению следующего вопроса: как свести риск возникновения онкогинекологического рака к минимуму? Протекторное влияние оказывают мероприятия, направленные на нормализацию гормонального фона и минимизацию явлений гипоксии, ишемии и ацидоза: прогулки на свежем воздухе, положительные эмоции, добавление в рацион продуктов, содержащих индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат (различных видов капусты, зеленого чая), а также специй и пряностей (куркумы), фруктов красного цвета (особенно гранатов) и овощей – синего (баклажанов). Американским обществом клинической онкологии выделены продукты, обладающие онкопротекторным влиянием:

- зеленые овощи, в частности семейство крестоцветных (все виды капусты, репа, редиска, хрен, брюква и пр.);
- цитрусовые;
- продукты из цельнозерновых злаков.

Велика протекторная роль нормализации массы тела (избыточный вес – значимый фактор риска для мужчин любого возраста и женщин в периоде постменопаузы), что способствует уменьшению продукции агрессивных фракций эстрогена. Оптимальной считается аэробная нагрузка (с повышением частоты пульса до 120 уд/мин) длительностью 6 ч/нед (теннис, активная утренняя пробежка, аэробика, плавание, танцы).

Положительные эффекты демонстрирует эпигенетическая терапия. Результаты клинических испытаний показывают, что целый ряд точек приложения имеет индол-3-карбинол. Он широко известен как средство, угнетающее гормонозависимые пути пролиферации, препятствуя продукции проканцерогенных метаболитов эстрогенов (16-α-OHE1, 4-OHE). Эпигаллокатехин-3-галлат активирует фагоцитоз, оказывает ангиостатическое действие, угнетает инвазивную активность клеток эндометрия, блокирует процессы метилирования генов-онкосупрессоров, действует как мощный антиоксидант.

Результатами ряда исследований подтверждены положительные эффекты индол-3-карбинола и эпигаллокатехина-3-галлата в составе терапии сопровождения при патологических гиперпластических процессах в гормонозависимых органах и тканях женской и мужской репродуктивной системы, уменьшении риска папилломатоза и степени гиперплазии шейки матки, обусловленной ВПЧ.

В 2008 г. Нобелевскую премию в области физиологии и медицины разделили двое ученых – за исследования, касающиеся вируса иммунодефицита и штаммов ВПЧ, вызывающих РШМ. Казалось, разгадка этиологии этого вида гинекологического рака близка... Насколько продвинулись ученые в понимании глубинных механизмов патогенеза онкозаболеваний за последние десятилетия?

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия», доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов:

– Прошлый век ознаменовался расшифровкой генома, в связи с чем появилась надежда на появление возможности управления некоторыми заболеваниями. Генетический паспорт, персонализированная диагностика, профилактическая медицина – кажется, что совсем скоро эти стратегии откроют широкие перспективы для клиницистов и пациентов. Однако невозможно предугадать, сколько еще шагов – сотни или сотни тысяч – предстоит совершить человечеству на пути к этим открытиям. Гораздо более доступной является сфера эпигенетики.

Что касается возникновения опухолей, обсуждается гипотеза о существовании так называемого иммунитета против рака. Соматические клетки подобны по своему строению, характеризуются

Продолжение на стр. 18.

ШУСТЕР LIVE

Гинекологи, маммологи и онкологи

Продолжение. Начало на стр. 16.

выполнением определенной функции; около 5% клеток в организме человека (стволовые, или «резервные») участвуют в процессе деления, который регулируют более 100 генов. В случае возникновения каких-либо сбоев активируются гены-супрессоры (их свыше 40). Ежесекундно в организме человека образуются тысячи атипичных клеток, которые уничтожаются иммунной системой.

Если появляется мутация генов, активирующих процессы клеточного деления, или генов-супрессоров, возникает клетка с измененным иммунофенотипом. Образно говоря, она является вечно молодой, не обладает свойствами к дифференцировке, характеризуется бесконтрольной избыточной пролиферацией и со временем способна трансформироваться в раковую опухоль.

В настоящее время в мире доминирует теория канцерогенеза, предполагающая 4 этапа:

- инициация (влияние вирусной инфекции, химических веществ, радиации и др.);
- промоция (избыточная стимуляция эстрогензависимых сигнальных путей пролиферации в условиях избытка эстрогена или эстрогеновых рецепторов в клетке, промоция киназозависимых сигнальных путей под влиянием провоспалительных киназ и т.д.);
- формирование клона мутированных клеток (следствием чего является возникновение опухоли);
- метастазирование.

Максимальную эффективность использование профилактических мероприятий демонстрирует на стадиях инициации и промоции. Первичной профилактикой является, по сути, только вакцинация. Понимание того, что рак – это мутация (в некоторых случаях управляемая), позволяет надеяться, что достичь контроля над заболеванием все же удастся. Необходимая для этого материальная база частично представлена в крупных городах страны – функционируют лаборатории иммуноферментного анализа, иммуногистохимического анализа, позволяющие с помощью иммунных зондов изучать иммунофенотип клеток, выявлять модифицированные гены и пр. Это диагностика будущего, внедрение которой, я надеюсь, произойдет при участии нынешнего поколения клиницистов.

Такой науке, как эпигенетика, сегодня уделяется особое внимание. Именно благодаря изучению эпигенетических механизмов мутации (метилирование ДНК, модификация гистонов, синтез дефектной микроРНК) не только появилась возможность создания препаратов для лечения онкологических заболеваний, но и открываются новые перспективы профилактической фармакотерапии. Наряду с серьезными разработками таргетной терапии, благодаря усилиям молекулярной биогенетики удалось выделить фитохимические соединения, такие как индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, наделенные возможностью блокировать эпигенетические механизмы канцерогенеза. Кроме того, индол-3-карбинол в экспериментальных исследованиях достоверно показал способность активировать «молчащие» гены-онкосупрессоры в линии клеток рака, а также вызывать гибель опухолевых стволовых клеток. Это открывает возможности применения индол-3-карбинола не только в целях профилактики на этапе предрака, но и позволяет включать его в схемы адъювантной терапии злокачественных новообразований.

В 2013 г. Интернет взорвала новость о том, что 37-летняя актриса Анджелина Джоли согласилась на выполнение двойной мастэктомии после выявления мутации BRCA1. Ее мать умерла в возрасте 56 лет после 8-летней борьбы с РЯ. «Мы часто вспоминаем о «маминой маме» и болезни, которая забрала ее у нас. После операции риск РГЖ у меня снизился с 87 до 5%, уменьшилась вероятность РЯ. Теперь мои дети могут не переживать, что потеряют меня из-за рака», – прокомментировала свое решение звезда Голливуда.

Свойственна ли подобная сознательность украинским женщинам? В преддверии какого по счету дня рождения стоит задуматься о регулярном обследовании на предмет РГЖ?

Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Онкохирургия», заведующий отделением опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Иван Иванович Смоланка:

– В 2012 г. в Украине было зарегистрировано 17 746 женщин с установленным диагнозом РГЖ, уровень смертности составил 7880 случаев. В настоящее время темп прироста заболеваемости оценивают в 1,5%; по предварительным прогнозам экспертов, к 2020 г. доля РГЖ в структуре онкологической смертности составит 10% (3-е место).

Сопоставление отечественных и европейских данных позволяет сделать следующий вывод: при относительно меньшем уровне заболеваемости в Украине регистрируются более высокие показатели летальности, что обусловлено несвоевременной диагностикой (приблизительно каждая 4-я пациентка обращается к специалисту с запущенной формой рака) и отсутствием скрининговых программ. В Украине 5-летний рубеж выживаемости преодолевают лишь 50% больных, тогда как в Европе аналогичный показатель составляет 70-80%, в США – 90%.

Наиболее оптимальным методом для скрининга РГЖ признана маммография, целевой возрастной популяцией – женщины 50-70 лет. На утверждение в Министерство здравоохранения Украины подан проект приказа, согласно которому обязательному скринингу будут подвергаться женщины после 50 лет.

Какие изменения ГЖ должны насторожить клинициста?

Хирург-маммолог высшей категории отделения эндокринной хирургии Киевского городского клинического эндокринологического центра Игорь Семенович Ковальчук:

– «Тому, кто не хочет изменить свою жизнь, помочь невозможно», – говорил Гиппократ. Необходимо мотивировать женщин к самообследованию, акцентируя внимание на том, что ГЖ – зеркало духовного, физического и гормонального состояния организма (на ее состояние влияют более 18 гормонов).

Часто для обозначения болезненных проявлений со стороны ГЖ клиницистами используется термин «мастопатия», что в корне неверно и сопоставимо с тем, как если бы оториноларинголог устанавливал диагноз «носопатия», а травматолог – «коленопатия». Симптомы мастопатии – состояния, для определения которого более уместен термин «дисгормональная гиперплазия ГЖ», – необходимо своевременно диагностировать и устранять (они поддаются коррекции в 100% случаев). Выделяют пролиферативную и непролиферативную формы дисгормональной гиперплазии ГЖ, которые характеризуются различным риском малигнизации (0,2-0,8% в случае непролиферативных изменений, 2-3% на фоне умеренной пролиферации, около 30% – при резко выраженной пролиферации). Также выделяют диффузную, узловую и смешанную ее формы. При наличии узловой дисгормональной гиперплазии ГЖ показано проведение УЗИ, у пациенток старше 35 лет целесообразно выполнение маммографии (более высокая точность при жировой инволюции ГЖ) и контактной или дистанционной термографии.

Часто чрезмерное внимание при осмотре ГЖ уделяется расширению проток, наличию кист, фиброаденом, тогда как сгруппированные скопления микрокальцинатов, опухоли маленького размера упускаются клиницистами из вида.

Дисгормональная гиперплазия ГЖ, как правило, излечима при условии своевременной диагностики патологии и назначения адекватной терапии. Что касается терапевтических стратегий, после установления диагноза онкопатологии ведением пациентки занимается онколог, если речь идет о дисгормональной дисплазии без выраженной пролиферации и атипии, вполне обоснованно не травмировать организм женщины и назначить фитопрепараты, например, Тазалок™ (40 капель 2 р/сут – утром и вечером до еды – курсом 3 мес). После проведенной терапии выполняется УЗИ ГЖ для оценки динамики симптомов: если наблюдается регресс (уменьшение уплотнения, отека), мы на правильном пути. Показана консультация врача через 6 мес после окончания терапии.

Исследователи из Университета Небраски (г. Линкольн, США) создали пленочное тактильное устройство, состоящее из наночастиц и полимеров, способное передавать изображение на экран. Согласно заявлениям разработчиков, озвученным в сентябре текущего года, такая «электронная кожа» определяет даже опухоли маленького размера (менее 5 мм) и способна заменить пальпаторное обследование.

Не переоценивается ли значение самообследования на данном этапе? Скрининг РГЖ – это задача врача или пациента? Какова тактика врача, когда пациентка с фиброаденомой отказывается от лечения? И что делать, если диагноз гинекологического рака устанавливают в период беременности?

Хирург-маммолог, заведующий отделением маммологии Киевского городского клинического онкологического центра, кандидат медицинских наук Николай Федорович Аникусько:

– Безусловно, самообследование ГЖ имеет большое значение (например, в г. Киеве опухоли впервые выявляются пациентками в 64% случаев). Однако такую стратегию нельзя считать оптимальной, ведь определяются новообразования, достигшие определенного размера. Маленькие (<4 мм) опухоли диагностируются специалистами в рамках активного скрининга, чаще в диспансерных группах риска. Размер новообразований прямо коррелирует с затратами на лечение, и обратно – с продолжительностью жизни.

При наличии гиперпластических заболеваний репродуктивной системы вероятность возникновения РГЖ выше. (Следует отметить, что 4 года назад Обществом хирургов ГЖ США вместо термина «мастопатия» предложено определение «аберрации нормального развития и инволюции ГЖ» – ANDI.)

У пациенток с генетическими мутациями (5-10% от общего количества) риск РГЖ является стабильной характеристикой, как, например, цвет глаз или волос, и сохраняется на уровне 85% в течение всей жизни, риск РЯ – на уровне 65%.

В отношении скрининга РГЖ клинициста можно сравнить с золотоискателем: драгоценный металл необходимо искать там, где больше шансов его найти – на определенных территориях (в горах, ручьях), а не, к примеру, на берегу Днепра; в рамках скрининга целесообразнее изучать группы риска. Как отмечает британский исследователь Майкл Диксон, «качественный скрининг рака – это обследование человека, который сидит на автобусной остановке, а не пациента, который уже у вас на приеме».

Наибольшая польза проведения скрининга РГЖ с помощью маммографии доказана для возрастной категории старше 50 лет (РГЖ развивается у 1 из 24 женщин 50-59 лет и 1 из 13 в возрасте 60-69 лет) и спорадических форм рака. Генетически обусловленные случаи рака характеризуются чрезвычайно агрессивным течением и могут регистрироваться в период между процедурами маммографии.

В ситуациях, когда пациентка с фиброаденомой отказывается от лечения, риски и последствия такого решения зависят от возраста больной, типа опухоли (чаще встречаются обычные (перикаиаликулярные, интраканаликулярные, смешанные) фиброаденомы с низким потенциалом к малигнизации, реже – филлоидная фиброаденома, способная перерождаться в саркому (уже первый ее рецидив классифицируется как высокодифференцированная фибросаркома). Врач не имеет права принуждать женщину к лечению, однако в случае выявления филлоидной фиброаденомы или неблагоприятного расположения опухоли (например, при локализации в зоне сосково-ареолярного комплекса, что ассоциируется с риском склеивания центральных протоков железы, нарушений лактодинамики и пр.) необходимо настоятельно рекомендовать оперативное вмешательство с дальнейшим мониторингом.

Дискуссионным моментом является тактика в случае выявления РГЖ в период беременности. Ранее врачебный вердикт был единым: прерывание беременности. В настоящее время соответствующих протоколов не существует – решение о выборе стратегии принимается группой специалистов (гинекологом, онкологом, репродуктологом, психологом и др.) в зависимости от стадии процесса, возраста женщины, срока беременности, наличия детей в семье и др. Если РГЖ диагностируется на ранних сроках беременности, выполняется трепанобиопсия с целью изучить иммуногистохимический комплекс (помимо половых гормонов, рост опухоли стимулирует соматотропин), а пациентке предлагается предпринять меры по своему спасению, в частности прервать беременность (особенно если в семье уже есть ребенок). В каждом конкретном случае решение принимается индивидуально – нет универсального ключа ко всем замкам.

Даже после перенесенного РГЖ у женщины сохраняется шанс стать мамой (до начала терапии могут выполняться криоконсервирование эмбрионов или стрипов (полосок) яичников с яйцеклетками). Но к зачатию ребенка придется подходить как к тщательно спланированной с медицинской точки зрения акции (проводить плановую имплантацию, исключив вероятность рецидива и скрытого течения болезни с помощью позитронно-эмиссионной томографии, маммографии, УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии).

Выполнение органосохраняющих операций, лучевой и химиотерапии по поводу РГЖ не считаются противопоказаниями к грудному вскармливанию, если сосково-ареолярный комплекс и протоки не изменены. Правда, качественный и количественный состав молока будет иметь некоторые отличия: превалирует жидкая часть, тогда как содержание жиров ниже.

Согласно данным Национального института рака, каждый 3-й летальный исход вследствие онкозаболеваний в Украине и каждый 5-й по причине РГЖ обусловлены несвоевременным визитом к врачу. Иными словами, будь женщины более внимательными, ответственными и неравнодушными к «сигналам» собственного организма, многих смертей удалось бы избежать.

В чем причина игнорирования населением банального правила: «Предупредить легче, чем лечить»?

Председатель Украинской федерации борьбы против рака Татьяна Николаевна Леман:

– Казалось бы, актуальность проблемы не вызывает сомнений, о ней много говорят на телевидении, в СМИ. Почему же женщины не посещают профилактические осмотры?

Причины банальны и просты:

- «за это нужно платить»;
- «нет времени ходить по докторам, ведь я работаю в частной структуре»;
- «а вдруг... рак?».

Основная задача Украинской федерации борьбы против рака – повышение уровня знаний пациентов о проблеме и координация их взаимодействия со специалистами. Проект «Онкодозор» предполагает реализацию мероприятий в 2 направлениях – проведении образовательных мероприятий для клиницистов (конференций, семинаров и пр.) и организации дней скрининга. В прошлом году они состоялись в гг. Харькове, Одессе, Донецке, Львове и получили широкую поддержку населения: в течение 2 дней были обследованы 150 жительниц Харькова, на протяжении 3 дней участие в проекте приняли 260 женщин из Донецка. В 2014 г. количество желающих пройти скрининг составило 800 человек.

Мозг человека имеет удивительную способность изолировать тревожные мысли и негативные эмоции. Увидев на билборде социальную рекламу или перевернув последнюю страницу жизненной истории о трудном исцелении от рака, женщина, как правило, сокрушительно покачает головой, но, посетив поликлинику, снова привычно пройдет мимо двери с табличкой «Гинеколог», утратив очередной (и, может быть, последний) шанс на здоровое будущее, право на планы и мечты.

В 1773 г. Лионская академия наук (Франция) объявила конкурс на наиболее точное определение рака как болезни. Первое место было присуждено автору изречения: «Эту болезнь так же трудно определить, как и лечить». Прошло более 2 столетий, но, как метко отметил один из участников ток-шоу, «рак по-прежнему на шаг впереди нас...».

Увы, надеяться на резкое улучшение ситуации в области скрининга гинекологического рака на государственном уровне пока рано. Выровнять силы в этом противостоянии помогают правильный образ жизни, рациональное питание и целебные сокровища природы.

Подготовила ***Ольга Радучич***

Онкогинекологическая патология: роль опухолевых маркеров в диагностике и прогнозе

24-26 сентября в г. Киеве в рамках научно-практической конференции с международным участием и пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» состоялось заседание, посвященное превентивной онкогинекологии и предопухолевым состояниям женской репродуктивной системы. На этом заседании кандидат медицинских наук Андрей Игоревич Рыбин (Одесский национальный медицинский университет) рассмотрел роль опухолевых маркеров в диагностике и мониторинге гинекологического рака.

А.И. Рыбин

В начале доклада была актуализирована проблема многообразия существующих маркеров, которая, с одной стороны, является причиной дезориентации врачей акушеров-гинекологов, с другой – может служить основой либо переоценки, либо недооценки их диагностической и прогностической роли. Как правило, первый специалист, с которым контактирует пациентка после получения ответа из лаборатории – это акушер-гинеколог женской консультации, и от его профессиональной оценки выявленных отклонений в концентрациях опухолеассоциированных маркеров во многом зависит дальнейший путь пациентки и в целом ее доверие к врачам. Акушер-гинеколог должен уметь правильно интерпретировать результаты тестов, учитывая, что повышение концентрации того или иного опухолевого маркера не обязательно свидетельствует о наличии онкологического процесса. Это побуждает еще раз расставить акценты в оценке маркеров как инструмента в диагностике опухолей в практике гинеколога и онкогинеколога.

А.И. Рыбин напомнил, что в группу опухолеассоциированных маркеров входят белки с углеводным или липидным компонентом, для которых характерна повышенная концентрация в биологических жидкостях онкологических больных, причем их концентрация коррелирует с возникновением и динамикой злокачественного процесса. Методы определения опухолевых маркеров в сыворотке крови основываются на реакции антиген-антитело (радиоиммунологический, иммуноферментный, хемолюминесцентный). Маркеры характеризуются таким параметром, как чувствительность (доля истинно положительных результатов в группе онкологических больных) и специфичность (доля истинно отрицательных результатов в группе здоровых лиц и пациентов с доброкачественными новообразованиями). В настоящее время не найдено ни одного идеального маркера, имеющего чувствительность и специфичность на уровне 100%.

Сегодня известны опухолевые маркеры для таких онкогинекологических заболеваний, как рак яичника, рак тела и шейки матки, рак вульвы, а также для рака грудной железы. Анализ опухолевых маркеров позволяет лечащему врачу получить дополнительную информацию о характере и распространенности заболевания еще до начала лечения, прогнозировать агрессивность течения заболевания, осуществлять контроль эффективности терапии, а также проводить мониторинг после окончания лечения.

В целом существующие сегодня опухолевые маркеры не могут использоваться как самостоятельный метод диагностики злокачественной опухоли, но в сочетании с другими методами способны приобретать большое значение. Исключением является простатический специфический антиген (ПСА), который сегодня используется в ранней диагностике рака предстательной железы.

Уровень некоторых маркеров может повышаться при доброкачественных опухолях и различных воспалительных процессах, однако в этих случаях их уровень обычно ниже, чем при раке. Во всех ситуациях, когда у пациентки повышен уровень соответствующего маркера, следует исключить наличие опухоли. Онкологическая настороженность акушера-гинеколога в этом случае состоит не в том, чтобы направлять пациентку на прием к онкогинекологу при любом повышении уровня соответствующих опухолевых маркеров, а в назначении женщине дополнительных обследований, способных уточнить данные лабораторных исследований и прояснить клиническую картину. Результаты дополнительного (клинического) обследования помогут определить, нужно ли направлять пациентку напрямую к онкогинекологу, или же продолжать ее наблюдение. При исключении опухоли рекомендуется повторить анализ (определение того же маркера или маркеров) через 1-1,5 мес.

Следует учитывать, что при наличии злокачественного заболевания может не наблюдаться повышения уровня опухолевых маркеров. Так, не редка ситуация, когда даже при распространенном раке яичника (РЯ) уровень соответствующих опухолевых маркеров остается нормальным. Это связывают с тем, что у ряда больных опухолевые клетки не синтезируют данный маркер, и уровень его может сохраняться нормальным при развитии и прогрессии заболевания.

Определение опухолевых маркеров у онкологических больных дает существенные преимущества в случаях:

- **когда необходимо оценить эффективность проведенной терапии и при необходимости изменить схему лечения;**
- **принять решение о прекращении или продлении специфического лечения;**
- **осуществить раннюю диагностику развития рецидива заболевания (до появления других признаков).**

Наибольшее значение в клинической практике гинеколога и онкогинеколога имеют такие маркеры, как СА-125, человеческий эпididимальный протеин 4 типа (HE4), раково-эмбриональный антиген (РЭА), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), антиген плоскоклеточного рака SCCA.

СА-125 – гликопротеин, онкомаркер РЯ и его метастазов. Повышен у 80% больных РЯ. Имеет большое значение для оценки эффективности лечения РЯ и прогноза течения заболевания, но что касается диагностики заболевания – может рассматриваться только как дополнительный маркер. При возобновлении опухолевого процесса концентрация СА-125 в крови начинает возрастать за 2-6 мес до его клинического проявления. При развитии РЯ уровень СА-125 начинает увеличиваться за 2-3 года до клинического проявления заболевания. В то же время уровень СА-125 может повышаться при доброкачественных заболеваниях яичников, воспалительных процессах и эндометриозе. В некоторых случаях данный маркер может повышаться при беременности, лактации и менструации. Таким образом, повышенный уровень маркера рака СА-125 не является исчерпывающим доказательством наличия онкологического заболевания. В качестве маркера ранней диагностики целесообразно регулярно определять уровень этого маркера у женщин после 50 лет, поскольку именно на этот период приходится пик заболеваемости РЯ. Недавние зарубежные исследования (как ретроспективные, так и проспективные) с участием больших групп женщин показали, что устойчивое повышение СА-125 является неблагоприятным фактором и требует тщательного дополнительного обследования пациентки.

HE4 принадлежит к семейству ингибиторов протеиназ и экспрессируется в нормальном эпителии репродуктивных органов, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. Имеет наибольшую чувствительность для эпителиального РЯ, особенно на ранней стадии заболевания. При этом уровень HE4 повышен уже на доклинической стадии РЯ. Так, уже на начальных стадиях отмечается повышенная экспрессия гена HE4 в 93% случаев серозной карциномы и в 100% – эндометриоидной. В то же время в нормальных тканях и доброкачественных новообразованиях, а также в муцинозных карциномах экспрессия этого гена минимальна. В целом чувствительность HE4 намного превышает таковую у СА-125: повышенный уровень HE4 выявляется примерно у половины пациенток с РЯ, у которых уровень СА-125 оставался нормальным.

За счет одновременного определения HE4 и СА-125 можно существенно повысить диагностическую чувствительность и специфичность в оценке развития эпителиального РЯ, а также в определении ранних стадий. Два этих биомаркера хорошо дополняют друг друга.

РЭА у здоровых лиц в сыворотке крови не выявляется вообще или обнаруживается в очень малых концентрациях (до 5,0 нг/мл; у хронических курильщиков этот уровень может быть немного выше). Известно, что примерно в 90% случаев этот маркер повышен у больных раком толстой кишки, желудка и поджелудочной железы, однако может быть повышен и при опухолях других локализаций. Известно, что уровень РЭА достоверно повышен у 25-40% больных раком легкого, 40% пациентов с лимфомами, 30-50% больных медуллярным раком щитовидной железы, 20-30% пациентов с обнаруженным раком грудной железы, 15% больных меланомой, а также у 20-30% пациентов с опухолями яичника и у 20% – с наличием рака шейки матки (РШМ). Кроме того, у 10-20% лиц с доброкачественными опухолями также выявляется повышенный уровень РЭА. Уровень данного маркера в крови напрямую зависит от стадии заболевания, общей массы опухоли и наличия отдаленных метастазов. Показано, что через несколько дней после радикального удаления опухоли уровень РЭА в крови нормализуется. Большой интерес с точки зрения клинической практики представляют данные, согласно которым пациентки, у которых уровень РЭА в сыворотке крови выше 10,0 нг/мл, чаще проявляют резистентность к системной химиотерапии.

Мониторинг концентрации РЭА при РЯ и РШМ может использоваться для контроля эффективности терапии. Успешное химиотерапевтическое или лучевое лечение приводит к нормализации антигена в крови, паллиативная терапия не сопровождается достоверным снижением уровня РЭА. Если после хирургического вмешательства концентрация РЭА не снижается, это считается достоверным маркером отсутствия радикальности хирургического лечения.

Новый подъем уровня РЭА свидетельствует о рецидиве опухоли или о развитии метастазов и в 60-70% случаев наблюдается за 3-6 мес до проявления клинических симптомов. Определять РЭА следует не реже 1 раза в 2 мес. При диагностике онкологических заболеваний и при мониторинге течения заболевания помимо РЭА целесообразно определять комбинацию других опухолевых маркеров.

ХГЧ у здоровых женщин синтезируется с 6-го дня беременности, а после 18 нед количество его снижается. В более поздних периодах повышение этого маркера у беременных отмечается при трофобластической болезни, в том числе при хорионкарциноме яичника или плаценты. ХГЧ широко используется в диагностике трофобластической болезни и мониторинге эффективности ее лечения. Этот маркер является одним из основных диагностических критериев для данного заболевания и включен в международные стандарты. Существенное повышение уровня ХГЧ у небеременных женщин указывает на наличие злокачественного процесса в репродуктивных органах, так же как и повышение этого маркера у мужчин (рак яичка).

SCCA повышается при РШМ. Используется как при первичной диагностике (формирование групп риска), так и при мониторинге эффективности лечения этого онкологического заболевания. Кроме того, поскольку этот же маркер повышается при раке вульвы, он может использоваться при мониторинге эффективности терапии и этого вида рака. Мониторинг маркера SCCA может быть важным инструментом наблюдения за пациентками, завершившими лечение (хирургическое, лучевую, химиолучевую терапию) по поводу РШМ с целью раннего выявления рецидива.

Завершая выступление, докладчик подчеркнул, что хотя опухолевые маркеры не вполне оправдали первоначальные ожидания в отношении чувствительности и специфичности, при определенных клинических ситуациях большинство из них имеют важное диагностическое значение. Биохимические исследования должны подкрепляться клиническими. Обсуждаемые опухолевые маркеры обладают прогностическими свойствами и способствуют выбору адекватной терапии еще до начала лечения.

Тесты на опухолевые маркеры представляют собой информативные, простые в исполнении, доступные и нетравматичные методы наблюдения за онкологическими больными. Опухолевые маркеры являются наиболее чувствительным средством диагностики рецидива, позволяют выявить рецидив в доклинической фазе его развития, часто за несколько месяцев до появления первых симптомов. Они считаются лучшими индикаторами чувствительности опухоли к лекарственному воздействию и позволяют своевременно изменить лечебную тактику, если терапия оказывается неэффективной. Кроме того, исследовать опухолевые маркеры весьма полезно у лиц с повышенным онкологическим риском.

Подготовила ***Катерина Котенко***

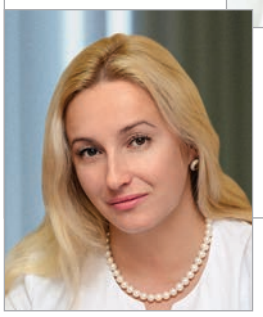
Спектр возможностей дидрогестерона для коррекции гормональных нарушений

По материалам научно-практической конференции с международным участием и пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (24-26 сентября, г. Киев)

Гестагены остаются наиболее назначаемыми препаратами в гинекологической практике. Их широкое применение обусловлено возрастающей распространенностью прогестерондефицитных состояний, характерных для всех возрастных периодов жизни женщины. Предлагаем читателям ознакомиться с современными подходами и возможностями использования дидрогестерона в лечении гиперплазии эндометрия (ГЭ), аномальных маточных кровотечений (АМК) и недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ).

В.А. Потапов

Т.Ф. Татарчук



О.В. Булавенко

Стратегия терапии неатипической ГЭ была представлена в докладе **заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Валентина Александровича Потапова.**

– На первый взгляд, ГЭ является достаточно изученной патологией. Более того, регламентация вопросов диагностики и лечения, изложенных в национальном клиническом протоколе, может показаться веским основанием для полной определенности при ведении пациенток с данным заболеванием. Однако в понимании патогенеза ГЭ, на наш взгляд, делаются лишь первые шаги, а результаты современных исследований геномных и молекулярных сигнальных каскадов пролиферации, возможно, станут причиной пересмотра существующей дефиниции, сформированной с учетом накопленных в прошлом научных данных.

О проблемах номенклатуры ГЭ также свидетельствует произвольная трактовка критериев, используемых для верификации заболевания врачами-гинекологами. Следует напомнить, что ГЭ – патогистологический диагноз, который не может устанавливаться на основании данных УЗИ или томографии. Также следует отличать нозологическую форму ГЭ от гистологического заключения и более корректно выбирать тактику ведения пациентки, исходя из правильного понимания классификации и, безусловно, оставаясь в рамках онконастороженности. Это позволит отказаться от необоснованных диагностических и лечебных манипуляций и избежать стрессовых реакций у пациентки.

Проблемы организации терапии ГЭ в большинстве случаев обусловлены бессимптомным течением заболевания (30%), отсутствием скрининговых программ диагностики и склонностью к малигнизации. В свое время на стратегию лечения ГЭ значительное влияние оказала теория доминирующей роли эстрогенов в канцерогенезе. Ее история начиналась с «демонизации» эстрогенов, которым приписывалась главная роль в развитии неопластических процессов женских половых органов. Наблюдающиеся в клинической практике случаи развития рака эндометрия на фоне нормальных уровней эстрогенов послужили основанием для появления понятия относительной гиперэстрогении (при недостаточном уровне главного антагониста эстрогенов – прогестерона), а со временем – понятия гормонального дисбаланса. На сегодня стало очевидно, что эстрогены выступают в качестве промоторов пролиферации только в комплексе с ядерными эстрогеновыми рецепторами, экспрессия которых в равнозначной степени определяет активность пролиферативного процесса в эндометрии. Активация эстрогеновых рецепторов запускает сложный механизм «включения» эстрогензависимых генов, которые отвечают за репликацию и трансляцию клеточной ДНК, т.е. за детерминированный на уровне генома процесс клеточного цикла, приводящего в конечном результате к делению клетки (митозу). Таким образом, эстрогены являются лишь пусковым элементом так называемого эстрогензависимого сигнального пути клеточной пролиферации.

Что касается прогестерона, то его главная роль заключается в активации генов, ответственных за клеточную дифференцировку. Согласно современной клеточной теории соматическая клетка, прошедшая этап конечной дифференцировки, теряет способность к делению, но в процессе дифференцировки она накапливает цитоплазменные компартменты, увеличивается в объеме (гипертрофия), в связи с чем во второй фазе менструального цикла – МЦ (лютеиновой) толщина эндометрия наибольшая. Однако это не всегда свидетельствует о гиперплазии и, тем более, о способности гестагенов потенцировать гиперпролиферативные процессы в репродуктивных органах. Необходимо четко понимать, что ГЭ – это не гипертрофия, а увеличение числа структурных элементов тканей вследствие их избыточного новообразования, обусловленного увеличением количества митозов, повлиять на которые можно исключительно блокадой гормонозависимых сигнальных путей пролиферации.

Сегодня существует исключительная возможность с помощью иммуногистохимических технологий и молекулярных зондов, содержащих моноклональные антитела к различным рецепторам, генам ядерной ДНК и клеточным регуляторным белковым молекулам, провести объективную оценку пролиферативной активности тканей эндометрия. Наибольший интерес представляет определение иммуногистохимического маркера Ki-67 – комплекса антител к ряду белков, синтез которых происходит на стадии интерфазы S клеточного цикла (транскрипция ДНК), после чего процесс деления клетки становится необратимым. Иммуногистохимическое выявление маркера пролиферации Ki-67 в образцах тканей эндометрия позволяет подсчитать количество митозов и, таким образом, определить активность пролиферации, а также объективно оценить эффективность терапии ГЭ, необходимость проведения которой после хирургического удаления измененного эндометрия и гистологической верификации диагноза уже не оспаривается.

Обычно терапия ГЭ делится на 2 этапа.

1. На первом этапе выполняется удаление измененного эндометрия с последующим морфологическим исследованием и определением дальнейшей тактики в зависимости от вида гиперпластической патологии эндометрия (функциональной категории). При этом следует учитывать, что хирургическое удаление функционального слоя эндометрия не устраняет причины его гиперпролиферации, так как в базальной мембране остаются стволовые клетки с измененным фенотипом, которые и являются в дальнейшем причиной рецидива заболевания. Ввиду этого супрессивная терапия, направленная на снижение числа митозов в резервных и стволовых клетках, после диагностического выскабливания слизистой оболочки матки является патогенетически необходимой.

2. На втором этапе тактика лечения будет зависеть от типа гиперплазии и ее функциональной категории (номенклатура ВОЗ, 1994). При простой и комплексной неатипической ГЭ (как следствие гормональной инициации процесса) показана гормонотерапия, при простой/комплексной атипической гиперплазии, которые принято относить к предраковым заболеваниям эндометрия, в зависимости от возраста пациентки – гормональное или хирургическое лечение после консультации онкогинеколога.

К наиболее эффективным препаратам в терапии ГЭ по праву относятся аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Последние способны снизить количество митозов в клетках эндометрия почти на 70% благодаря фармакологическому свойству вызывать угнетение синтеза и выделения гипофизом гонадотропных гормонов, следствием чего является значительное снижение стероидогенеза в яичниках и уровня эстрогенных гормонов в периферической крови. Недостатком аналогов ГнРГ, помимо появления у части пациенток климактерических симптомов, обусловленных «медикаментозной кастрацией», является риск развития остеопороза, поэтому продолжительность терапии препаратами этой группы обычно не превышает 6 мес.

В то же время лечение ГЭ требует более длительного периода воздействия – до 9-12 мес, а иногда и более. В связи с этим в терапии ГЭ нередко отдают предпочтение гестагенным препаратам.

Механизм антипролиферативного эффекта гестагенов связан, с одной стороны, с их способностью взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами и, таким образом, частично блокировать периферические каскады эстрогензависимых сигнальных путей пролиферации в эндометрии. С другой стороны, некоторые гестагены повышают активность ферментов 17β-дегидрогеназы и сульфотрансферазы, конвертирующих биологически активный эстрадиол в слабоактивные метаболиты – эстрон и эстрона сульфат, биологическая роль которых в стимуляции митотического деления клеток не столь значительна. Главное предназначение гестагенов в регуляции процессов пролиферации заключается в активации прогестеронзависимых генов, индуцирующих процесс конечной дифференцировки клеток эндометрия (фаза секреции), пройдя которую, клетка лишается способности к делению. В этом отношении гестагены выступают как антагонисты эстрогенов, стабилизируют геном, восстанавливают контроль протоонкогенов и генов-супрессоров за клеточным циклом, нормализуют апоптоз и, таким образом, сдерживают избыточное увеличение клеточной популяции эндометрия.

Выбор гестагенов для лечения ГЭ традиционно осуществляется на основе их антипролиферативной активности, которая до последнего времени оценивалась по минимальной курсовой дозе, способной вызвать секреторную трансформацию эндометрия.

Линейка гестагенов представлена достаточным количеством препаратов, имеющих оптимальное соотношение минимальная курсовая доза/секреторная трансформация. Однако активные гестагены входят в состав преимущественно комбинированных оральных контрацептивов (КОК), а некоторые их аналоги, например диеногест или дезогестрел, не имеют инструктивных показаний для лечения ГЭ. В итоге получается, что де-юре безальтернативным препаратом для лечения ГЭ остается дидрогестерон (Дуфастон®). Несмотря на то что дидрогестерон в линейке гестагенов уступает по антипролиферативной активности дезогестрелу (2 мг/цикл), гестодену (3 мг/цикл), диеногесту (6 мг/цикл) и левоноргестрелу (6 мг/цикл), в реальной клинической практике это не является критическим, так как минимальная курсовая доза дидрогестерона (140 мг/цикл), необходимая для секреторной трансформации эндометрия, достигается уже за 7 дней терапии при условии назначения суточной дозы 20 мг (1 таблетка 2 раза в сутки), т.е. в гормональном режиме, адекватном по экспозиции второй фазе нормального МЦ.

Следует отметить, что профиль безопасности дидрогестерона делает его весьма привлекательным для непрерывной длительной терапии ГЭ. Дидрогестерон не подвергается ароматизации и не трансформируется в эстрогены; не обладает кортикостероидной активностью, не влияет на активность гипофизарно-надпочечниковой системы и не вызывает атрофии надпочечников; не обладает андрогенной активностью и не трансформируется в андрогены; существенно не влияет на свертываемость крови, не оказывает негативного воздействия на печень и не повышает массу тела.

Согласно существующим отраслевым стандартам (приказ МЗ № 676) наиболее эффективная схема назначения дидрогестерона при ГЭ – непрерывная на протяжении 6 мес с последующим гистологическим контролем эффективности терапии. Важно

учитывать, что гиперплазия (избыточный митоз) возникает уже в первой фазе МЦ, поэтому дидрогестерон (Дуфастон) необходимо назначать или в непрерывном режиме, или с 5-го по 25-й день в тех случаях, когда для женщины важен контроль МЦ.

Современная стратегия терапии ГЭ должна строиться на основе доказательной медицины, данных фундаментальных исследований в области молекулярной биологии и иммуногистохимии клетки, современного учения о закономерностях гибели и воспроизводства клеточного пула, пролиферации и апоптоза. В нашей клинике и на базе лаборатории иммуногистохимии опухолей человека Днепропетровской медицинской академии проводится исследование антипролиферативных свойств гестагенов, в том числе дидрогестерона, посвященное изучению их влияния на рецептивность эндометриальных клеток, геномные и эпигенетические механизмы клеточного деления при лечении неатипической ГЭ. Его первые итоги будут подведены примерно через полгода, а результаты позволят не только определить место гестагенов в терапии ГЭ, но и разработать своего рода паспорт для каждого гестагена, основанный на его способности подавлять экспрессию клеточных ростовых факторов и опухолевый иммунофенотип клеток эндометрия в тех дозировках, которые прописаны в инструкции.

Заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», членкорреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук в докладе «Аномальные маточные кровотечения: взгляд на проблему» акцентировала внимание на корректности проводимого лечения.

– АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста могут быть причиной различных по своей природе нарушений или расстройств. Принятая в Кейптауне на XIX Всемирном конгрессе акушерства и гинекологии FIGO в 2009 году классификационная система АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста PALM-COEIN позволяет структурировать причины АМК на две большие группы: связанные с органическими изменениями (PALM – полип, аденомиоз, лейомиома, злокачественное новообразование и гиперплазия) и не связанные с таковыми (COEIN – коагулопатия, овуляторная дисфункция, эндометриальная дисфункция, ятрогенные факторы, а также нарушения, которые пока что не поддаются классифицированию). В целом современная терминология, используемая для описания АМК у женщин репродуктивного возраста, призвана упростить определение понятий и унифицировать описание состояния.

Ключевым симптомом АМК является кровопотеря, ставящая врача перед дилеммой выбора между хирургическим и консервативным лечением. Проблему неадекватного использования хирургического лечения АМК актуализировал язвительным афоризмом автор классификации PALM-COEIN Малкольма Мунро: «Если бы нейрохирурги лечили мозг так же, как гинекологи лечат матку, то декапитация была бы самым частым методом лечения». Помимо сложности выбора метода лечения не менее трудным представляется соблюдение стандартов терапии, инерция мышления и необоснованный консерватизм. Прежде всего, речь идет о неадекватных терапевтических дозах транексамовой кислоты, режим применения которой согласно аннотации – 2 таблетки 3 раза в сутки. Нельзя также обойти вниманием проблему фобий у некоторых гинекологов при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов, обусловленную не совсем правильным пониманием влияния данной группы лекарственных средств на свертывающую систему крови.

Большое значение при ведении пациенток с АМК имеет противорецидивная терапия, которая включает лечение анемии, проведение противовоспалительной терапии, применение антифибринолитиков (транексамовой кислоты), витаминотерапию, использование препаратов, стабилизирующих функцию центральной нервной системы. При этом следует учитывать, что антифибринолитики назначают накануне менструации.

Противорецидивная гормональная терапия АМК может проводиться однофазными КОК, содержащими гестаген с выраженной антипролиферативной активностью, в течение 2-4 мес либо гестагенами в лютеиновую фазу менструального цикла с 15-го по 25-й день (в случае заинтересованности в наступлении беременности) или с 11-го по 25-й день цикла.

Особое место в противорецидивной терапии занимают препараты прогестерона, которые при определенном режиме и дозировке не влияют на фертильность:

1. При овуляторных АМК на фоне НЛФ показано применение дидрогестерона (препарат Дуфастон®) с 11-го по 25-й день МЦ по 10 мг 2 раза в сутки.

2. При ановуляторных циклах при гиперэстрогенной форме и персистенции фолликула назначают также Дуфастон® по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день МЦ.

3. При ановуляторных циклах при гипоэстрогенной форме показано применение либо КОК в циклическом режиме, либо заместительной гормональной терапии с минимальным содержанием Е2 и адекватным содержанием прогестерона (Фемостон 1/10).

Эффективность дидрогестерона продемонстрирована в исследованиях, в которых изучалась его роль в нормализации продолжительности МЦ у пациенток с олиго- и полименореей (Tabaste J.L., 1984), а также при лечении подростков с меноррагией, олиго- и полименореей (Tabaste J.L., 2001): нормализация МЦ наступала к шестому циклу у 96% пациенток. Одновременно уменьшалась толщина эндометрия до <8 мм у 85% обследованных и до <10 мм – у 12%.

Особый интерес вызвал доклад з**аведующей кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктора медицинских наук, профессора Ольги Васильевны Булавенко,** касающийся усовершенствования методов диагностики и коррекции НЛФ у женщин с СПКЯ.

Продолжение на стр. 22.

Спектр возможностей дидрогестерона для коррекции гормональных нарушений

По материалам научно-практической конференции с международным участием и пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (24-26 сентября, г. Киев)

Продолжение. Начало на стр. 20.

– НЛФ – состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы (менее 11 сут) и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на 2 дня.

СПКЯ – мультифакторный, полиэндокринный синдром с генетическими предикторами, которые характеризуются нарушением функции яичников (овуляторная дисфункция) и гормональной секреции эндокринных желез. В структуре СПКЯ частота НЛФ составляет около 20%.

По данным гистологических исследований, у пациенток с бесплодием в сочетании с НЛФ и СПКЯ в естественных и стимулированных циклах в эндометрии преобладают пролиферативные гиперпластические процессы.

На сегодня выделяют 4 фенотипа СПКЯ: полный или классический фенотип (олиго/ановуляция + гиперандрогения + УЗ-признаки ПЯ); неполный классический фенотип (гиперандрогения и хроническая ановуляция без ультразвуковых признаков ПЯ); овуляторная форма (гиперандрогения + УЗ-признаки ПЯ); нормоандрогенные формы (олиго-/ановуляция + УЗ-признаки ПЯ).

В нашей клинике проведено исследование, целью которого было изучить возможности восстановления репродуктивной функции женщин с НЛФ на фоне СПКЯ путем усовершенствования методов диагностики и коррекции данного состояния.

В исследование включили 140 женщин: 120 пациенток с НЛФ на фоне СПКЯ (основная группа) и 20 практически здоровых женщин (контрольная группа). У 100% пациенток основной группы отмечалось бесплодие. Доминирующими клиническими симптомами были: укорочение лютеиновой фазы цикла (91%); акне (52,1%); патологический гирсутизм (23,3%); кровомазание накануне менструации (35,1%).

Исследование показателей гормонального профиля в основной группе показало увеличение уровня лютеинизирующего гормона (8,3±4,7 против 4,98±1,72 мМЕ/мл), тестостерона (2,46±1,36 против 0,97±1,24 нмоль/л), инсулина (6,33±1,90 против 5,86± 1,25 мкЕд/мл) и снижение уровней эстрадиола (97,66±18,07 против 149,2± 20,04 пг/мл) и прогестерона (13,53±3,27 против 19,87±2,07 нг/мл).

При оценке состояния эндометрия у обследованных женщин по данным УЗИ зафиксировано уменьшение М-эхо на 3 мм в сравнении с группой контроля (8,8 против 11,84 мм).

В ходе исследования нами установлены основные четыре пути реализации овуляторной дисфункции: незрелый фолликул (35,1%); отсроченная овуляция (28,4%); лютеинизация неовулировавшего фолликула (19,1%); частичный разрыв фолликула (17,4%), а также отдельное внимание было уделено особенностям интраовариального кровотока у женщин с НЛФ на фоне СПКЯ. Исследовательский интерес к кровоснабжению яичников объяснялся доказанным опосредованным влиянием прогестерона на синтез оксида азота – мощным агентом вазодилатации, а также симпатикотонией, являющейся следствием недостаточности половых стероидов при НЛФ.

Изучение сосудистых параметров показало высокий индекс резистентности в среднюю лютеиновую фазу (0,56-0,60) и недостаточную васкуляризацию желтого тела (<60% окружности).

С целью коррекции прогестероновой недостаточности пациентки основной группы были разделены на две равноценные подгруппы.

Первая подгруппа (n=60) получала лечение по стандартной схеме: дидрогестерон 10 мг с 11-го по 25-й день МЦ; кломифена цитрат 50 мг с 5-го по 9-й день овариально-менструального цикла (ОМЦ); метформин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки.

Вторая группа (n=60) получала лечение по схеме с применением витамина D: дидрогестерон 10 мг с 11-го по 25-й день МЦ; летрозол 2,5 мг по 4 таблетки на 3-й день ОМЦ; метформин 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки; витамин D3 5000 МО/сут.

Выбор дидрогестерона (Дуфастон®) в качестве гестагена объясняется положительным влиянием метаболита дидрогестерона на синтез оксида азота в клетках эндотелия в сравнении с контролем. Эндотелиальные клетки под воздействием дидрогестерона продемонстрировали: повышение синтеза фермента NO-синтазы (eNOS); повышение активности eNOS; достоверное повышение синтеза оксида азота в сравнении с необработанными клетками эндотелия ($p<0,05$) (Simoncini T. et al., 2006).

Эффективность лечения в обеих подгруппах оценивалась на основании индекса массы тела, клинических параметров МЦ, показателей гормонального профиля, овуляторной функции, толщины эндометрия в среднюю фазу цикла.

Индекс массы тела имел тенденцию к снижению и существенно не отличался в обеих подгруппах. Проводимая терапия позволила достичь уменьшения продолжительности менструации в первой подгруппе с 5,89 до 5,53 дня, во второй – с 6,15 до 5,04 дня и длительности кровомазания перед менструацией с 1,78 до 1,39 дня и с 2,86 до 1,04 дня соответственно. Значительная позитивная динамика отмечалась в отношении нормализации синтеза половых стероидов. Уровни прогестерона и эстрадиола через 6 мес после лечения увеличились более чем в два раза (с 13,49±3,41 до 28,39±3,65 нг/мл и с 96,66±21,69 до 239,0±20,2 пг/мл соответственно), уровень тестостерона уменьшился почти в 2 раза (с 2,606±1,508 до 1,396±0,728 нмоль/л). Что касается последних двух параметров оценки эффективности лечения (овуляторной функции и толщины эндометрия в среднюю фазу цикла), то в обеих подгруппах было отмечено уменьшение частоты всех четырех типов овуляторной дисфункции и увеличение толщины эндометрия в среднюю лютеиновую фазу.

Частота беременности в подгруппе назначения витамина D_3 существенно превышала аналогичный показатель в первой подгруппе.

Таким образом:

- Уровень витамина D может служить маркером течения СПКЯ.
- Установлены прямые корреляционные связи между уровнем витамина D и уровнем прогестерона.
- Включение в схему лечения НЛФ на фоне СПКЯ дидрогестерона эффективно восстанавливает кровоток в спиралевидных артериях и сосудах желтого тела.

С.І. Жук, д.м.н., професор, **В.М. Воробей-Вихівська,**

Поліморфізм генів системи

Лікування безпліддя залишається однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства та гінекології. Відомо, що частота безпліддя в Україні досягає 15-20% за відсутності тенденції до зниження [1-5]. Причиною безпліддя можуть бути порушення з боку організму жінки, чоловіка або обох партнерів. Серед причин жіночого безпліддя найбільш вивченими є ендокринний, трубно-перитонеальний, матковий та цервікальний фактори. Значна роль в етіології безпліддя належить ендометріозу. Кількість випадків безпліддя неясного генезу поступово зменшується завдяки проведенню наукових досліджень та впровадженню у клінічну практику нових діагностичних методик. Так, протягом останнього десятиліття активно вивчався вплив імунологічного фактора на розвиток безпліддя. Новим напрямом досліджень є вивчення ролі гемостатичних порушень в етіології безпліддя.

В останні роки спостерігається стрімкий розвиток допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Щороку в нашій країні проводять понад 12 тис. циклів ДРТ. Ефективність методики, за даними різних авторів, для різних вікових груп становить 20-40% [6, 7]. Для покращення результатів програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ, або IVF) постійно вдосконалюються репродуктологічні та ембріологічні методики.

Більшість жінок, які звертаються до центрів ДРТ, мають тривалу історію хвороби та обтяжений акушерсько-гінекологічний і репродуктивний анамнез, у якому часто фігурують епізоди самовільного переривання попередніх вагітностей або ж їх ускладненого перебігу. На особливу увагу заслуговують жінки з повторними невдалими спробами IVF.

Одним з найменш керованих і прогнозованих етапів ДРТ є імплантація та ранні етапи розвитку вагітності. Деякі автори висловлюють припущення, що причиною дефектів імплантації можуть бути порушення системи гемостазу.

Доведено роль гемостатичних порушень у патогенезі невиношування вагітності. Вважається, що мікротромби в судинах плаценти є причиною розладів матково-плацентарного кровообігу і недостатньої трофіки тканин ембріона чи плода, що клінічно проявляється розвитком плацентарної дисфункції, затримкою внутрішньоутробного розвитку та репродуктивними втратами на ранніх чи пізніх термінах гестації. Розглядаючи імплантацію як початковий і ключовий етап формування материнсько-плодових взаємовідносин, логічно припустити, що перешкодою для її успішного здійснення можуть стати ті самі чинники, які згубно впливають на подальше функціонування фетоплацентарного комплексу, а саме – порушення механізмів гемостазу. Загалом, згідно з результатами популяційних досліджень, поширеність тромбофілій у медичній практиці становить 15-20% [8].

Для покращення результатів програм ДРТ необхідно встановити причини порушень системи гемостазу для їх прогнозування та адекватної корекції. Зокрема, виявлено роль спадкових факторів у формуванні таких порушень. Йдеться про поліморфізм генів системи гемостазу, насамперед це ген протромбіну (F2), проакселерину (F5), β-ланцюга фібриногену (FGB), інгібітора активації плазміногену (PAI-1 і PAI-2) та ін. Відомо, що носії поліморфних варіантів цих генів схильні до порушень коагуляційних процесів. Поліморфізм генів факторів і компонентів системи гемостазу призводить до їх аномального синтезу чи порушення функціональної активності. Попередні дослідження свідчать про істотну поширеність описаних мутацій у популяції. У 30-50% пацієнтів із тромботичними станами останні зумовлені генетичним програмуванням, у решти – набутою патологією.

Метою цього дослідження стало вивчення поширеності мутацій генів системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом.

Матеріали і методи

У дослідженні взяли участь 55 жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом, що перебували на обстеженні та лікуванні в медичному центрі «Мати і дитя», віком від 24 до 48 років (середній вік 33,24 року). Із них первинне безпліддя було діагностовано у 29 пацієнток (52,73%), вторинне – у 26 (47,27%). До досліджуваної групи увійшли жінки з поєднаними факторами безпліддя. У якості факторів розвитку безпліддя визначався трубно-перитонеальний фактор (25 жінок, 45,5%), абсолютний трубний фактор (6 жінок, 10,9%), чоловічий фактор (18 жінок, 32,7%), ендокринний фактор (15 жінок, 27,3%). Знижений овуляційний резерв мали 14 жінок (25,5%). Патологію ендометрія (поліпи або мікрополіпоз ендометрія, гіперплазію та гіпоплазію ендометрія, хронічний ендометрит) діагностовано у 15 пацієнток (27,3%). Зовнішній і внутрішній генітальний ендометріоз виявлено у 7 жінок (12,73%). Міому матки зареєстровано лише у двох пацієнток (3,6%).

Тривалість безпліддя становила від 2 до 17 років, у середньому – 7 років. До досліджуваної групи включали жінок, що мали в анамнезі одну і більше невдалих спроб IVF (загалом – від 1 до 8). Від одного до трьох оперативних втручань на органах жіночої статевої системи в минулому

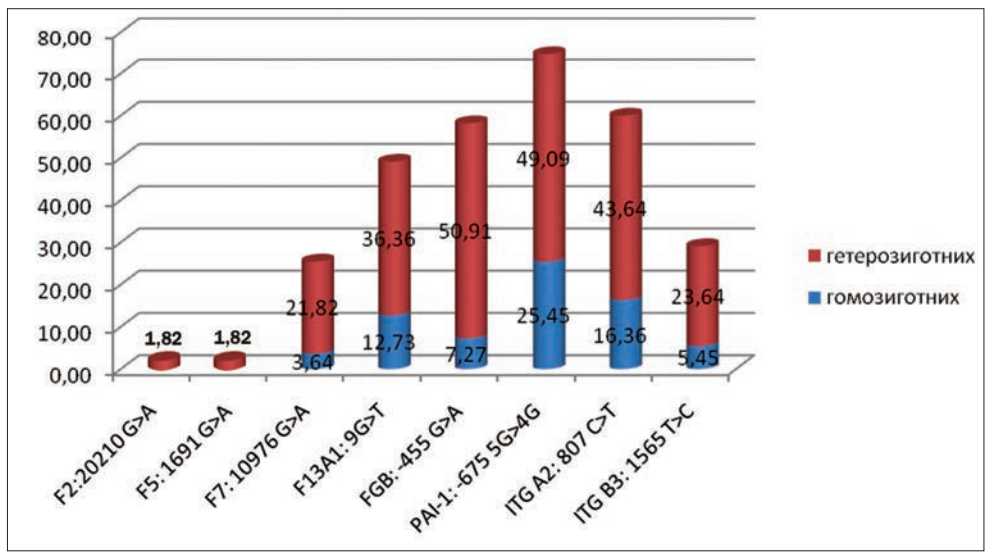


Рис. 1. Поширеність мутацій генів системи гемостазу серед жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

гемостазу у жінок з повторними невдачами ІVF

перенесли 28 пацієнток (50,9%). Невиношування вагітності в анамнезі мали 18 жінок (69,3% від усіх пацієнток із вторинним безпліддям), у тому числі 8 – за типом самовільного аборту і 10 – за типом завмерлої вагітності (30,8 та 38,4% відповідно від усіх пацієнток із вторинним безпліддям). Позаматкові вагітності перенесли 5 жінок, 3 учасниці дослідження мали в анамнезі медичний аборт (19,2 та 11,5% відповідно від усіх пацієнток із вторинним безпліддям). Пологи, що закінчилися народженням живої дитини, в минулому мали лише дві жінки з досліджуваної групи.

Результати і обговорення

Ті чи інші генетично зумовлені порушення системи гемостазу виявлено у всіх жінок. Найбільш поширеною була мутація гена інгібітора активатора плазміногену (PAI-1: -675 5G>4G), яка спостерігалася у 41 пацієнтки (74,5%), з них гомозиготний варіант – у 14 (25,5%), а гетерозиготний – у 27 (49,5%). Ці показники істотно перевищують популяційні рівні поширеності зазначеної мутації. Так, у гомозиготному стані мутація PAI-1: -675 5G>4G зустрічається у 5-8% європейського населення, що в 5 разів нижче, ніж серед жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом [1, 9, 10]. У понад половини обстежених також було виявлено мутацію генів інтегрину A2 (ITG A2: 807 C>T) та фібриногену (FGB: -455 G>A) – 60% (33 пацієнтки) і 58,2% (32 пацієнтки) відповідно. У гомозиготному стані ITG A2: 807 C>T зустрічався у 9 учасниць (16,4%), FGB-455 G>A – у 4 пацієнток (7,4%). У гетерозиготному стані ці мутації діагностовано у 24 (43,6%) та 28 (50,9%) обстежених відповідно. Таким чином, поширеність поліморфізму гена інтегрину A2 фібриногену в 4-7 разів перевищує популяційні рівні ($p<0,01$). Так, у загальній популяції частота такої мутації становить 8-15% [11] і 5-10% [13] відповідно. Дещо менше половини жінок мали поліморфний варіант гена XIII фактора згортання крові (49,1%, 27 пацієнток), у тому числі в гомозиготному стані – 12,7% (7 обстежених), у гетерозиготному стані – 36,4% (20 пацієнток). Це вдвічі перевищує середньопопуляційні показники – 12-20%. Мутацію гена інтегрину B3 реєстрували з частотою 29,1% (16 жінок). Частота виявлення гомозиготного варіанта цієї мутації становила 5,5% (3 пацієнтки), а гетерозиготного – 23,6% (13 пацієнток). Ці цифри відповідають поширеності зазначеної мутації в популяції. За даними різних авторів, частота мутації гена інтегрину B3 досягає 20-30%. Поліморфізм гена VII фактора згортання крові виявлено у 21,8% пацієнток (12 жінок), у тому числі гомозиготний варіант – у 3,6% (2 жінки), гетерозиготний – у 23,6% (13 жінок). Отриманий результат істотно не перевищував популяційний рівень (10-20%). Мутацію генів протромбіну і V фактора згортання крові реєстрували епізодично. Кожну з них виявлено однократно (1,8%) і лише в гетерозиготному вигляді (табл., рис. 1). Популяційні рівні цих мутацій навіть дещо вищі і становлять 2-3 і 4-6% відповідно [13].

У переважної більшості пацієнток спостерігалося поєднання кількох мутацій. Ізольовані мутації виявлено лише у двох жінок (3,6%). В одному випадку це була гетерозиготна мутація гена фібриногену (FGB: -455 G>A), в іншому – інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G). Поєднання двох мутацій генів гемостазу зареєстровано у 27,3% пацієнток. Комбінацію трьох мутацій виявляли найчастіше – у 30,9% обстежених. Носіями чотирьох мутацій були 23,6% жінок. Максимальна кількість мутацій, виявлених у однієї пацієнтки, – 5, що спостерігалося у 10,9% обстежених (рис. 2).

З огляду на те, що більшість жінок мали 3 і більше мутацій, особливий інтерес становить виявлення закономірностей їх поєднання. З'ясовано, що комбінація трьох найпоширеніших у досліджуваній субпопуляції мутацій – гена фібриногену (FGB: -455 G>A), інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G) та тромбоцитарного рецептора колагену (ITG A2: 807 C>T) – зустрічалася у кожної третьої жінки (32,7%). Патогенетично така комбінація викликає схильність до гіперкоагуляції на всіх ланках гемостазу – прискорення первинної активації тромбоцитів, утворення фібрину та сповільнення фібринолізу. Наступною за частотою виявлення стала комбінація поліморфізму гена фібриногену (FGB: -455 G>A), інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G) і XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T) (23,6%). Така тріада мутацій зумовлює схильність до пришвидшення коагуляційних процесів, гальмування фібринолізу та сповільнення стабілізації фібрину. Зважаючи на те, що комбінація містить різноспрямовані мутації, вона потребує спеціалізованого гематологічного обстеження й моніторингу. Мутацію XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T) також часто виявляли в комбінації з мутаціями генів інтегрину A2 (ITG A2: 807 C>T) та фібриногену (FGB: -455 G>A) (18,2%) або інтегрину A2 (ITG A2: 807 C>T) й інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G)(16,4%). Найбільш поширеним поєднанням чотирьох поліморфізмів генів системи гемостазу стала комбінація мутацій генів фібриногену (FGB: -455 G>A), інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G), тромбоцитарного рецептора колагену (ITG A2: 807 C>T) та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T) (14,5%) (рис. 3). Жінки з такими множинними мутаціями генів системи гемостазу були направлені на обстеження до гематолога, під час якого в одних і тих самих пацієнток ще до початку лікування через невеликі інтервали часу реєстрували суттєві відхилення як у бік гіпокоагуляції, так і в бік гіперкоагуляції. Стабілізації ситуації вдавалося досягти після курсу індивідуально підібраної терапії, що сприятливо позначилося на результатах лікування безпліддя.

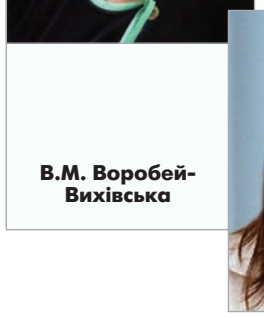
Висновки

Генетично зумовлена патологія системи гемостазу відіграє вагому роль у патогенезі порушення репродуктивної функції. Показники поширеності мутацій генів системи гемостазу серед жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом значно перевищують середньопопуляційні рівні. Найбільш поширеними в цій субпопуляції є мутації генів інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G), фібриногену (FGB: -455 G>A), тромбоцитарного рецептора колагену (ITG A2: 807 C>T) та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T). Для переважної більшості пацієнток з обтяженим репродуктивним анамнезом характерне поєднання трьох і більше мутацій. Ретельне вивчення клінічних та фенотипічних проявів найбільш поширених комбінацій є першочерговим завданням. Триває робота в цьому напрямі, що буде відображено в подальших публікаціях.

Частота виявлення мутації гена інтегрину B3 та VII фактора згортання крові хоч і була досить високою, проте істотно не відрізнялася від популяційних рівнів. Тому її участь у патогенезі репродуктивних невдач залишається суперечливою і потребує уточнення. Мутації генів протромбіну і V фактора згортання крові реєстрували епізодично, і статистичного значення вони не мали.

З урахуванням даних про поширеність різних мутацій можна сформувати раціональні пакети обстеження жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом, що дозволить зробити їх більш економічно доступними. Очевидно, що таким пацієнткам показано обстеження насамперед на наявність поліморфізму генів інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G), фібриногену (FGB: -455 G>A), тромбоцитарного рецептора колагену (ITG A2: 807 C>T) та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T).

С.І. Жук



В.М. Воробей-Вихівська

Виявлення поліморфізмів генів системи гемостазу у жінок з тривалим безпліддям та повторними безрезультатними спробами ЕКЗ може надати клініцистам підстави для оптимізації алгоритмів лікування таких пацієнтів. Діагностика й корекція генетично зумовлених порушень системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом є міждисциплінарною проблемою, яка потребує тісної співпраці акушерів-гінекологів-репродуктологів і гематологів. Підвищення уваги клініцистів до цієї проблеми може розширити можливості сучасної медицини в лікуванні безпліддя.

Таблиця. Частота виявлення мутацій генів системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом

	Разом		У тому числі гомозиготних		У тому числі гетерозиготних		Поширеність у популяції
Вид мутації	абс.	%	абс.	%	абс.	%	%
F2: 20210 G>A	1	1,8	0	0,0	1	1,8	2-5
F5: 1691 G>A	1	1,8	0	0,0	1	1,8	2-3
F7: 10976 G>A	12	21,8	2	3,6	12	21,8	10-20
F13A1: 9G>T	27	49,1	7	12,7	20	36,4	12-20
FGB: -455 G>A	32	58,2	4	7,3	28	50,9	5-10
PAI-1: -675 5G>4G	41	74,5	14	25,5	27	49,1	5-8
ITG A2: 807 C>T	33	60,0	9	16,4	24	43,6	8-15
ITG B3: 1565 T>C	16	29,1	3	5,5	13	23,6	20-30

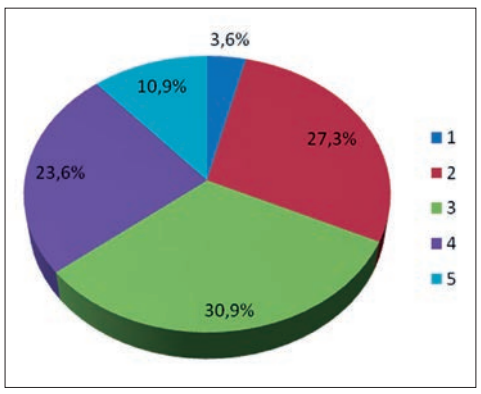


Рис. 2. Розподіл кількості виявлених мутацій генів системи гемостазу, %

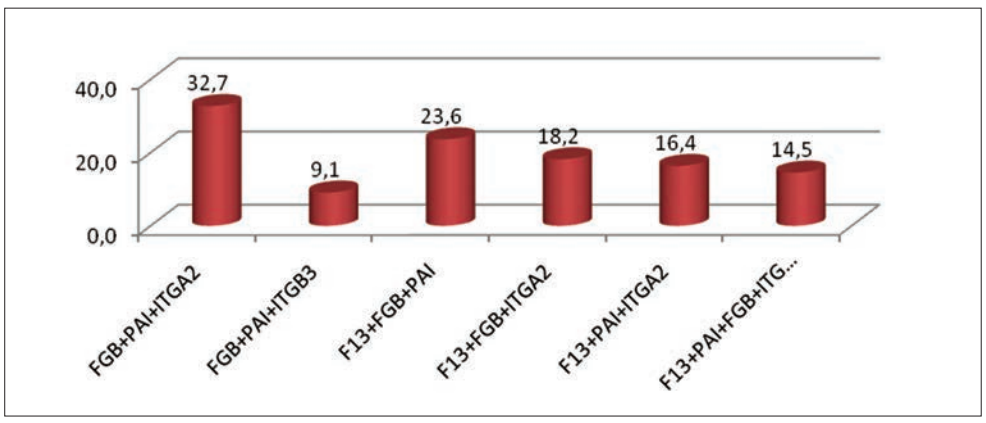


Рис. 3. Розподіл кількості виявлених мутацій генів системи гемостазу, %

Література

1. Допоміжні репродуктивні технології при лікуванні безпліддя в Україні / О.М. Юзько, В.В. Камінський, О.Д. Онищук, Г.М. Альошина та ін. // Жіночий лікар. – 2008. – № 2. – С. 6.
2. Юзько О.М., Руденко Н.Г. Стан та перспективи розвитку допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя в Україні [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://lv.bsmu.edu.ua/sanitarno-prosvitnicka-robota-kafedr-universitetu/statti-vistupi-na-teleba
3. Юзько О.М., Юзько Т.А. Подолання безпліддя за допомогою репродуктивних технологій // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 3(20).
4. Грищенко В.И., Козуб Н.И., Довгаль А.И. Лечение и реабилитация больных с трубно-перитонеальным бесплодием // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 34-37.
5. Іванюта Л.І. Проблеми неплідності, причини, діагностика, лікування та шляхи їх вирішення: зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Фенікс, 2001. – С. 292-295.
6. Способ прогнозирования наступления беременности у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, в стандартном длинном протоколе / Г.М. Савельева, П.А. Клименко, Е.Н. Карева, Л.М. Каппушева и др. // Лечащий врач – гинекология. – 2013. – № 3.
7. Аншина М.Б. ЭКО. Если вам нужен ребенок. – М., 2008.
8. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.
9. Perez-Martinez P., Adarraga-Cansino M.D., Fernandez de la Puebla R.A., Blanco-Molina A., Delgado-Lista J., Marin C., Ordovas J.M., Lopez-Mirandaand J., Perez-Jimenez F. The -675 4G/5G polymorphism at the Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) gene modulates plasma Plasminogen Activator Inhibitor 1 concentrations in response to dietary fat consumption // British Journal of Nutrition. – 2008. – V. 99 – P. 699-702.
10. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Предикторы внутрисердечного тромбоза у больных с мерцательной аритмией: факторы гемостаза, маркеры воспалений и генетические факторы // Кардиология. – 2007. – № 47. – С. 46-54.
11. Аветисян М.А., Витковский Ю.А. Частота встречаемости генотипов полиморфного варианта C807T в гене ITG A2 среди здоровых респондентов и больных с ишемической болезнью сердца, принимающих и не принимающих аспирин, бурятской и русской национальностей: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии. – Чита: ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России.
12. Исследование полиморфизма генов системы свертывания крови и фибринолиза у условно здоровых беременных России и Украины / Е.С. Вашукова, А.С. Глотов, М.Д. Канаева, Л.Б. Полушкина и др. // Экологическая генетика. – 2011. – Т. IX. – № 1. – С. 70-80.
13. Полиморфизм – 675 5G/4G. Мутация ингибитора активатора плазминогена (PAI) 1 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://euro-lab.ru/polimorfizm-%E2%80%93-675-5g4g-mutatsiya-ingibitora-aktivatora-plazminogena-pai-1

Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник, А.Ю. Лиманская, В.Н. Тудай, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»;
К.В. Руденко, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины», г. Киев

Смена парадигмы коррекции дефицита железа и лечения анемии в XXI веке: мультидисциплинарный подход

Анемия при беременности (уровень гемоглобина ≤110 г/л по определению Всемирной организации здравоохранения) является одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности в мире, становясь, таким образом, наиболее серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) во время беременности в разных культурах значительно варьирует из-за различий в социально-экономических условиях, стиле жизни и здоровья. Данное состояние возникает почти у половины всех беременных в мире: 52% случаев в развивающихся странах по сравнению с 23-26% случаев в развитых странах [1-3].

Ю.В. Давыдова

К.В. Руденко

Как известно, женщины особенно подвержены риску дефицита железа (ДЖ) вследствие кровопотери во время менструации и трехкратного увеличения необходимости в железе во время беременности (рис. 1). Резкое увеличение потребности в железе объясняется необходимостью обеспечить рост плода, функцию фетоплацентарного комплекса, повысить количество эритроцитов.

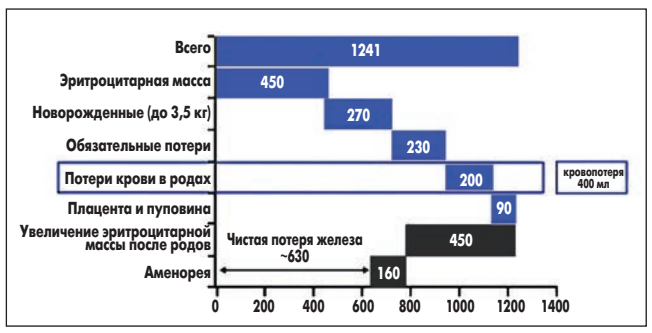


Рис. 1. Суммарная необходимость в железе во время беременности и родов

Для полноценного развития плода необходимы не только соблюдение диеты с высоким содержанием биологического железа, но и насыщение депо железа до наступления беременности на уровне 300 мг. По данным различных исследований, этот уровень насыщения депо железа в преконцепционном периоде у 40% женщин не достигается, что приводит к развитию ЖДА у 25% беременных в развитых странах.

На сегодняшний день у акушеров-гинекологов вызывает обеспокоенность высокий риск развития ДЖ в послеродовом периоде. Так, результаты датского исследования свидетельствуют о том, что у 26% женщин, не принимавших препараты железа, через 1 нед после физиологических родов обнаруживается ДЖ, а у 19% – ЖДА.

ДЖ и ЖДА имеют крайне негативные последствия для матери и ребенка (рис. 2).

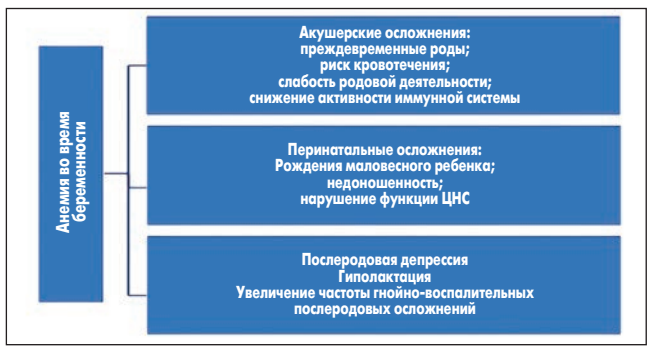


Рис. 2. Влияние анемии на развитие акушерских, перинатальных и послеродовых осложнений

Наиболее опасными и дорогостоящими последствиями ЖДА у матери являются преждевременные роды и рождение детей с низкой массой тела, что объясняется тем, что эти новорожденные пропустили важный этап поступления железа и насыщения собственного депо – период третьего триместра. Именно эти запасы железа имеют важное значение для развития ребенка в первые 4-6 мес жизни, так как у матери с ЖДА в грудном молоке содержится мало железа, а кишечник у недоношенных новорожденных структурно и физиологически слишком незрелый, чтобы обеспечить и регулировать всасывание железа до 6-9 мес жизни.

Особо следует уделить внимание такому вопросу, как влияние ДЖ на формирование головного мозга плода в третьем триместре. В этот период внутриутробного развития в структурах мозга начинается интенсивный рост, который продолжается на протяжении первых 2 лет жизни, достигая 80-90% объема мозга взрослого. Наиболее восприимчив к ДЖ гиппокамп, участвующий в обучении, развитии памяти и процессах познания, так что при ЖДА и ДЖ матери развивается нейрокогнитивная дисфункция у плода, последствия которой могут сказаться в период до совершеннолетия ребенка, даже при условии восполнения у него запасов железа [4-6].

Именно защита мозга будущего ребенка и должна стать причиной смены парадигмы в коррекции ДЖ и ЖДА. И здесь основной фактор – временной, ведь при тяжелой анемии с учетом риска преждевременных родов может не быть возможности проводить активную терапию таблетированными препаратами железа на протяжении 3-5 мес и еще 4-8 нед поддерживающую терапию для насыщения депо.

Если говорить о профилактике нарушений центральной нервной системы (ЦНС), то следует уделить внимание негативному влиянию ДЖ и ЖДА на развитие мозга будущего ребенка в наиболее раннем гестационном сроке. Также следует принять во внимание, что ряд нарушений ЦНС не предотвращены применением препаратов железа, что заставило ученых разных стран говорить о «критическом окне уязвимости» во время внутриутробного развития

Кроме того, есть еще несколько обоснований для смены парадигмы в коррекции ДЖ и ЖДА.

1. Вопреки распространенному мнению, ДЖ во время беременности обусловлен не только недостаточной дозой препарата железа или отсрочкой назначения лечения, но и нарушением всасывания железа. Многие факторы влияют на усвоение железа при беременности, в том числе сахарный диабет, ожирение, целиакия, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, а также полифенолы и фталаты, обнаруженные в чае или кофе, высокий уровень кальция в воде и загрязнение окружающей среды свинцом.

2. ДЖ во время беременности до сих пор рассматривался только как фактор риска развития осложнений у матери, причина ухудшения ее общего самочувствия, хотя и это имеет значение для своевременного выявления проблем и их устранения с целью снижения частоты материнской инвалидизации и смертности.

3. Сравнительно недавно доказаны значительно более опасные последствия ДЖ и ЖДА для развивающегося плода – ухудшение созревания его мозга. По данным разных авторов, это может привести к изменению поведения у потомства, эмоциональным нарушениям, низким способности к обучению и IQ.

4. Кроме того, после выявления и оценки таких нарушений ЦНС у людей и животных отмечена также неэффективность профилактических и лечебных воздействий для профилактики многих нарушений созревания и функции нейронов.

5. Недавнее исследование, проведенное у более чем 2000 детей и подростков, показало связь между психическими расстройствами и ДЖ, что подчеркивает актуальность в предоставлении информации и повышении осведомленности о проблеме, а также в обеспечении новых идей о том, как эффективно ингибировать влияние ДЖ на физическое и ментальное развитие будущих поколений.

6. Особое внимание следует уделить профилактике подобных осложнений у беременных с тяжелой кардиальной патологией и сердечной недостаточностью (СН), так как именно в этой группе женщин наличие хронической гипоксии разной степени выраженности усугубляется последствиями тканевой гипоксии, развивающейся в результате влияния ДЖ и ЖДА.

Мы должны поставить перед собой задачу пересмотреть стратегию профилактики и коррекции ДЖ и ЖДА, чтобы эффективно повлиять на снижение риска неврологических осложнений у новорожденных (рис. 3).

За последние 10 лет, в связи с усовершенствованием фармакологических свойств препаратов железа для внутривенного введения (Венофер, Феринжект) и доказанной их эффективностью, пересмотрены подходы к коррекции ДЖ и ЖДА во многих странах мира.

В отличие от результатов многих исследований по ЖДА гораздо меньше известно о влиянии на ЦНС развития умеренного ДЖ, состояния, при котором содержание железа в тканях уменьшается, но не настолько, чтобы вызывать анемию. Хотя считается, что ДЖ реализуется в ЖДА в 50% случаях, на самом деле распространенность ДЖ в 3-5 раз превышает таковую ЖДА. Необходимо отметить, что даже ДЖ без анемии может иметь негативные последствия для развития нарушений поведения и нейрокогнитивных показателей, что требует пересмотра методов выявления и коррекции ДЖ при реализации репродуктивной функции.

В этом аспекте введение в протокол антенатального наблюдения в Украине рекомендации по определению уровня ферритина при первом антенатальном визите даст возможность выявить ДЖ и провести срочную коррекцию полимальтозатом железа – препаратом, имеющим высокую биодоступность и эффективность, минимальный риск осложнений.

Кроме того, в протокол осуществления преконцепционной профилактики, который на сегодня предусматривает только предотвращение дефицита йода и фолиевой кислоты, ввести также тест на определение уровня ферритина, кроме развернутого анализа крови. Проведение коррекции выявленных ДЖ и ЖДА на этом этапе экономически оправдано, так как стоимость преодоления медико-социальных проблем, связанных с последствиями ДЖ и ЖДА, значительно выше по сравнению с затратами на определение уровня ферритина, развернутого анализа крови, двукратного применения внутривенного препарата железа с последующим 4-недельным курсом полимальтозата железа.

Особое внимание профилактике ДЖ и ЖДА должно быть уделено пациенткам с врожденными пороками

Рис. 3. Обоснование применения внутривенных форм железа в клинике акушерских проблем экстрагенитальной патологии

сердца (ВПС) и СН с учетом серьезных рисков осложнений ЖДА на нарушенную функцию сердечно-сосудистой системы (ССС) в этой группе женщин [7-10]. Так, начиная с 22-й недели беременности резко возрастают ударный объем и частота сердечных сокращений, что иногда представляет определенный риск и для женщин без кардиальной патологии. У женщин с ВПС и СН (NYHA>II) наличие ДЖ и ЖДА чревато дополнительными нагрузками на ССС, что может привести к срыву адаптации и усугублению степени СН. Отсутствие адекватной оценки уровня депо железа и гемоглобина (для этого срока беременности приказом МЗ Украины № 417 от 05.07.2011 г. не предполагается планового обследования показателей крови) может привести к отсроченному выявлению анемии и риску осложнений при родах и в послеродовом периоде, таких как слабость родовой деятельности, повышенный риск кровотечения, гнойно-воспалительные осложнения, нарушение заживления микротравм родовых путей, развитие послеродовой депрессии. Поэтому женщинам с ВПС и СН в период максимальной гемодинамической нагрузки рекомендована госпитализация в отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины. Именно в этом сроке необходима качественная и количественная оценка внутрисердечной гемодинамики, степени СН (по данным эхокардиографии – ЭхоКГ – и биомаркерам СН BNP и NT-proBNP), а также выявление сопутствующей патологии, такой как ДЖ и ЖДА, негативные последствия которых способны ухудшить процесс адаптации ССС к возрастающим гемодинамическим нагрузкам. Если этого не происходит и беременная с ВПС, СН и анемией поступает в отделение уже перед родоразрешением, методом выбора для коррекции ДЖ и ЖДА становится уже внутривенный препарат Венофер с последующим применением Мальтофера в терапевтических дозировках, так как у беременных с ВПС и СН (NYHA>II) имеют место снижение толерантности к кровопотере, повышенный риск осложнений в родах и послеродовом периоде с учетом интегрального воздействия последствий некорригированной анемии и СН.

Кроме того, нами принимается во внимание новый концепт профилактики кровопотери и сохранения собственных ресурсов системы крови, разработанный в последние годы, эффективность которого доказана в ряде исследований.

В течение последних 4 лет в различных хирургических клиниках и отделениях для критически больных активно внедряются принципы концепта Patient Blood Management (PBM – управление системой крови пациента) [11, 12]. Его суть состоит в том, для каждого пациента создается индивидуальная программа сохранения собственной системы крови, управления ею в случае кровопотери (острой или хронической), восполнения при дефиците компонентов крови (эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов). Система собственной крови пациента рассматривается в качестве жизненно важного ресурса. Собственно, PBM основан на трех базисных принципах:

- оптимизация эндогенной массы эритроцитов;
- минимизация кровопотери;
- оценка и оптимизация толерантности к анемии у каждого конкретного пациента [12-14].

Одним из важных аспектов PBM является введение ограничительного принципа переливания крови. У каждого пациента, которому предстоит хирургическое вмешательство или длительное лечение хронического или онкологического заболевания, проводят оценку риска трансфузии крови (ее компонентов), а также разрабатывают индивидуальный план управления системой крови, при выполнении которого необходимость аллогенной гемотрансфузии (АГТ) может быть значительно снижена, что позволит уменьшить риски осложнений и возрастающие расходы, связанные с ней (табл.).

Таблица. Расчетные риски осложнений АГТ на одну дозу переливаемой крови

Осложнение	Риск
Вирусная инфекция:	
HIV	1 : 1 000 000
HBV	1 : 100 000
HCV	1 : 500 - 1 : 5000
HTLV (человеческий лимфотропный вирус к Т-клеткам) I и II тип	1 : 200 000
CMV и бактериальное заражение	1:2 500
Иммуносупрессия	
Инфекционные осложнения	Возрастает после оперативного вмешательства
Онкологическое заболевание	Не определен
Трансфузионные реакции:	
Фатальная гемолитическая реакция	<1 : 600 000
Нефатальная гемолитическая реакция	1 : 6000
Лихорадка или крапивница	1 : 100
Аллергическая реакция	1 : 100

На протяжении многих лет АГТ принадлежала основная роль в обеспечении успеха хирургических вмешательств, однако за последние 10 лет АГТ уже не рассматривается как обязательная составляющая при ведении широкого спектра заболеваний и ряда оперативных вмешательств [11-13].

В отношении беременных с врожденными пороками сердца, оперированными и неоперированными, тяжелой СН (NYHA>II), которым предстоит абдоминальное родоразрешение или высока вероятность оперативных вмешательств во втором периоде родов (вакуум-экстракция плода или наложение акушерских щипцов), нами разработан следующий алгоритм PBM:

- **оценка состояния депо железа (ДЖ или ЖДА) в конце III триместра беременности и сопоставление индексов Hb и sTfR (растворимый рецептор трансферрина) с показателями биомаркеров СН (аминотерминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP);**
- **коррекция ДЖ или ЖДА в зависимости от уровня гемоглобина и степени готовности родовых путей (шкала Bishop);**
- **при высокой степени готовности родовых путей (>6 баллов по Bishop) и уровне гемоглобина ниже 90 г/л применение внутривенного железа (препарат Венофер, исходя из формулы расчета целевого гемоглобина) с последующим применением таблетированного препарата Мальтофер в терапевтической дозе;**
- **если уровень гемоглобина >90 г/л и степень зрелости родовых путей <6 баллов по Bishop, т.е. имеется временной промежуток для лечения анемии или коррекции ДЖ, применяется Мальтофер в терапевтической дозировке, с обязательным контролем ретикулоцитов через 7-10 дней и гемоглобина через 3-4 нед (Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на залізодефіцитну анемію №647 від 30.07.2010 р.);**
- **при проведении абдоминального родоразрешения в данной группе женщин применяются методики, минимизирующие кровопотерю: поэтапная коагуляция тканей (аргоноплазменный коагулятор), применение транексамовой кислоты и карбетоцина планово);**
- **оценка показателей гемоглобина и sTfR после абдоминального родоразрешения или ассистированных вагинальных родов при уровне гемоглобина <90 г/л, проводить коррекцию анемии препаратом Венофер с последующим применением Мальтофера в терапевтической дозе.**

Итак, представляем клинические случаи, проведенные с применением принципов PBM.

Клинический случай 1

Беременная М., 28 лет, беременность первая, 38 нед, ВПС, стеноз легочной артерии, неоперированный, NYHA III, анемия (Hb 82 г/л, sTfR 5,2 мг/л, С-реактивный протеин положительный, NT-proBNP 140 пг/мл). Учитывая готовность родовых путей к родам (9 баллов по Bishop), т.е. возможность развития родовой деятельности в течение 3 дней, а также вероятность сокращения второго периода родов при ухудшении состояния беременной, было решено ввести 200 мг Венофера внутривенно капельно перед родоразрешением. Через 1 день после введения развилась самостоятельная родовая деятельность, во втором периоде родов проведена вакуум-экстракция плода (по сочетанным показаниям со стороны ССС и акушерской ситуации), общая кровопотеря оценена в 200,0 мл. Учитывая наличие анемии до родов, при уровне гемоглобина после родов 92 г/л решено ввести Венофер еще 200 мг внутривенно капельно с последующим применением препарата Мальтофер в дозе 100 мг два раза в день. На 6-й день после родов – Hb 102 г/л, sTfR 2,2 мг/л, С-реактивный протеин отрицательный, NT-proBNP 130 г/л, что стало основанием для рекомендаций проведения дальнейшей терапии Мальтофером в послеродовом периоде в течение 3 нед по 100 мг два раза в день с последующим приемом 100 мг один раз в день. Через 42 дня после родов уровень гемоглобина составил 118 г/л, самочувствие пациентки удовлетворительное, ухудшения со стороны ССС не отмечено, лактация активная.

Клинический случай 2

Беременная П., 25 лет, беременность первая, 38-39 нед, ВПС, синдром Марфана, расширение аорты 47 мм, NYHA II, анемия (Hb 90 г/л, sTfr 5,4 мг/л, С-реактивный протеин отрицательный, NT-proBNP 110 пг/мл).

Учитывая предстоящее элективное абдоминальное родоразрешение (показания: синдром Марфана, расширение аорты >45 мм), решено провести внутривенное введение 200 мг Венофера. На сроке 39 нед проведено элективное кесарево сечение с применением минимизирующих кровопотерю методик поэтапной коагуляции (аппарат KLS-Martin, Siemens, Германия). Общая кровопотеря оценена в 500 мл, уровень гемоглобина в послеродовом периоде составил 88 г/л. Осуществлено внутривенное введение препарата Венофер, после продолжена базовая терапия Мальтофером 100 мг 2 раза в день. На 7-е сутки послеоперационого периода гемоглобин 104 г/л, sTfR 2,9 мг/л, С-реактивный протеин отрицательный, NT-proBNP 99 пг/мл).

Выводы

1. Показаниями к применению внутривенного железа в клинике экстрагенитальной патологии являются непереносимость пероральных препаратов железа, высокая частота гастроинтестинальных осложнений при применении сульфатов железа, некомплайентность пациенток, наличие воспалительных заболеваний кишечника, наличие положительного показателя С-реактивного протеина, наличие некорригированной анемии у пациенток с ВПС и СН в конце III триместра беременности.

2. Введение внутривенного препарата железа (Венофер) в сочетании с последующим пероральным приемом полимальтозного комплекса железа в группе беременных с ВПС и СН способствует коррекции дефицита депо железа и ЖДА, что подтверждается показателями гемоглобина и растворимого рецептора трансферрина.

3. Необходимо пересмотреть тактику в отношении применения внутривенных препаратов железа в период подготовки к родам у женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией с целью снижения риска развития материнских, перинатальных и отсроченных осложнений со стороны ЦНС у их детей.

Литература

1. UNICEF/UNU/WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control. Geneva, World Health Organization, 2001.
2. Zutschi V., Batra S., Ahmad S.S., Khera N., Chauhan G., Ghandi G. et al. Injectable iron supplementation instead of oral therapy for antenatal care // J Obstet Gynaecol India. – 2004. – 54: 37-8.
3. Reveiz L., Gyte G.M.L., Cuervo L.G. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; Issue 2. Art. No.: CD003094; DOI: 10.1002/14651858.CD003094.pub2.
4. Greminger A.R., Lee D.L., Shrager P., Mayer-Proschel M. Gestational iron deficiency differentially alters the structure and function of white and gray matter brain regions of developing rats // The Journal of nutrition. – 2014. – Jul. – 144 (7): 1058-66. – Epub 2014. – Apr 17.
5. Lee D.L., Strathmann F.G., Gelein R., Walton J., Mayer-Proschel M. Iron deficiency disrupts axon maturation of the developing auditory nerve // The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. – 2012 Apr 4. – 32 (14): 5010-5.
6. Mihaila C., Schramm J., Strathmann F.G., Lee D.L., Gelein R.M., Luebke A.E., Mayer-Proschel M. Identifying a window of vulnerability during fetal development in a maternal iron restriction model // PloS one. – 2011. – 6 (3): e17483. – Epub 2011. – Mar 15.
7. Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A., Ponikowski P., Enjuanes C., Banasiak W., Lok D.J., Rosentryt P., Torrens A., Polonski L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Jankowska E.A. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis // Am Heart J. – 2013. – 165: 575-582.
8. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T., Mandal A.K., Slater R.M., Roughton M., Foldes G., Thum T., Majda J., Banasiak W., Missouris C.G., Poole-Wilson P.A., Anker S.D., Ponikowski P.. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer blinded trial // J Am Coll Cardiol. – 2008. – 51: 103-112.
9. Enjuanes C., Klip I.T., Bruguera J., Cladellas M., Ponikowski P., Banasiak W., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Jankowska E.A., Comin-Colet J. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study // Int J Cardiol. – 2014. – 174: 268-275.
10. Bolger A.P, Bartlett F.R., Penston H.S., O'Leary J., Pollock N., Kaprielian R., Chapman C.M. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2006. – 48: 1225-1227.
11. Liumbruno G.M., Vaglio S., Grazzini G., Spahn D.R., Biancofiore G. Patient blood management: a fresh look at a new approach to blood transfusion // Minerva Anestesiol. – 2014. – Oct 14. – [Epub ahead of print]
12. Isbister J.P. The three-pillar matrix of patient blood management-an overview// Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2013. – Mar. – 27 (1): 69-84.
13. Gombotz H., Hofmann A., Rehak P., Kurz J. Patient blood management (part 1) – patient-specific concept to reduce and avoid anemia, blood loss and transfusion // Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. – 2011. – Jun. – 46 (6): 396-401.
14. Menkis A.H., Martin J., Cheng D.C., Fitzgerald D.C., Freedman J.J., Gao C., Koster A., Mackenzie G.S., Murphy G.J., Spiess B., Ad N. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. Innovations (Phila). – 2012. – Jul-Aug. – 7 (4): 229-41.

Фемостон в профилактике и лечении климактерических нарушений

24-26 сентября в г. Киеве состоялись научно-практическая конференция с международным участием и пленум Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии». В рамках конференции компанией Abbott был проведен сателлитный симпозиум, посвященный проблемам менопаузы. Предлагаем читателям ознакомиться с докладами, вызвавшими наиболее высокий интерес аудитории.

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук открыла симпозиум, выступив с докладом «Проблемы менопаузы у женщин в Украине».

– За последние годы существенно изменилось представление о роли акушера-гинеколога в сохранении здоровья современной женщины. Оставляя приоритетной заботу о безопасной беременности и родах, фокус врачебного внимания сместился к проблемам, возникающим в зрелом и преклонном возрасте женщины, ассоциируемым с климактерием. Увеличение продолжительности жизни привело к изменению структуры прогнозируемых причин смерти и потери трудоспособности. По данным Rayner and Peterson (2000), легочные и кишечные инфекции, лидировавшие в структуре общей заболеваемости в 1990 г., к 2020 г. уступят первенство ишемической болезни сердца и депрессии.

О проблемах понимания роли климактерических расстройств в развитии соматической патологии, являющихся причиной потери трудоспособности, свидетельствует различия в статических данных регистрации климактерического синдрома (КС) у женщин в возрасте старше 50 лет: от 241,93 случая на 100 тыс. населения в г. Киеве до 17,61 случая на 100 тыс. в Луганской области. Очевидно, что дисперсия данных показателей в значительной степени зависит не только от информированности врача, но и от способности противостоять инерции и мнению большинства. О неадекватности отражения реальной картины распространенности КС свидетельствуют данные опроса женской популяции соответствующего возраста, указывающие на наличие патологического климактерия у 70% опрошенных, из них у 51% отмечается тяжелое его течение. Индикатором неадекватности оценки ситуации и, как следствие, последующих действий также являются данные эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остеопороза. Распространенность ССЗ в Украине за последние 25 лет увеличилась в 3 раза, а уровень смертности – на 45%. Эти данные принципиально отличаются от аналогичных показателей стран с развитой экономикой, где статистика кардиоваскулярных заболеваний неуклонно улучшается. Что касается остеопороза, то в Украине, по данным ультразвуковой денситометрии, этим заболеванием страдают 3 млн женщин. Важно отметить, что из-за последствий перелома шейки бедренной кости умирает больше пациенток, чем в целом от рака яичников, матки, шейки матки.

В рамках социально-медицинских программ, направленных на повышение качества жизни у женщин зрелого возраста, в мире разработана стратегия под названием «менеджмент здоровья женщины». Важным условием эффективности данной стратегии является своевременность терапевтических мероприятий, направленных на профилактику остеопороза, снижение уровней заболеваемости ССЗ и урогенитальными расстройствами, которые рекомендовано начинать с 45-летнего возраста; а также процент охвата женщин, относящихся к группам риска. Золотым стандартом терапии КС продолжает оставаться заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Процент женщин, принимающих ЗГТ, в развитых странах колеблется от 35-40% во Франции и Швеции до 5-10% в Польше, Венгрии Чехии. В Украине этот показатель едва превышает 1%. Увеличение приверженности к приему ЗГТ в нашей стране продолжает оставаться сложной задачей.

Согласно проведенным в 1997 г. исследованиям, подготовленным к первой научной конференции по менопаузе в Украине, причинами отказа от ЗГТ были названы боязнь побочного действия, боязнь злокачественных образований, нежелание возобновления месячных, плохая переносимость препарата. В 2002 г. на фоне сохраняющейся низкой приверженности к приему ЗГТ в списке причин отказа от гормонов ведущие позиции заняли следующие: дополнительная статья расходов в бюджете семьи; боязнь постоянного приема; нефизиологичность. В 2009 г. в списке лидировали отсутствие информации у пациентов и врачей и страх осложнений.

Несмотря на изменчивость данных социологических опросов, не вызывает сомнения целесообразность проведения информационно-разъяснительной работы среди населения и образовательных программ среди врачей с целью увеличения процента женщин, использующих ЗГТ. В этом направлении много усилий прилагает ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», который является инициатором проведения научных семинаров и конференций на эту тему, в частности, организован цикл семинаров «Гармония гормонов – основа здоровья женщины», «Школа климактерия». В прошлом году силами компании Abbott и Международной ассоциации менопаузы была проведена научная конференция, посвященная проблемам климакса и ЗГТ, на которой президент Международного общества по проблемам менопаузы представил **Глобальное консенсусное заявление о менопаузальной гормональной терапии (ЗГТ)**:

• ЗГТ – наиболее эффективный вид лечения вазомоторных симптомов, которые ассоциируются с менопаузой в любом возрасте, при этом польза перевешивает риски для женщин с симптомами климакса в возрасте до 60 лет и в течение 10 лет после наступления менопаузы;

• необходимо успеть назначить ЗГТ до 60 лет;

• следует успеть назначить ЗГТ за 10 лет до менопаузы;

• у женщин с преждевременным истощением яичников рекомендуется использование системной ЗГТ до достижения среднего возраста естественной менопаузы.

Старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Ольга Алексеевна Ефименко в докладе «Сильные и слабые стороны WHI» рассказала о непростой истории развития ЗГТ в мире.

– Первые сведения о ЗГТ были положительно восприняты мировым медицинским сообществом. В середине 1990-х гг. идея коррекции дефицита женских половых гормонов начала приобретать популярность и в Украине. Однако обнародованные неспециалистами (журналистами) промежуточные результаты исследования WHI на одной из пресс-конференций в 2002 г. существенно повлияли на дальнейшее развитие этого направления эндокринной гинекологии, сделав его на определенный период времени малоперспективным. Надо понимать, что искусственно созданная сенсация не только способствовала уменьшению процента женщин, принимавших ЗГТ, но и вызвала определенную растерянность среди искренних энтузиастов и проводников идеи применения ЗГТ при КС.

В 2014 г. при поддержке компании Abbott в г. Берлине (Германия) был проведен экспертный митинг, на котором представил доклад Роберт Лангер – ученый, не только планировавший исследование WHI и принимавший в нем участие, но и критически его переосмысливший. В частности, доктор Лангер отметил, что исследование WHI было построено на основе результатов обсервационных исследований, в которых отражались результаты длительного применения у женщин ЗГТ преимущественно в начале менопаузы с целью доведения эффективности ЗГТ в предотвращении большого количества заболеваний, связанных с возрастом: ишемической болезни сердца (ИБС), переломов, колоректального рака и деменции у пожилых женщин. Особые надежды возлагались на профилактику ИБС, которые были основаны на положительных результатах, полученных в обсервационных исследованиях в когортах пациенток, длительно применявших ЗГТ, преимущественно в начале менопаузы.

Таким образом, исследование WHI должно было доказать эффективность ЗГТ у пациенток, принимавших участие в предыдущих исследованиях.

Дизайн и условия WHI разрабатывались в начале 1990-х гг., тогда не учитывалось соотношение положительного/отрицательного влияния возраста на результаты научных исследований. С целью повышения качества изучения эффективности ЗГТ у женщин старшего возраста участницы групп были рандомизированы по возрастным критериям, которых, однако, не придерживались, что обусловило включение пациенток, возраст которых выходил за рамки менопаузального (старше 60 лет). Таким образом, только у 30% женщин в исследовании возраст составлял <60 лет. Соответственно, возраст 70% пациенток превышал 60 лет, причем процент женщин в возрасте >70 лет был почти вдвое выше, чем аналогичный показатель в группе участниц в возрасте 50-54 лет.

Исследование WHI состояло из двух основных частей: ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ); обсервационные исследования (женщины, которые не могли или не хотели участвовать в клинических исследованиях, были включены в обсервационные группы). В РКИ принимали участие 93 тыс. женщин, а в обсервационных 68 тыс.

РКИ, в свою очередь, состояли из 3 групп: женщины, принимавшие ЗГТ (исследовались частота ИБС, рак грудной железы – РГЖ, переломы); участницы, находившиеся диете, включавшей продукты с низким содержанием жиров (исследовались частота РГЖ, ИБС); женщины, принимавшие Са и витамин D: (исследовались переломы, РГЖ и колоректальный рак).

Одна и та же участница исследования могла одновременно входить в несколько групп. Группа ЗГТ подразделялась на две подгруппы: женщины после оперативного удаления матки (монотерапия конъюгированными лошадиными эстрогенами – CEE; n=10 739), женщины с интактной маткой (комбинированная терапия CEE + медроксипрогестерона ацетат – MPA; n=16 608).

Исследование было прекращено по причине неудовлетворительных результатов в подгруппе (CEE + MPA) Комитетом по мониторингу данных по безопасности пациентов вследствие увеличения ранних сердечно-сосудистых событий, большинство из которых были идентифицированы как венозная тромбоэмболия, а не ИБС. То же касается РГЖ, который также был одной из причин прекращения исследования, частота заболеваемости этой патологией средневзвешенная по времени и не является статистически важным показателем. Рост частоты РГЖ происходил за счет пролиферативного эффекта прогестина. Кроме того, совокупный глобальный индекс всех результатов, которые были получены, не имел практического применения.

Прекращение исследования стало информационным поводом для многих неспециализированных изданий, полосы которых запестрели привлекающими к себе внимание заголовками: «Гормоны убивают», «Применение гормонов вредно для здоровья» и т.д.

Однако, несмотря на общественное давление, экспертами был проведен детальный анализ причин остановки WHI, установлено, что на самом деле заболеваемость РГЖ на фоне использования CEE + MPA у женщин с предыдущим применением ЗГТ сопоставима с уровнем заболеваемости РГЖ с диетой (сравнивались диеты обезжиренная, направленная на профилактику РГЖ и обычная).

Частоту заболевания ИБС можно соотнести с возрастными различиями патофизиологии атеросклеротической бляшки, которые не определялись в начале исследования WHI. После этого исследования данный параметр начали учитывать, что стало одним из важных достижений WHI.

Дальнейшее изучение вопроса о ЗГТ позволило сделать вывод, что у женщин при уже имеющемся клинически выраженном атеросклеротическом поражении сосудов влияние гормонов будет противоположным протекторному. В таких ситуациях не следует ожидать положительного влияния на манифестирующий атеросклероз, более того, применение ЗГТ приводит лишь к нарушению целостности атеросклеротической бляшки. Именно поэтому у женщин, которые начали принимать ЗГТ за 10 лет до наступления менопаузы, риск ИБС не повышался, и наоборот, у женщин, которые начали применять гормоны в возрасте старше 70 лет, наблюдалось увеличение этого риска. Таким образом, средний возраст участниц WHI составлял 62 года,

в то время как проведение ЗГТ наиболее безопасно и эффективно у женщин в возрасте до 60 лет с длительностью менопаузы не более 10 лет.

Кроме того, Роберт Лангер отметил, что фобия к ЗГТ, обусловленная некорректной интерпретацией WHI и ставшая причиной безосновательного отказа женщин с КС от гормонотерапии на протяжении нескольких лет, осталась в истории. Медицинскому сообществу удалось правильно объяснить результаты исследования WHI и вернуться к применению ЗГТ.

Таким образом, можно сделать следующие выводы.

- Не следует обращать внимание на дезинформацию, которая может возникать в результате неправильной интерпретации результатов WHI.
- ЗГТ эффективна для лечения симптомов менопаузы у женщин, не имеющих значительных противопоказаний.
- Риск РГЖ является несущественным, нет подтверждающих фактов причинно-следственной связи.
- В течение 40 лет фундаментальных клинических исследований и наблюдений, в которые входило исследование WHI, было доказано значительное преимущество ЗГТ над рисками у женщин, которые начали терапию с продолжительностью менопаузы менее 10 лет.
- Помимо облегчения вазомоторных симптомов, потенциальные преимущества ЗГТ включают профилактику остеопороза и ИБС.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов акцентировал внимание аудитории на вопросах диагностики, профилактики и лечения метаболических нарушений, связанных с хирургической менопаузой.

– Гистерэктомия – наиболее распространенная операция в гинекологии. Средний возраст пациенток, подвергающихся данной операции, составляет 40,5 года.

Рост гинекологической заболеваемости, является главной причиной увеличения количества пациенток с хирургической менопаузой. Этому также способствует необоснованное расширение объема хирургического вмешательства, решение о котором принимается под давлением сложных или непредвиденных обстоятельств. Следует отметить, что экстирпация матки с сохранением одного яичника, также как и с сохранением обоих яичников, впоследствии приводит к развитию посткастрационного синдрома.

Метаболические нарушения, развивающиеся в результате хирургического удаления яичников, имеют глобальные последствия для организма женщины вследствие резкого прекращения влияния половых стероидов на обменные процессы. По данным В.И. Кулакова, клинические проявления хирургической менопаузы существенно отличаются от естественной: более выражены эмоционально-психические расстройства, значительно выше риск развития ССЗ и остепороза. Посткастрационный синдром характеризуется более тяжелым течением и требует более длительной терапии («Гормональная реабилитация женщины при выпадении функции яичников», 2000 г.). Вазомоторные и эмоционально-психические проявления посткастрационного синдрома проявляются уже через 7-30 дней после билатеральной овариэктомии. Генитальные и уретральные симптомы появляются у 23,1% женщин через 3 мес и у 49,2% женщин через полгода. В течение года происходит потеря от 5 до 15% костной ткани, что проявляется болями в костях и суставах позвоночника, ограничением движений, нарушением осанки, хрупкостью костей. Лечение остеопороза, начатое спустя 6 лет после операции, оказывается малоэффективным. Ситуация усугубляется «молчаливой атрофией» слизистой влагалища и сексуальной дисфункцией (диспареунией, снижением частоты и интенсивности оргазма).

Молниеносность развития нарушения всех видов гормонального обмена, приводящих к инвалидизации пациентки, требует безотлагательного восполнения дефицита эстрогенов, не дожидаясь проявления классической картины посткастрационного синдрома; терапия фитоэстрогенами в данном случае не может считаться адекватной (K.M. Newton et al., 2006). Препаратом, успешно применяемым в лечении посткастрационного синдрома, является Фемостон®.

Начало ЗГТ рекомендуется начинать с низкодозированной формы Фемостон® 1/10. Показанием к переходу на более высокие дозы (Фемостон® 2/10) будет появление симптомов климакса в течение 3 мес. Препарат назначается в непрерывном режиме. Иная тактика применяется у женщин репродуктивного возраста – лечение стоит начинать с препарата Фемостон® 2/10 (контроль через 3 мес), а через год перейти на Фемостон® 1/10.

Таким образом, восполнение дефицита эндогенных половых гормонов после хирургической кастрации предотвращает развитие преждевременного климактерического синдрома и улучшает качество жизни женщины.

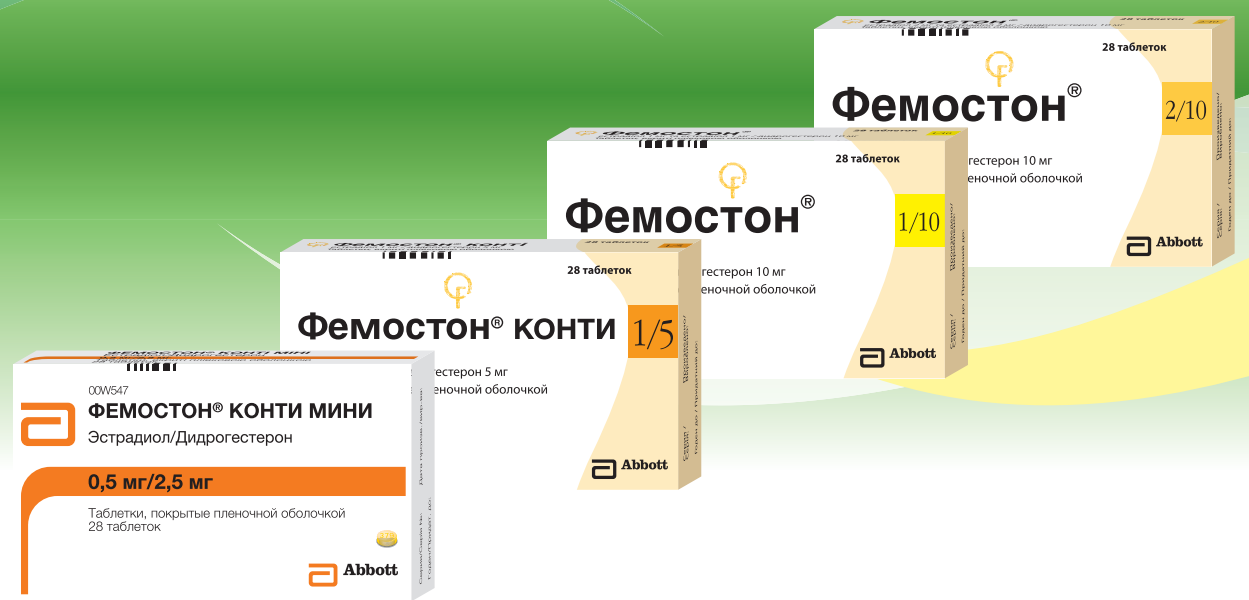
Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального университета, доктор медицинских наук Татьяна Алексеевна Ермоленко посвятила доклад проблеме применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в перименопаузальный период.

– Менопауза – это генетически детерминированный процесс. Возраст менопаузы в значительной степени предопределен при рождении. Кроме истощения фолликулярного аппарата яичников с возрастом уменьшается экспрессия рецепторов

Продолжение на стр. 28.

Фемостон®
Эстрадиол/Дидрогестерон

- Устраняет симптомы менопаузы у женщин[1]
- Снижает частоту всех переломов костей[2, 3]
- Улучшает качество жизни[4]



Краткая информация о препаратах ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ

ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ. Регистрационные удостоверения. № UA/4836/01/01, № UA/4836/01/02, UA/4837/01/01 от 13.07.11. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Регистрационное удостоверение. № UA/13464/01/01 от 13.02.14. **ФЕМОСТОН®.** Состав. Таблетка эстрадиола: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг; таблетка эстрадиола/дидрогестерона: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг, дидрогестерона 10 мг. **ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Состав. 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 0,5 мг, дидрогестерона 5 или 2,5 мг. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа. Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Комбинированные препараты, содержащие гестагены и эстрогены для последовательного применения. Код АТС G03F B08. Показания. **ФЕМОСТОН®.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, у женщин в постменопаузальный период не ранее, чем через 6 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Противопоказания. Диагностированный в прошлом или подозреваемый рак молочных желез; диагностированные в прошлом или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например рак эндометрия); установленные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования; вагинальные кровотечения неясного генеза; нелеченная гиперплазия эндометрия; имеющаяся венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий) или венозная тромбоэмболия в прошлом; известные тромбофилические расстройства (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина); активные или недавние тромбоэмболические заболевания артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда); острые заболевания печени, а также наличие заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; известная гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата; порфирия. Способ применения и дозы. Для приема внутрь. Эстроген принимают постоянно. Прогестаген добавляют последовательно в течение последних 14 дней 28-дневного цикла. Лечение начинается с приема одной таблетки, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола, 1 раз в сутки, ежедневно в течение первых 14-ти дней 28-дневного цикла; после чего в течение следующих 14 дней принимают по 1 таблетке, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, 1 раз в сутки, как указано на 28-дневной календарной упаковке. После окончания 28-дневного цикла следует сразу же начинать новый цикл. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** следует принимать без перерывов между упаковками. Для начала и продолжения лечения постменопаузальных симптомов необходимо назначать минимальные эффективные дозы в течение минимального периода времени. Побочные реакции. В клинических исследованиях и в постмаркетинговый период сообщалось о побочных эффектах терапии со следующей частотой: частые >1/100, <1/10, нечастые >1/1000, <1/100, редкие >1/10000, <1/1000, очень редкие <1/10000, в том числе отдельные сообщения. Частые: головная боль, мигрень, тошнота, боль в животе, метеоризм, судороги в нижних конечностях, боль/чувствительность молочных желез, метроррагия и кровянистые выделения в постменопаузе, боль в области таза, астения, уменьшение или увеличение веса тела. Особенности применения. Для лечения симптомов, связанных с постменопаузой, ЗГТ следует начинать только при наличии таких симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо проводить тщательный анализ рисков и пользы, как минимум, ежегодно, и ЗГТ целесообразно продолжать, только если польза превышает риск. Доказательства относительно рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничены. Однако, благодаря низкому уровню абсолютного риска соотношение преимуществ и рисков у женщин молодого возраста может быть более благоприятным, чем у старших женщин. Причины для немедленного прекращения терапии. Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказания, а также в следующих ситуациях: появление желтухи или нарушения функции печени; значительное повышение артериального давления; появление впервые мигренеподобной головной боли; беременность. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** не относится к средствам контрацепции. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.
Сообщить в «Эббот Лабораториз ГмбХ» о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество препарата Вы можете по телефонам (круглосуточно): в Украине (и странах СНГ) +380 44 498 6080; в Республике Беларусь +375 17 256 7920, в Республике Узбекистан + 998 71 129 0550.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.
2. Адаптировано: В.П. Сметник. Остеопороз и остеопатии//Медицинский научно-практический журнал, 1998, № 2.
3. Адаптировано: Г.Т. Сухих., В.П. Сметник. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе//Изд-во «Литера», г. Ярославль, с. 42.
4. Адаптировано: Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health//Climacteric 2013;16:316-337.

За дополнительной информацией обращайтесь
в Представительство «Эббот Лабораториз ГмбХ» в Украине:
01032, г. Киев, ул. Жилянская, 110.
Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.

Abbott
A Promise for Life

PR-UA-FEM-06(04/14)

Фемостон в профилактике и лечении климактерических нарушений

Продолжение. Начало на стр. 26.

к гонадотропинам, что способствует снижению их чувствительности к собственным гонадотропным стимулам и частоты овуляторных циклов. К периоду менопаузы гормональные изменения отражают уменьшение количества фолликулов в яичниках. Снижение показателей ингибина и повышение уровня ФСГ считаются лабораторными маркерами наступления климактерического периода. Появление приливов – главного симптома КС, проявляющегося в более поздней стадии пременопаузы, – вполне возможно при регулярном менструальном цикле и сохраненном стероидогенезе. Это объясняется чувствительностью лимбической системы и гипоталамуса не только в отношении дефицита эстрогенов, но и к гормональным колебаниям, характерным для этого периода.

Наличие симптомов КС на фоне сохраненного менструального цикла нередко требует решения вопроса контрацепции. Сегодня на рынке представлены современные контрацептивы, назначение которых в данной клинической ситуации может трактоваться как элемент ЗГТ. Однако следует учитывать, что переходный период – это период рисков ССЗ и развития метаболического синдрома, при котором назначение КОК является некорректным. Эстрогенный компонент КОК этинилэстрадиол наряду с положительным влиянием (улучшение липидного профиля и связывания избытка андрогенов) будет оказывать и негативное действие на организм женщины, увеличивая риск тромбозов и способствуя задержке жидкости в организме. Исключением являются современные низкодозовые препараты, содержащие 20 мкг этинилэстрадиола и гестагены последнего поколения, которые лишены негативного влияния. Более того, в арсенале гинекологов имеется КОК, который содержит натуральный эстроген. Однако если мы говорим о современных тенденциях ведения пациенток в перименопаузе, то согласно действующим рекомендациям женщинам с КС следует назначать минимально возможные дозы натуральных эстрогенов. Этим критериям соответствуют исключительно препараты, предназначенные для лечения КС. Поэтому женщинам в перименопаузе использовать КОК в качестве ЗГТ не рекомендовано. Препаратом для лечения КС, профилактики ССЗ, остеопороза и урогенитальных расстройств с высоким профилем безопасности является Фемостон (Фемостон 1/10, Фемостон 2/10, Фемостон Конти мини, Фемостон Конти).

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Вера Ивановна Пирогова рассказала о современных тенденциях коррекции ранних и преждевременных гипоэстрогенных состояний.

– Обсуждения проблемы эстрогенодефицита не ограничиваются рамками КС. Есть категории женщин, у которых имеет место не просто недостаток эстрогенов, а практически их полное отсутствие начиная с периода полового созревания. Прежде всего, речь идет о пациентках с первичной аменореей и первичной яичниковой недостаточностью, которые сопровождаются задержкой полового развития.

Следующая группа женщин, которая также далека от возраста природной менопаузы и испытывающая недостаток половых гормонов, – это пациентки с синдромом резистентных яичников (СРЯ), синдромом истощения яичников (СИЯ), постгистерэктомическим и постовариэктомическим синдромами. Очень часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда постовариэктомический синдром возникает уже в 18 лет по причине неоправданного хирургического вмешательства. СИЯ является последствием субтотальной резекции яичников по поводу цистаденом, удаления кистозно измененных яичников, диатермокоагуляции капсулы яичника. Доказано также, что рассчитывать на компенсаторные возможности единственного яичника, оставленного при экстирпации матки, не приходится.

Выбирая тактику лечения ранних и преждевременных гипоэстрогенных состояний, следует избегать следующих ошибок: назначения КОК при вторичной аменорее; проведения витаминотерапии; стимуляции овуляции. При первичной яичниковой недостаточности без анатомических нарушений (аплазия матки/влагалища) не дискутируется назначение ЗГТ до возраста природной менопаузы. ЗГТ также показана женщинам с ранней менопаузой. Всем пациенткам с преждевременными гипоэстрогенными состояниями рекомендована долгосрочная гормонотерапия. Игнорирование этого правила приводит к тяжелым обменным нарушениям.

Традиционные требования к эффективности и безопасности комбинированных гормональных препаратов должны сочетаться с вариабельностью дозировок. На украинском рынке единственным препаратом, отвечающим этим требованиям, является Фемостон. Фемостон 2/10 назначается пациенткам, страдающим первичной/вторичной недостаточностью функции яичников в возрасте <35-40 лет с дальнейшим назначением препарата Фемостон 1/10. Пациенткам с преждевременным угасанием функции яичников терапия начинается с Фемостона 1/10 с дальнейшим переходом на Фемостон Конти либо Фемостон Конти мини.

Таким образом, можно рекомендовать следующее применение препарата Фемостон:

- **женщинам репродуктивного возраста назначаются только циклические формы препарата – Фемостон® 2/10; препарат следует назначать непрерывно;**
- **как правило, последовательную комбинированную ЗГТ, начинают с препарата Фемостон® 2/10; в дальнейшем дозу гормонов можно поменять в индивидуальном порядке в соответствии возрастом;**
- **прекращение менструаций на фоне Фемостон® 1/10 является сигналом наступления менопаузы и возможности перехода на Фемостон® Конти 1/5;**
- **ограничение по длительности приема Фемостона не существует;**
- **продолжительность лечения определяется патологией, по поводу которой назначена ЗГТ.**

Подготовила ***Наталия Карпенко***

М.Ю. Сергиенко, к.м.н., **Э.Б. Яковлева,** д.м.н., профессор,

Синдром поликистозных

По данным консенсуса Европейского общества репродукции человека и эмбриологии и Американского общества репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM) 2012 г., 45% женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) страдают бесплодием, 65% случаев эндокринного бесплодия приходятся на долю этой патологии. Тесная ассоциация синдрома с метаболическими нарушениями влечет за собой развитие таких осложнений, как ожирение, в 10 раз повышает риск возникновения сахарного диабета 2 типа, в 7 раз – прогрессирования артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, в том числе инфаркта миокарда, более чем в 2 раза – риск появления онкологических заболеваний яичников, эндометрия, молочной железы [6].

Существует мнение о том, что СПКЯ является терминальной стадией хронической ановуляции, звеньями этого процесса могут быть нарушения ритма секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и гонадотропинов, особенно лютеинизирующего гормона (ЛГ), гиперандрогения (ГА), инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, нарушение липидного обмена, гиперпролактинемия. Установить, какой из перечисленных факторов является первичным, не всегда представляется возможным [2, 5].

Формирование и манифестация клинических проявлений синдрома часто начинаются с подросткового возраста.

Диагностика СПКЯ в подростковом возрасте по-прежнему вызывает много вопросов. Проблема состоит в том, что характеристики нормального полового созревания часто совпадают с симптомами СПКЯ, поэтому ряд исследователей предлагают к постановке диагноза применять более жесткие требования. Так, Sultan i Pars считают, что при диагностике необходимымо наличие четырех из пяти критериев: олиго- или аменореи на протяжении двух лет после менархе, клинической ГА, лабораторной ГА, резистентности к инсулину или гиперинсулинемии, поликистозной трансформации яичников по результатам УЗИ. По данным последнего консенсуса ESHRE/ASRM, можно придерживаться Роттердамских критериев, однако для постановки окончательного диагноза в подростковом возрасте должны быть в наличии все три критерия. Иные исследователи допускают, что девушкам, у которых выявлены только два из трех критериев, вполне можно ставить диагноз СПКЯ с целью более тщательного наблюдения за ними [9].

По нашему мнению, следует с осторожностью подходить к постановке окончательного диагноза СПКЯ с учетом его трактовки как глобальной проблемы соматического здоровья – эндокринно-метаболического статуса, сердечно-сосудистого и онкогенного риска. Кроме того, одним из основных способов терапии СПКЯ является прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), которые нежелательно назначать девочкам-подросткам в случае олиго- и аменореи без тщательного обследования и использования всех возможностей витамино-, фитотерапии и гестагенов.

В течение первых лет после менархе ановуляция сопровождает 80% менструальных циклов, при этом регулярный характер менструаций наблюдается у 75-80% девочек. При этом в 20-25% случаев у подростков на протяжении 2 лет с менархе отмечаются задержки менструаций, иногда сменяющиеся кровянистыми выделениями, превышающими по длительности 8 дней. Регулярные овуляторные циклы регистрируются к 14-16 годам у 75% девочек, но окончательное формирование пика ЛГ и лютеиновой фазы происходит только к 17-18 годам [4]. Основным механизмом действия большинства КОК является подавление овуляторного пика ЛГ, что в условиях незрелости регуляторных механизмов в системе гипоталамус-гипофиз-яичники может только усугубить ситуацию, приводя к стойкой аменорее.

Предлагаем на начальных этапах наблюдения использовать термин «формирующийся СПКЯ», что позволяет полностью реализовать все возможности негормональной терапии, и только в случае ее неэффективности – назначать КОК.

Поводом для врачебной настороженности в отношении девочек-подростков должно быть отсутствие тенденции к формированию устойчивого менструального цикла в течение 1,5-2 лет после менархе или его нарушение после «успешного старта».

Различную диагностическую значимость имеют и варианты дермопатий в качестве критериев СПКЯ. У большинства женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в анамнезе присутствуют ГА. У девочек-подростков клинические проявления в виде акне или гирсутизма свидетельствуют об избыточном влиянии андрогенов и служат основанием для начала обследования с целью своевременной диагностики его этиологии. Распространенность акне среди подростков очень велика, что может быть симптомом базовой ГА и часто имеет транзиторный характер. У более 90% 18-летних женщин отмечаются разные формы акне, а у 23% – пустулезно-папулезные высыпания, которые требуют медикаментозного лечения. Наличие тяжелых форм высыпаний у подростков коррелирует с уровнем ДГЭА-с, в меньшей степени – общей секрецией тестостерона [9].

Гораздо более весомым признаком ГА является гирсутизм, его выявляют примерно у 60% женщин с СПКЯ. Гирсутизм часто менее выражен у подростков в сравнении с женщинами репродуктивного возраста, у которых вследствие длительного влияния андрогенов характерный рост волос становится более очевидным. По мнению Адамян Л.В. и соавт. (2014), определение только секреции тестостерона (общего и свободного) мало эффективно в силу того, что тестостерон связывается тестостерон-эстрогенсвязывающим глобулином (ТЭСГ), а свободный тестостерон конвертируется в более биологически активный дигидротестостерон (ДГТ). Методы определения этих параметров не всегда заслуживают доверия. Традиционно одним из важнейших критериев диагностики СПКЯ у подростков считается увеличение коэффициента

В.Г. Воробьева, Донецкий региональный центр охраны материнства и детства

яичников в практике детского гинеколога

М.Ю. Сергиенко

ЛГ/ФСГ. Однако данные Роттердамского консенсуса его не включают. Существуют несколько изоформ ЛГ, отличающихся уровнем биологической активности, вследствие различного строения боковых олигосахаридных цепей. По-настоящему информативным маркером СПКЯ может быть только уровень биоактивных форм ЛГ [1].

Маркерами ИР при СПКЯ служит гиперинсулинемия более 12,8 мкЕД/мл, значение индекса HOMA-IR более 2,86 и индекса F. Caro – менее 0,33. Нарушения липидного обмена проявляются повышением уровня холестерина, триглицеридов, снижением ЛПВП.

Лабораторные маркеры ИР и нарушения липидного обмена, характерные для СПКЯ, могут отсутствовать у подростков на ранних этапах развития синдрома. Использование традиционных физикальных методов с определением индекса массы тела, соотношения объема талии и бедер, толщины кожной складки позволяет на ранних этапах выявить первые признаки метаболических нарушений.

Морфологию яичников было введено в качестве одного из диагностических критериев СПКЯ в соответствии с Роттердамским консенсусом: объем яичника более 10 см^3, наличие множества (более 12) кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром до 10 мм в одном срезе, преимущественно расположенных по периферии. Многие врачи ультразвуковой диагностики не дифференцируют эту картину с мультифолликулярными яичниками, характерными для пубертатного периода.

Van Hooff и соавт. диагностировали поликистоз у 9% девочек с регулярным менструальным циклом, у 28% – с нерегулярным (22-42 дня), в 45% случаев выявлена ассоциация с повышенным уровнем андрогенов [9]. Следует помнить, что в подростковом возрасте эхографическая картина яичников может меняться, принимая характер поликистозной и наоборот. В то же время при обследовании девочек чаще используется абдоминальное УЗИ, информативность которого может быть ограничена избыточным весом, метеоризмом. Метод магнитно-резонансной томографии является потенциально более точным при оценке состояния яичников, однако трансабдоминальное УЗИ пока остается основным инструментом диагностики у подростков.

Ряд авторов полагают, что уровень антимюллерова гормона (АМГ) у пациенток с СПКЯ может быть использован в качестве альтернативы ультразвуковому исследованию, предлагаемому консенсусом 2003 г. в Роттердаме, причем характерным для СПКЯ, по их мнению, является уровень АМГ ≥4,7 нг/мл. В исследовании 2012 г. средние значения АМГ в сыворотке были 6,78±3,55 нг/мл у группы девочек с СПКЯ, против 3,38±1,48 нг/мл в группе нормы (p=0,0004). Уровень АМГ положительно коррелировал с объемом яичников (левый яичник r=0,65, p=0,0007; правый яичник r=0,55, p=0,0065) и периферическим расположением фолликулов (p=0,0027), не зависел от массы тела. По мнению авторов, его можно использовать в ранней диагностике СПКЯ у подростков [8].

Актуальным вопросом остается выбор эффективных и безопасных лечебных мероприятий, направленных на коррекцию СПКЯ. У пациенток репродуктивного возраста ведущей причиной обращения к врачу является бесплодие, потому основная задача специалиста – это восстановление репродуктивной функции. Для восстановления фертильности сегодня используют два пути: применение медикаментозных препаратов, обеспечивающих фолликулогенез в яичниках с образованием одного или нескольких зрелых фолликулов и запускающих овуляцию, и оперативное вмешательство [3]. Спорным остается вопрос о времени оперативного вмешательства, так как одни авторы предлагают проводить его при неэффективности нескольких циклов консервативного лечения, другие рекомендуют начинать терапию непосредственно с выполнения хирургического вмешательства.

В настоящее время большинство клиницистов на первом этапе индукции овуляции применяют кломифена цитрат, при отсутствии эффекта – гонадотропины. С целью получения ребаунд-эффекта на смену используемым эстроген-гестагенным препаратам могут прийти аналоги ГнРГ, которые способны более эффективно подавлять гонадотропную функцию гипофиза.

Оперативные методы лечения СПКЯ, описанные Штейном и Левенталем еще в 1935 г., часто вызывали настороженное отношение со стороны врачей и пациентов, поскольку клиновидная резекция, выполненная методом лапаротомии, порой приводит к вторичному бесплодию, обусловленному спайкообразованием в малом тазу, и потере овариального резерва. Внедрение в клиническую практику эндоскопической хирургии открыло новые перспективы оперативного лечения синдрома: диатермокаутеризацию, электрокаутеризацию, декортикацию, демедулляцию, или дриллинг, яичников. Преимуществом лапароскопии является возможность ликвидации часто сопутствующего перитонеального фактора бесплодия.

Несмотря на разнообразие терапии, направленной на восстановление репродуктивной функции, все ее виды дают только временный эффект, вне зависимости от успеха лечения бесплодия.

У девушек и молодых женщин, не планирующих беременность в ближайшее время, терапия в основном предусматривает две цели, одна из которых – нормализация менструального цикла и устранение клинических проявлений ГА, другая – предупреждение зачастую неучтенных многими клиницистами отдаленных осложнений синдрома, заметно ухудшающих качество жизни пациенток. Это профилактика гиперпластических процессов в органах-мишенях и метаболических нарушений, часто сопровождающих этот синдром.

Своевременная коррекция метаболических нарушений, достигаемая с помощью изменения образа жизни и соблюдения принципов сбалансированного питания, редукционной диеты, посредством применения гипогликемических препаратов, а также витамино- и фитотерапии, приводит к нормализации гормонального статуса и восстановлению ритма менструаций. Возможно назначение гестагенов с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 3-6 мес.

В случае отсутствия желаемого эффекта вторым этапом терапии является применение КОК. Все современные КОК в той или иной степени подавляют секрецию ЛГ, что приводит к снижению уровня андрогенов. Эстрогенный компонент способствует повышению уровня ТЭСГ и снижению концентрации свободно циркулирующего тестостерона. В терапии СПКЯ предпочтение необходимо отдавать препаратам, прогестагенный компонент которых обладает антиандрогенной активностью (дроспиренон, хлормадинон, ципротерона ацетат). В основе их действия в дополнение к перечисленным механизмам уменьшения уровня андрогенов лежит блокирование или снижение экспрессии периферических рецепторов к андрогенам, снижение образования ДГТ в результате блокирования 5-альфа-редуктазы. Прогестагенный препарат с дроспиреноном обладает гипогликемическим эффектом.

В ответ на опасения рисков и осложнений гормональной терапии следует сказать, что выбирая рецептуру препарата необходимо учитывать соматический и гинекологический анамнез, отягощенную наследственность по тромбофилии, возраст, ведущие симптомы СПКЯ, опыт предыдущего использования КОК.

С нашей точки зрения, мнение о том, что КОК, содержащий этинилэстрадиол и ципротерона ацетат, является стандартом лечения СПКЯ у подростков, не совсем верно. В настоящее время это скорее препарат дерматологической практики. Кроме того, по данным Н.М. Подзолковой и Е.В. Уваровой (2013), ципротерона ацетат имеет риск тромбообразования в 2 раза выше, чем дроспиренон (70 и 40 в относительных единицах), повышает секрецию пролактина. Наиболее часто используется комбинация этинилэстрадиола и дроспиренон в режиме 21/7, при выраженных клинических проявлениях гиперандрогении – этинилэстрадиол и хлормадинон.

Первым курсом рекомендуем назначать КОК на 3-6 мес под контролем динамики критериев СПКЯ. Перерыв в приеме КОК нужен для того, чтобы проследить возможность и/или длительность восстановления менструального цикла (овуляций), структуры яичников, секреции гормонов. В случае рецидива симптомов СПКЯ показан длительный прием КОК для сохранения фолликулярного аппарата яичников и предупреждения отдаленных осложнений синдрома: гиперпластических процессов в органах мишенях и метаболических нарушений.

По мнению Е.В. Уваровой и И.С. Савельевой (2005), в процессе приема КОК в яичниках продолжаются процессы созревания фолликулов с сохранением наиболее полноценных яйцеклеток до момента отмены препарата. Благодаря этому применение КОК предотвращает риск потери беременности на ранних сроках и рождения детей с генетическими дефектами и врожденными пороками развития.

В литературе обсуждаются преимущества пролонгированного режима приема КОК при лечении пациенток с СПКЯ (63/7, 84/7). Результаты современных исследований показали, что в течение недельного перерыва в приеме подавляющее действие КОК исчезает, происходит ненужная в терапевтическом смысле активация синтеза гонадотропинов. У пациенток, использующих КОК в циклическом режиме, гипофиз обладает более высокой чувствительностью к ГнРГ, уровень ЛГ и ФСГ в 7-дневный перерыв у них был выше, чем в середине цикла приема активных таблеток.

В своей практике нами крайне редко используется пролонгированный режим назначения КОК при СПКЯ у подростков, поскольку при своевременной диагностике и начале терапии достаточно эффективной является традиционная схема 21/7. Кроме того, отсутствие ежемесячных менструальных выделений, по мнению пациенток и их родителей, может свидетельствовать о неэффективности лечения менструального цикла как симптома СПКЯ.

Таким образом, используя современные знания и методы диагностики, уже в подростковом возрасте у девушек можно заподозрить формирование СПКЯ, в отдельных случаях – предупредить его дальнейшее развитие. Ведь своевременное и адекватное лечение ГА и ановуляции у юных пациенток с СПКЯ решает не только текущие медицинские задачи, но и служит профилактикой отдаленных осложнений этого состояния, улучшая репродуктивную функцию у больных в дальнейшем, повышая качество их жизни, снижая заболеваемость и смертность.

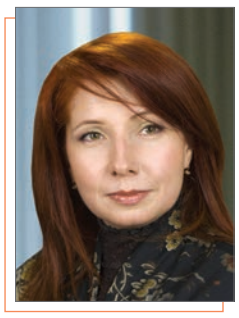
Литература

1. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М. и соавт. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 3. – С. 16-22.
2. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М.: МИА, 2010. – С. 332-348.
3. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. и др. Синдром поликистозных яичников: Информ.-метод. письмо. – М.: МОНИГ, 2005. – С. 28 (3).
4. Кузнецова И.В. Гормональная контрацепция в коррекции нарушений менструального цикла у подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 1. – С. 35-40.
5. Тумилович Л.Г., Гаворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 131-138.
6. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Синдром поликистозных яичников: история, этиология, патогенез, клиника (часть I) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – № 4. – С. 35-54.
7. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Синдром поликистозных яичников: врачебная тактика (часть II) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – № 5. – С. 42-49.
8. Хащенко Е.П., Буралкина Н.А., Уварова Е.В. Диагностическое значение уровня сывороточного антимюллерова гормона в периоде полового созревания у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 1. – С. 41-49.
9. Roe A.H., Docros A. Діагностика синдрому полікістозних яєчників у підлітків // Здоров'я України. – Жовтень 2012. – С. 28-29.

«Юрия-Фарм»: на страже женского здоровья

24-26 сентября в г. Киеве состоялись научно-практическая конференция с международным участием и пленум Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии». В рамках конференции обсуждался ряд акушерско-гинекологических проблем, которым редко уделяется внимание на научных медицинских форумах. Предлагаем читателям ознакомиться с наиболее интересными докладами, посвященными проблемам раннего токсикоза (РТ), плацентарной дисфункции (ПД) и артериальной гипертензии (АГ) у беременных.

Заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова представила доклад «Ранний токсикоз беременных: оценка рисков и тактика».



– Проблематика РТ в современном акушерстве рассматривается в аспекте прогнозирования течения беременности и ее исходов как со стороны матери, так и со стороны плода. Следует отметить, что интерес к РТ не ограничивается вниманием акушеров, эта проблема волнует и беременных с точки зрения безопасности симптомов РТ для здоровья будущего ребенка.

В последние десятилетия впервые были проанализированы гипотезы патогенеза РТ, связанные с гормональными и негормональными причинами, существенно изменившие представление о токсикозе в понятной для всех парадигме «хорошо-плохо». Оказалось, что РТ не является абсолютным злом. РТ – это защита матери и плода от пищевых токсинов и инфекции; выяснение конфликта между организмами матери и плода; скрининг качества эмбриона (по рецепции хорионического гонадотропина – ХГЧ – организм «просчитывает целесообразность» развития беременности); стимуляция роста плаценты вследствие изменения физиологии матери.

Согласно определению Sherman и Flaxman (2002), РТ беременности – это адаптация беременной через отторжение пищи, содержащей токсины (растительные и животные), инфекционные агенты, или путем избегания употребления еды вообще. Данная адаптация позволяет предотвратить невынашивание и поражение плода; защитить организм беременной в период, когда ее иммунная система, в том числе противоинфекционный иммунитет, максимально угнетены. Частота РТ увеличивается в те сроки, когда плод наиболее чувствителен к пищевым инфекциям и токсикантам, а также иммунная система матери максимально подавлена. В этот период зафиксированы отвращение к одним и тяга к другим продуктам.

Непосредственное отношение к прогнозу беременности имеет функция эндотелия, которая тесно связана с развитием плаценты. На сегодня не вызывает сомнений роль эндотелиопатии в возникновении практически всех дальнейших осложнений беременности. Дисфункция эндотелия зависит от взаимодействия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и растворимого рецептора VEGF. Такое взаимодействие будет обеспечивать про- и ангиогенный баланс и способствовать нормальному формированию детского места.

О РТ в негативном представлении следует говорить при отрицательном влиянии токсикоза на здоровье женщины и ребенка. Это происходит при средней (рвота до 10 раз в сутки) и тяжелой (рвота до 20 раз в сутки) степени тяжести симтомов. Так, рвота средней тяжести приводит к ухудшению общего состояния беременной, обезвоживанию, кетоацидозу, а также нарушению сердечно-сосудистой деятельности (тахикардии, артериальной гипотензии). Кроме того, наблюдаются снижение диуреза до 700-800 мл/сут, анемия, гипербилирубинемия, потеря массы тела (на 6-10%).

Чрезмерная рвота (до 20 раз в сутки) характеризуется нарушением функции жизненно важных органов, вплоть до развития полиорганной недостаточности: диурез <700 мл/сут, тахикардия >100 уд/мин, систолическое давление <100 мм рт. ст. В крови повышаются уровни билирубина, остаточного азота, мочевины и гематокрита; уменьшается содержание альбумина, холестерина, калия. В моче определяется ацетон, белок, цилиндры. Могут проявляться признаки поражения центральной нервной системы (ЦНС) – бред, кома, эйфория.

Коррекция РТ начинается с немедикаментозного лечения, которое включает:

– диету, изменение стиля жизни;

– частый прием пищи малыми порциями;

– использование гидрокарбонатных минеральных вод;

– соблюдение режима дня (послеобеденный сон).

Лекарственная терапия является обоснованной только в случае, если отсутствует эффект от немедикаментозного лечения, а симптомы токсикоза достаточно выражены, носят хронический характер или существенно снижают качество жизни женщины.

В медикаментозном лечении РТ может применяться комбинация пиридоксина и доксиламина. Прокинетики (метоклопрамид) безопасны при ведении беременных с РТ, однако достоверных данных о их эффективности не получено.

В случае, если нет ответа на немедикаментозное и фармакологическое лечение, причины рвоты у пациенток следует выяснить в условиях специализированного стационара. Кроме того, показаниями для немедленной госпитализации беременных являются рвота, не поддающаяся лечению; рвота, продолжающаяся во втором и третьем триместрах беременности; неукротимая рвота; потеря веса, превышающая 5% от общей массы тела; дегидратация (снижение тургора кожи, сухость кожи и слизистых, олигурия, кетоз); неудовлетворительные показатели лабораторных и инструментальных исследований; ортостатическая гипотензия, тахикардия, лихорадка; гепатоспленомегалия, болезненность в эпигастрии, точке Мерфи.

В нашей клинике под наблюдением находилась группа 48 беременных с ранним токсикозом средней (36 женщин, контрольная) и тяжелой степени тяжести (12 женщин, основная группа), средний возраст которых составил 24,5 и 28 лет соответственно.

В группе сравнения и основной группе терапия включала витамин B_6 по 10 мг каждые 8 ч; метоклопрамид по 10 мг 2 раза в день, средства инфузионной терапии для регидратации, детоксикации. В основной группе дополнительно назначали ондансетрон 4 мг каждые 8 ч до исчезновения рвоты, инфузионную терапию в объеме 1-3 л в сутки. У 6 женщин из основной группы, у которых потеря массы тела составила >5%, проведено внутривенное капельное введение Ксилата, показавшего хорошие клинические результаты. В группе женщин, получавших Ксилат, отмечалось стойкое снижение частоты рвоты до 2-3 раз в сутки через 26,4±2,1 ч от старта терапии; в контрольной группе – через 36,2±2,8 ч. Значительное улучшение самочувствия отмечено через 48,4±4,6 ч и 62,1±3,6 ч соответственно ($p<0,05$). Полное отсутствие ацетона в моче обнаружено через 12,6±1,6 ч в группе, где вводился Ксилат, в контрольной группе – через 20,1±2,4 ч ($p<0,05$). Длительность пребывания в стационаре в группе женщин, получавших Ксилат, была в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе. Ни у одной беременной из исследуемых групп не было репродуктивных и перинатальных потерь, а также не возникало необходимости прерывания беременности и досрочного родоразрешения.

Таким образом, Ксилат при РТ позволяет проводить успешную антикетогенную терапию, обеспечивающую прекращение рвоты через 2 ч и нормализацию биохимических показателей крови через 12 ч после начала инфузии.

Итак, можно сделать следущие выводы.

• Лечение РТ необходимо начинать с немедикаментозных методов, тщательно контролируя показатели массы тела и ацетона в моче. При появлении диагностических критериев, свидетельствующих об усугублении тяжести симптомов, необходимо рассмотреть вопрос о госпитализации; проведении лечения, направленного на нормализацию всех видов обмена, регидратацию, улучшение функций ЦНС, почек и печени.

• Начало инфузионной терапии при кетоацидозе имеет свои особенности: инфузия может начинаться при более низких значениях гликемии, чем вне беременности, что объяснятся кетогенным действием плацентарного лактогена.

О последних изменениях в ведении и лечении АГ во время беременности рассказал **член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь.**

– Клиническое значение АГ у беременных традиционно рассматривается сквозь призму влияния этой патологии на состояние матери и плода.

Оставаясь одной из основных причин материнской и перинатальной смертности, АГ вызывает риск цереброваскулярных катастроф, преждевременной отслойки плаценты, полиорганной недостаточности, ДВС-синдрома, преэклампсии, задержки внутриутробного роста, недоношенности и дистресса плода. АГ является причиной 25% всех госпитализаций беременных.

На сегодня нормативная база, регламентирующая действия врача при АГ у беременных женщин, представлена следующими документами:

– Клинический протокол «Гипертензивные расстройства при беременности» (приказ МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г.);

– Рекомендации по ведению АГ Европейского общества гипертензии и Европейского кардиологического общества (ESC/ESH, 2007);

– Рекомендации по ведению кардиоваскулярных больных во время беременности ESC (2011);

– Рекомендации по ведению АГ ESC/ESH (2013).

Необходимо отметить, что перечисленные протоколы и европейские рекомендации в определенной мере противоречат друг другу, что затрудняет единый подход к лечению и нередко создает медицинские и правовые коллизии.

В последние годы проведено много исследований, которые демонстрируют преимущества того или иного способа диагностики АГ. При сравнении дискретного измерения артериального давления (АД) с суточным мониторингом выяснилось, что у беременных суточный мониторинг имеет преимущества по прогнозированию преждевременных родов, протеинурии в будущем, низкой массы новорожденного, последствий беременности в целом. При сравнении результатов измерений офисного и амбулаторного АД установлено, что последнее имеет более прогностическое значение для диагностики и контроля терапии АГ.

Согласно рекомендациям ESC выделяют следующие категории АГ у беременных:

• АГ, существовавшая ранее (1-5% случаев), – повышенное АД до беременности или до 20 нед настоящей беременности;

• гестационная АГ (6-7% случаев) – индуцированное беременностью повышение АД после 20 нед без протеинурии; в большинстве случаев проходит через 6 нед после родов;

• преэклампсия – индуцированное беременностью повышение АД после 20-й недели у беременной с протеинурией (>3 г/сут); проходит в течение 6 нед после родов; характеризуется органной гипоперфузией;

• АГ, существовавшая ранее, в сочетании с преэклампсией (объединенная преэклампсия) – прогрессирующее повышение АД и/или появление протеинурии (≥3 г/сут) после 20-й недели у беременной с предыдущей АГ;

• антенатально не уточненная АГ – повышенное АД, которое впервые обнаружено после 20-й недели, при отсутствии информации о предыдущем уровне АД. В случаях, когда в течение 6 нед после родов АД нормализуется, неуточненную АГ (с или без протеинурии) рекласифицируют как гестационную. В противном случае АГ классифицируют как существовавшую ранее.

Различия классификации ESC (2011) от классификации Международного общества по изучению артериальной гипертензии у беременных ISSHP (2000) заключаются в изменении понятия «Хроническая АГ» (ISSHP) на «АГ, существовавшая ранее» (ESC, 2011), а также изменении критериев диагностики протеинурии при преэклампсии с ≥0,3 г на ≥3 г и изменении необходимых сроков наблюдения после родов с 12 нед на 6 нед соответственно.

Лечение АГ у беременных зависит от нескольких факторов, ключевым из которых является уровень АД.

Согласно ESH/ESC (2013) при систолическом АД (САД) 140-149 мм рт. ст. и диастолическом АД (ДАД) 90-95 мм рт. ст. рекомендовано тщательное наблюдение, ограничение активности; не рекомендуется проведение антигипертензивной терапии, ограничение потребления поваренной соли, снижение массы тела.

При САД ≥170 мм мм рт. ст. и/или ДАД ≥110 мм рт. ст. показаны экстренная госпитализация, лабеталол внутривенно, метилдопа ± нифедипин per os. При гипертоническом кризе показан нитропруссид натрия внутривенно; при преэклампсии с отеком легких – нитроглицерин внутривенно; при тяжелой преэклампсии – сульфат магния внутривенно болюсно с последующей инфузией.

Неопределенной и наиболее проблемной остается тактика ведения пациентки в случаях 150≤САД<170 мм рт. ст. и 95≤ДАД<110 мм рт. ст., поскольку целесообразность и польза постоянной антигипертензивной терапии при таких уровня АД не доказаны.

Согласно рекомендациям постоянную антигипертензивную терапию следует проводить в случаях, если САД ≥150 мм рт. ст. и/или ДАД ≥95 мм рт. ст., у женщин с АГ, существовавшей ранее; при САД ≥140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥90 мм рт. ст. в случаях гестационной АГ с или без протеинурии, сочетанной преэклампсии, субклинических органных нарушений, наличия симптомов АГ на любом сроке беременности.

В целом важно понимать цель оказания медицинской помощи у беременных с АГ, которая будет зависеть от форм данной патологии. В случаях АГ, существовавшей ранее, медицинская помощь должна быть направлена не на нормализацию АД, а на предупреждение преэклампсии. При гестационной АГ и преэклампсии цель медицинской помощи заключается в профилактике тяжелых форм преэклампсии и предупреждении эклампсии.

Отдельным пунктом в проблеме АГ у беременных стоит лечение преэклампсии. Следует отметить, что согласно данным многоцентровых контролируемых исследований поддержание АД на нормальном уровне у пациенток с АГ, существовавшей ранее, не предупреждает ни одного случая преэклампсии. Нормализация АД уменьшает степень тяжести преэклампсии в случае ее развития, улучшает последствия беременности для матери, но при этом ухудшает перинатальные исходы. Антигипертензивная терапия в период беременности при относительно невысоком АД является, безусловно, полезной для матери, но имеет определенное негативное влияние на состояние плода.

Преэклампсия – NO-дефицитная патология. Профилактика и лечение дефицита NO осуществляется при помощи диеты, NO-ингаляции, донаторов NO (прямых и косвенных), а также предшественника NO, которым является L-аргинин (Тивортин).

Тивортин применяется в виде 4,2% раствора для внутривенного введения (100 мл/сут) или суспензии для перорального применения 5 мл – 1 г (4-6 г/сут).

Таким образом, с появлением новых рекомендаций в ведении беременных с АГ произошли следующие изменения:

– разделение АГ на две степени тяжести;

– протеинурия ≥3 г/сут в качестве критерия диагностики преэклампсии;

– исключение гидралазина из числа препаратов и линии;

– включение урапидила в рекомендации во время беременности;

– возвращение использования кальция как средства профилактики преэклампсии;

– перенесение начала профилактики сочетанной преэклампсии ацетилсалициловой кислотой на ранний срок беременности.

В то же время не изменились следующие позиции:

– очень большое клиническое значение АГ у беременных;

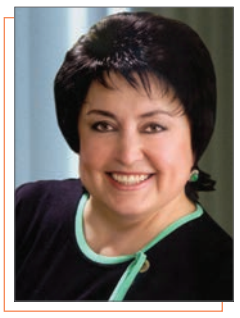
– сложность лечения всех вариантов гипертензивных расстройств, особенно преэклампсии;

– низкая эффективность существующих методов предупреждения сочетанной преэклампсии;

– отсутствие отеков среди диагностических признаков преэклампсии;

– существенные отличия стратификации рисков по АГ во время и вне беременности.

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Жук в докладе «Роль и состояние плаценты в контексте медицины плода» остановилась на проблеме ПД.



– Причинами ПД являются недостаточная инвазия трофобласта, приводящая к нарушению кровотока, и снижение уровня оксида азота в маточном и плодово-плацентарном кровотоке, обусловливающее спазм сосудов и эндотелиальной дисфункции (ЭД). При ЭД происходит уменьшение продукции L-аргинина и, как следствие, синтеза оксида азота, что приводит к генерализованному спазму сосудов и внутрисосудистой коагуляции. Вазоконстрикция, гиповолемия, гиперкоагуляция обусловливают гипоперфузию тканей и ишемическое их повреждение, в том числе в матке и плаценте. Поэтому патогенетическая терапия ПД должна быть направлена на улучшение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения; интенсификацию газообмена; коррекцию реологических и коагуляционных свойств крови; ликвидацию гиповолемии и гипопротеинемии; нормализацию сосудистого тонуса и сократительной активности матки; усиление антиоксидантной защиты; оптимизацию метаболических и обменных процессов.

Таким образом, ЭД – это генерализованное нарушение всех функций эндотелия, что сопровождается изменением регуляции сосудистого тонуса, проницаемости; увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической и противовоспалительной активности эндотелиального слоя. Имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты являются сложными процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, которые нарушаются при тромбофилии и сахарном диабете и часто приводят к развитию гестоза, ПД, синдрома задержки развития плода.

Одним из важных направлений терапии является профилактика ЭД, для проведения которой применяется препарат L-аргинина Тивортин. Данное лекарственное средство используется в ступенчатой терапии для пациенток с осложненным течением беременности, а также с профилактической целью в виде раствора для питья – Тивортин аспартат (L-аргинин 1 г 5 мл). На первом этапе лечения используется препарат в виде инфузии 4,2% раствора в дозе 100 мл внутривенно капельно. На втором этапе – в виде раствора для питья по 2 мерные ложки (1 ложка – 1 г) 6 раз в сутки на протяжении 14 дней. При необходимости курс лечения повторяют.

Подготовила ***Наталия Карпенко***

Р.А. Ткаченко, д.м.н., профессор, **В.В. Каминский,** д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Современная профилактика, диагностика и лечение послеоперационных инфекций в акушерстве и гинекологии (клиническая лекция)

Р.А. Ткаченко

В.В. Каминский

Начиная с середины XIX в. борьба с инфекцией являлась неотъемлемой составляющей прогресса акушерства и гинекологии. В настоящее время трудно представить себе эпидемии родильной лихорадки, бушевавшие в те дни в акушерских госпиталях.

Игнац Филипп Земмельвейс, 29-летний помощник врача в первом акушерском госпитале г. Вены (Австрия), был среди тех пионеров, наблюдения и смелость которых вымостили длинную и трудную дорогу, которая привела к имеющимся в настоящее время сложнейшим методам диагностики и лечения.

Уже позабылось о том, что борьба с инфекцией привела нас к исключительным достижениям не только в акушерстве, но и в медицине в целом. Без этих успехов развитие хирургии до современного уровня было бы просто немыслимым.

В течение XIX в. наука об инфекциях в ее широком смысле развилась в традиционную научную отрасль, давшую начало важным открытиям и направлениям, в том числе в области акушерства и гинекологии. Были раскрыты специфические для специальности проблемы в области бактериологии нормальной влагалищной флоры, инфекции генитальной области и такие их последствия, как тяжелые дисфункции репродуктивной системы, акушерские инфекции и их последствия для матери и плода.

Наука об инфекциях продолжает изменяться. В последние годы осведомленность об инфекциях значительно возросла. Встречаемость различных патогенов и причастность их к возникновению заболеваний изменяются.

Повышение удельного веса инфекций перинатального периода в структуре неонатальной заболеваемости и смертности, где в последние годы преобладают заболевания, вызванные анаэробными и грамотрицательными возбудителями, определяет актуальность проведения дальнейших исследований относительно оптимизации их ранней диагностики, лечения и профилактики. Инфекционная патология в структуре перинатальной смертности в нашей стране занимает пятое место. В то же время это ведущая причина мертворождения, достигающая 22,6 случая на тысячу детей, рожденных мертвыми. Заболеваемость, связанная с инфекциями перинатального периода, среди новорожденных в нашем государстве составляет 6,2 случая на тысячу родившихся живыми, а в некоторых регионах достигает 29,9. Этот показатель имеет особенно большую распространенность среди недоношенных детей и колеблется от 29,6 до 102,7 по Украине в целом.

Высокая частота инфекций перинатального периода напрямую связана с увеличением количества инфицированных женщин репродуктивного возраста. Данное положение подтверждает грустная статистика: на сегодняшний день цитомегаловирусная инфекция довольно широко распространена, количество серопозитивных лиц составляет от 60 до 90% в зависимости от региона и социально-экономических условий жизни. По данным литературы, практически треть населения земли инфицирована герпетической инфекцией (почти 90% детей и подростков в возрасте до 15 лет) или является вирусоносителями [1].

Хламидийная инфекция у молодых женщин в развитых странах является наиболее распространенной среди заболеваний, передающихся половым путем. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется 90 млн больных, инфицированных хламидиями (хламидиоз обнаруживается в 1,5 раза чаще, чем гонорея, и в 7,4 раза чаще, чем сифилис). Современная ситуация характеризуется значительным увеличением распространенности ВИЧ-инфекции в Украине.

К большому сожалению, сохраняется общемировая тенденция к возрастанию материнской смертности от инфекции. По данным ВОЗ 2009 г., смертность матерей от инфекционных осложнений составила 15% и занимает 2-ю позицию среди всех причин смертности. Подобная печальная статистика характерна и для нашей страны. По данным МЗ Украины, за последние 7 лет наблюдается устойчивая тенденция к возрастанию материнской смертности от сепсиса и инфекционных осложнений (рис.), и в 2012 г. этот показатель достиг 23%. С 2009 по 2012 год в общей структуре причин материнской смертности в Украине летальные случаи по причине сепсиса и его осложнений устойчиво занимают 3-е место.

Отдельной графой в этом печальном списке смертей стоят послеоперационные инфекционные осложнения. Несмотря на успехи современной медицины и фармакологии, послеоперационные инфекции являются самым распространенным осложнением хирургических вмешательств в акушерстве и гинекологии. Профилактическое применение антибактериальных препаратов значительно снижает вероятность инфекции, хотя и не устраняет полностью риск ее развития. Результаты метаанализа, проведенного в США на основании данных литературы, свидетельствуют о том, что рациональная антибиотикопрофилактика позволяет на 50% снизить количество бактериальных осложнений после операций по прерыванию беременности [2]. Экспериментальные и клинические данные, полученные в результате многоцентровых рандомизированных исследований, убедительно доказывают, что рациональное проведение антибиотикопрофилактики в хирургической практике снижает число послеоперационных осложнений с 20-40 до 1,5-5% [3]. В целом вопрос о проведении антибиотикопрофилактики был решен положительно к концу 70-х годов, и в настоящее время никто не ставит под сомнение ее преимущества. Сегодня в литературе дискутируется вопрос не о том, следует ли назначать антибиотикопрофилактику, а какой конкретно препарат должен применяться с учетом его клинической и фармакоэкономической эффективности. Применение антибактериальных лекарственных средств с профилактической целью должно быть обоснованным, а показания к профилактическому назначению антибиотиков дифференцированы и взвешены.

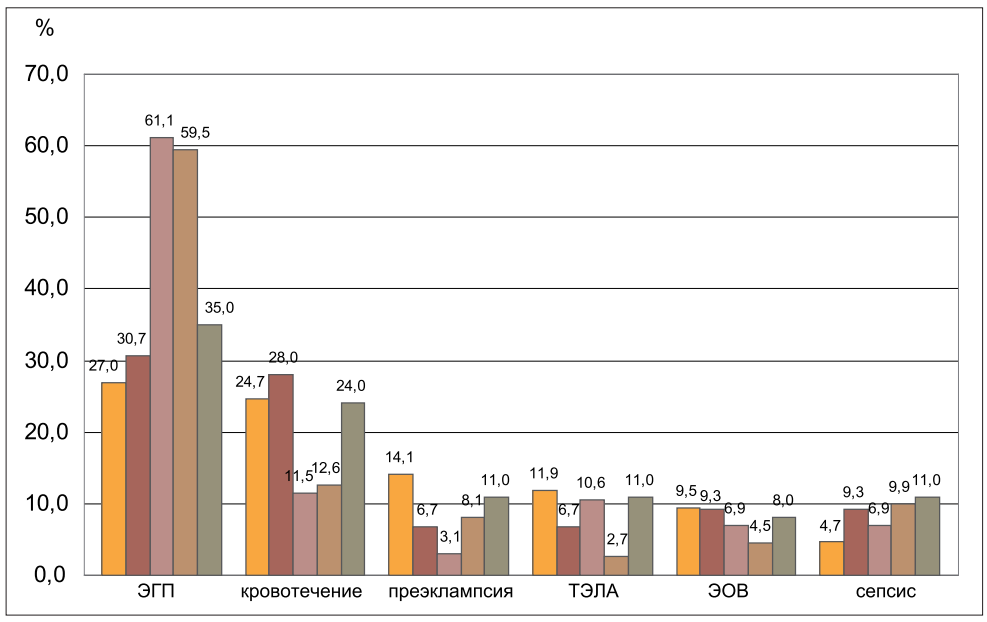


Рис. Структура материнской смертности в Украине в 2007-2011 гг.

Раневые инфекции являются наиболее часто встречающимися внутрибольничными инфекциями. В то же время акушерско-гинекологические больные восприимчивы и к другим инфекциям, требующим назначения курсов антибактериальной терапии. Суть антибиотикопрофилактики заключается в достижении необходимых концентраций антибиотика в тканях до момента их возможной микробной контаминации и поддержании этого уровня в течение всей операции и нескольких часов после оперативного вмешательства. Было показано, что решающими для развития послеоперационной инфекции являются первые 3 ч от момента попадания бактерий в рану. Применение антибиотиков по истечении этого времени является запоздалым, а продолжение их введения после окончания операции в большинстве случаев излишним и не ведет к дальнейшему снижению процента инфицирования. Не оправдано профилактическое введение антибиотиков задолго до операции, поскольку они не обеспечивают предоперационную стерилизацию больного, а риск появления антибиотикорезистентных микроорганизмов существенно возрастает.

Послеоперационные инфекции включают:

- инфекции в области послеоперационной раны;
- эндомиометрит;
- пельвиоцеллюлит (воспаление клетчатки малого таза);
- абсцесс в области малого таза.

Обычно клиническими проявлениями развития послеоперационных инфекций являются лихорадка и более выраженная послеоперационная боль. Устойчивая лихорадка может быть вызвана как септическим тазовым тромбофлебитом, так и неинфекционными процессами. У пациенток с диагностированной послеоперационной инфекцией требуется как можно более раннее начало терапии антибиотиками широкого спектра действия. Согласно международным рекомендациям по лечению тяжелого сепсиса и септического шока 2012 г. в течение первых 40 мин (максимум в течение 1 ч) после поступления больной с явлениями сепсиса в отделение интенсивной терапии необходимо назначить эмпирическую антибиотикотерапию с учетом предполагаемого возможного спектра возбудителей [4]. Таким образом, назначение эмпирической антибактериальной терапии рассматривается как ургентное (неотложное) лечебное мероприятие. При правильном выборе антибиотиков у большинства пациенток наблюдается ответ на лечение в течение 24-48 ч после начала антибактериальной терапии.

Хирургические вмешательства являются частью ежедневной работы акушеров-гинекологов, а **инфекция в области хирургического вмешательства** (ИОХВ) является самым распространенным осложнением после операций на органах малого таза. С послеоперационными инфекционными осложнениями связаны значительный рост заболеваемости и огромные финансовые затраты. Серьезные инфекции могут создавать опасность для жизни пациентки, вызывать дискомфорт, обусловливать длительное стационарное лечение и увеличение медицинских расходов. И хотя широкое применение антибиотикопрофилактики снизило распространенность серьезных послеоперационных инфекций, до полного решения этой проблемы еще очень далеко.

Частота инфекций в области хирургического вмешательства

ИОХВ являются частым осложнением кесарева сечения и гистерэктомии. Без антибиотикопрофилактики примерно у 30-40% пациенток, перенесших экстренное кесарево сечение, развивается эндомиометрит. После плановой операции кесарева сечения развитие инфекции отмечается примерно у 10-15% женщин [5, 6].

Частота развития послеродового эндомиометрита после родов через естественные родовые пути низка и составляет примерно 1-3%. Низкая частота развития инфекционных осложнений отмечается также после самопроизвольных, полных абортов и замершей беременности. Аналогично редко встречается эндомиометрит после медицинского искусственного аборта, выполненного по желанию женщины. Кроме того, инфекции верхних отделов половых путей редко возникают после трансцервикальных процедур, за исключением пациенток, ранее перенесших воспалительное заболевание органов малого таза (ВЗОМТ) или имевших гидросальпинкс. ВЗОМТ после трансцервикальных процедур может стать причиной трубного бесплодия, внематочной беременности и хронической тазовой боли, связанной с развитием спаечной болезни органов малого таза.

Микробиологические характеристики возбудителей ИОХВ

Послеродовой эндомиометрит и пельвиоцеллюлит чаще всего имеют полимикробную этиологию и представляют собой смешанные аэробно-анаэробные инфекции. Доминирующими возбудителями инфекции являются аэробные грамположительные кокки (стрептококки группы В, энтерококки и стафилококки), анаэробные грамположительные кокки (пептококки и пептострептококки), аэробные грамотрицательные палочки (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae и Proteus) и анаэробные грамотрицательные палочки (Bacteroides и Prevotella). Эти микроорганизмы являются частью собственной микрофлоры влагалища и могут проникать в верхние отделы половых путей в ходе родов через естественные родовые пути и с инструментами во время операции [7].

Микробная контаминация операционного поля является основной причиной развития ИОХВ. Повышенный риск ИОХВ коррелирует с высокой концентрацией и вирулентностью контаминирующих бактерий.

С количественной точки зрения доказано, что если операционное поле контаминировано микроорганизмами в количестве >105 на грамм ткани, риск ИОХВ заметно возрастает [8-10].

Дополнительное увеличение риска развития инфекции связано с продолжительностью хирургического вмешательства и использованием чужеродных материалов, таких как шовный материал [5]. Взаимодействие между организмом-хозяином и микроорганизмом запускает защитные механизмы местного и системного иммунного ответа с целью «сдерживания бактериальной агрессии» и предотвращения инфекции. Присутствие в тканях профилактически введенных антибиотиков повышает невосприимчивость к инфекции организма-хозяина.

Значимое влияние на патогенез ИОХВ оказывает наличие бактериальной резистентности, поскольку дает возможность микроорганизмам уклониться от воздействия профилактических антибиотиков. На сегодняшний день антибиотикорезистентность представляет глобальную проблему во всем мире по данным ВОЗ [11], одной из причин которой является широкое распространение бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) – бактериальных ферментов, вырабатываемых микроорганизмами семейства энтеробактерий (K. pneumoniae, E. coli, реже др.), которые инактивируют β-лактамные антибиотики различных классов, включая пенициллины и цефалоспорины I-IV поколений [12].

Источником возбудителей для большинства ИОХВ становится собственная микрофлора кожи или влагалища пациентки [13]. При выполнении разреза на коже или во влагалище возникает риск контаминации открывшихся тканей собственной микрофлорой [14]. К эндогенным микроорганизмам, заселяющим кожу, относятся аэробные грамположительные кокки (например, стафилококки), при выполнении разреза вблизи от промежности или паховой области к кожной микрофлоре может присоединиться микрофлора кишечника (например, анаэробные бактерии и грамотрицательные аэробы). Микрофлора влагалища также играет значительную роль. Например, бактериальный вагиноз (комплексное нарушение состава влагалищной микрофлоры) приводит к повышению концентрации условно-патогенных анаэробных бактерий, что увеличивает риск эндомиометрита после кесарева сечения и флегмоны влагалищной манжетки после гистерэктомии.

Способность к синтезу токсинов и других факторов вирулентности повышает инвазивность микроорганизмов, способствует повреждению тканей и длительному выживанию возбудителей инфекции на/в тканях хозяина. Многие грамотрицательные бактерии продуцируют эндотоксин, тем самым стимулируя интенсивный синтез цитокинов. Цитокины, в свою очередь, могут запускать развитие синдрома системного воспалительного ответа, потенциально ведущего к значительным системным эффектам [15-17].

Таблица 1. Предоперационные факторы риска развития инфекции в области хирургического вмешательства

Общие со стороны больного: • возраст старше 60 лет; • алиментарный статус (гипотрофия, ожирение, кахексия); • сахарный диабет; • сопутствующие инфекции другой локализации (бронхолегочной, мочевой системы и др.); • сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хроническая почечная или печеночная недостаточность, недостаточность кровообращения); • анемия; • иммунологические нарушения, в том числе иммуносупрессия (онкологический процесс, лучевая терапия, прием кортикостероидов); • курение; • патогенная микробная колонизация на коже и во влагалище
Связанные с потенциальным возбудителем (микроорганизмом): • патогенная микробная колонизация на коже и во влагалище; • вирулентность бактерий; • синергизм бактерий (аэробы + анаэробы)
Генитальные факторы: • внутриматочный контрацептив; • многократные внутриматочные вмешательства, особенно предшествующие операции; • хронический сальпингоофорит; • бесплодие; • хронический эндометрит; • эктопия шейки матки; • заболевания, передающиеся половым путем (хронический рецидивирующий трихомоноз, хламидиоз, бактериальный вагиноз, генитальный герпес с частыми обострениями и др.)
Госпитальные факторы: • антибиотикотерапия за несколько дней до операции; • длительная (особенно более 5 дней до операции) или повторная госпитализация; • подготовка операционного поля, удаление волос
Организационные факторы риска: • отсутствие профилактического введения антибактериальных препаратов; • недостаточная вентиляция операционной; • некачественная стерилизация инструментов; • качество шовного материала; • стерильность оборудования
Хирургические факторы риска: • квалификация хирурга; • степень повреждения и травматизации тканей; • операционный доступ (вагинальный или абдоминальный); • характер вмешательства (сочетанные операции); • продолжительность операции более 2 ч; • некачественная и недостаточная по времени обработка рук хирурга; • некачественная и недостаточная по времени предоперационная обработка кожи; • наличие чужеродных материалов в области хирургического вмешательства; • использование дренажей; • плохой или недостаточный гемостаз; • кровопотеря более 800-1000 мл
Анестезиологические факторы риска: • гипотензия во время операции; • гемотрансфузия

Факторы риска ИОХВ

Существует ряд предоперационных и послеоперационных факторов риска, нуждающихся в тщательной оценке и коррекции.

Предоперационные факторы риска

Предоперационные факторы риска включают сахарный диабет, ожирение, длительное применение системных стероидов, курение и наличие в анамнезе инфекций: интраамниотическая инфекция или бактериальный вагиноз (табл. 1).

Наличие бактериального вагиноза связано с послеоперационной инфекцией, поэтому предоперационное выявление и лечение этого состояния является важным фактором профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

Общие хирурги выделяют факторы риска, связанные с больным (макроорганизмом), потенциальным возбудителем (микроорганизмом), условиями проведения операции и ее течением, а гинекологам дополнительно необходимо учитывать гинекологические факторы риска.

Эти факторы имеют существенное значение для проведения антибактериальной терапии и профилактики. Развитие инфекции происходит при наличии значительного числа микроорганизмов, способных оказывать патогенное действие на хозяина. Точное количество микроорганизмов, или степень бактериального обсеменения, необходимую для развития инфекции, определить достаточно трудно; по-видимому, оно зависит от вида микроорганизма, а также состояния больной. Рекомендуется считать, что критическим порогом развития бактериального воспаления является скопление 100 тыс. микробных тел на 1 г ткани. Естественно, в таких условиях профилактика раневой инфекции должна быть наиболее полной. Такие факторы, как вирулентность микроорганизмов, степень синергизма исследовать сложно, как и их роль в многофакторной этиологии раневой инфекции.

Проведение курса антибактериальной терапии в течение месяца до операции требует назначения более сильного антибактериального препарата (данный фактор иногда является определяющим при выборе цефалоспорина третьего поколения – цефтриаксона – перед препаратом второго поколения цефуроксимом).

Существует целый ряд мероприятий, которые согласно имеющейся доказательной базе могут снизить риск развития послеоперационной инфекции, однако основной акцент необходимо делать на коррекции имеющихся факторов риска. У пациенток с сопутствующими заболеваниями в анамнезе, например, с диабетом, следует достичь компенсации заболевания до хирургического вмешательства. Следует также избегать продолжительного предоперационного пребывания пациентки в стационаре, чтобы снизить риск колонизации бактериями, вызывающими развитие внутрибольничных инфекций, поскольку эти микроорганизмы, как правило, более устойчивы к антибиотикам по сравнению с эндогенными бактериями.

Риск развития инфекции после трансцервикальных процедур связан с состоянием верхних отделов половых путей. Пациентки с ВЗОМТ или инфекцией верхних отделов половых путей имеют более высокий риск развития инфекционного процесса этой локализации после контакта с вагинальными или цервикальными бактериями, который возможен во время гистеросальпингографии или хромогидротубации. ВЗОМТ в анамнезе может вызывать развитие гидросальпинкса со сгущением содержимого после внедрения микроорганизмов во время гистеросальпингографии или хромогидротубации.

Предоперационное скрининговое обследование на гонорею и хламидиоз и их адекватное лечение до проведения вышеуказанных процедур может оказать благоприятное воздействие на этот фактор риска.

Послеоперационные факторы риска

При послеоперационном обследовании пациентки на предмет инфекции полезно выявлять наличие факторов, повышающих риск инфицирования, и знать тип хирургической раны у конкретной пациентки (табл. 2).

Классификация данных типов оперативных вмешательств не является безусловной и основана на степени риска развития бактериальных осложнений в отсутствие назначения антибактериальных препаратов (табл. 3), однако позволяет стандартизировать назначение антибактериальных препаратов [18, 19].

Исходя из данной классификации, основными показаниями к антибактериальной профилактике считают условно «чистые» и контаминированные послеоперационные раны, которые составляют в общей сложности 30-40% всех оперативных вмешательств, при этом использование периоперационной профилактики достоверно снижает риск развития инфекции. При «чистых» оперативных вмешательствах антибиотикопрофилактика имеет более ограниченные показания. Поэтому одной из основных задач при ее планировании является определение дополнительных факторов риска развития инфекционных осложнений.

Также важно оценить тяжесть основного заболевания, например, при помощи классификации Американского общества анестезиологов (ASA):

1. Здоровый пациент без системных заболеваний.
2. Больной с легким системным заболеванием.
3. Пациент с тяжелым системным заболеванием.
4. Больной с тяжелым системным заболеванием, создающим постоянную угрозу жизни.
5. Умирающий пациент, имеющий мало шансов на выживание без операции.
6. Больной с подтвержденной смертью мозга, кандидат на донорство органов.

Необходимо учесть наличие факторов риска, характерных для послеродового эндомиометрита, таких как увеличение продолжительности родов и/или безводного периода, ручное отделение плаценты и выделение последа, манипуляции на матке [20]. Наиболее важным фактором риска инфекции является сама операция кесарева сечения. Кесарево сечение позволяет бактериям из амниотической жидкости контаминировать миометрий, кровеносные и лимфатические сосуды матки во время гистеротомии.

Для большинства интраоперационных факторов риска существует возможность коррекции. Например, изменение хирургической техники – щадящее отношение и бережная работа с тканями снижают риск послеоперационных инфекций. Плацента при кесаревом сечении должна извлекаться из матки посредством тракции за пуповину, а не путем ручного отделения и удаления. Профилактическое применение антибиотиков позволяет уменьшить размер бактериального инокулята в области хирургического вмешательства и создать условия, наименее благоприятные для роста бактерий. Антибиотики также концентрируются в лейкоцитах, тем самым повышая активность фагоцитоза патогенных бактерий.

Одно из исследований, проведенное Sullivan S.A. et al. (2007) [21], показали, что парентеральное профилактическое введение антибиотиков до выполнения разреза кожи приводит к снижению частоты возникновения эндомиометрита и общей частоты послеоперационных инфекций после кесарева сечения. При выполнении гинекологических операций антибиотик должен вводиться непосредственно перед доставкой пациентки в операционную. Пациенткам, подлежащим продолжительным вмешательствам (>3 ч), или при наличии у них общей кровопотери >1500 мл необходимо назначить вторую дозу антибиотика. На основании результатов исследования обнаружено, что профилактическое введение антибиотиков снижает частоту эндомиометрита после кесарева сечения и аборта, а также риск развития постгистерэктомического пельвиоцеллюлита максимум на 50-60%. Женщины с ожирением и индексом массы тела >30 кг/м^2 должны получать повышенные дозы профилактических антибиотиков.

Некоторые микроорганизмы имеют полисахаридные капсулы, что способствует подавлению ими миграции лейкоцитов и препятствию в реализации фагоцитоза – важнейшего раннего защитного ответа организма-хозяина на микробное загрязнение. Некоторые штаммы Clostridia и стрептококков синтезируют мощные экзотоксины, которые способны разрушать клеточные мембраны и/или воздействовать на клеточный метаболизм [14]. Грамположительные бактерии, такие как коагулазонегативные стафилококки, продуцируют гликокаликс с образованием так называемой слизи, которая физически защищает микроорганизм от фагоцитов, а также ингибирует связывание и/или проникновение внутрь бактерии антимикробных агентов [15-17].

Таблица 2. Классификация хирургических ран

Классификация	Описание
«Чистая»	Неинфицированная хирургическая рана без признаков воспаления и вовлечения пищеварительного, полового и мочевыводящего тракта, а также характеризующаяся отсутствием нарушений при проведении операции. Чистые раны заживают первичным натяжением, а при необходимости дренируются с помощью закрытого дренажа.
Условно «чистая»	Рана, характеризующаяся вовлечением пищеварительного, полового или мочевыводящего тракта, без необычной контаминации и незначительными нарушениями при проведении операции. В эту категорию, в частности, включены раны после аппендэктомии или операций на влагалище при условии отсутствия признаков инфекции или серьезных нарушений в технике хирургического вмешательства.
«Загрязненная» (контаминированная)	Операции со значительным нарушением правил асептики и развитием острого негнойного воспаления в области рассечения тканей.
«Грязная» (инфицированная) рана	Наличие гноя или перфорация полых органов в области хирургического вмешательства. Этот тип раны предполагает, что операционное поле было контаминировано микроорганизмами, вызывающими развитие ИОХВ, до начала операции.

Таблица 3. Риск инфекционных осложнений при различных типах хирургических ран и целесообразность проведения профилактики

Операции	Риск послеоперационных инфекционных осложнений, %	Целесообразность профилактики
«Чистые»	**2-5**	**+/***
Условно «чистые»	**7-10**	**+**
«Загрязненные» (контаминированные)	**12-20**	**+**
«Грязные»	**30-40**	**Антибактериальная терапия + антибактериальная профилактика**

*Профилактика проводится при наличии факторов риска или в случаях, при которых развитие инфекции может свести на нет эффект сложного оперативного вмешательства и значительно увеличить затраты на лечение, а также представлять угрозу для жизни больного.

Продолжение в следующем номере.

А.А. Гависова, З.В. Ревазова, М.А. Твердикова, НЦПАГ им. В.И. Кулакова, г. Москва, РФ

Фармакологические стратегии в лечении предменструального синдрома

Неотъемлемой частью охраны здоровья матери и ребенка являются своевременная диагностика и рациональное лечение заболеваний грудной железы (ГЖ). ГЖ является органом репродуктивной системы женщины, развитие и функционирование которого находится в тесной взаимосвязи с состоянием здоровья всей репродуктивной системы в различные возрастные периоды. Многочисленные исследования, посвященные изучению данного вопроса, показали, что ГЖ является органом-мишенью для многих гормонов, в первую очередь половых. Боль в ГЖ – одна из основных причин, по которой женщины обращаются к врачу, в подавляющем большинстве случаев – к гинекологу.

Мастодиния, или масталгия, – это понятие, подразумевающее наличие боли в ГЖ. Мастодинию подразделяют на циклическую и нециклическую. Нециклическая мастодиния не связана с менструальным циклом (МЦ) и чаще всего является симптомом других заболеваний. Циклическая мастодиния связана с циклическим функционированием яичников и воздействием половых гормонов на ГЖ. Циклическая мастодиния может проявляться в таких формах:

- симптом предменструального синдрома (ПМС);
- самостоятельный симптом при отсутствии других проявлений ПМС (предменструальное нагрубание и боль в ГЖ);
- симптом доброкачественной дисплазии ГЖ (мастопатии);
- на фоне применения гормональных препаратов, в том числе гормональных контрацептивов.

Обследование пациенток с целью исключения опухоли подразумевает классический «тройной диагноз»:

- клиническое обследование (осмотр и пальпация);
- маммография для женщин старше 40 лет, ультразвуковое исследование (УЗИ) до 40 лет и как дополнение к маммографии;
- морфологическая верификация (различные виды биопсии с цитологическим или гистологическим исследованием биоптата).

ПМС – состояние, возникающее в результате комплекса психоэмоциональных, обменно-эндокринных и вегето-сосудистых нарушений.

Симптомы ПМС проявляются, как правило, за 2-10 дней до начала менструации.

По данным статистики, ПМС в той или иной форме отмечается у 70-90% всех женщин, из них около 35% обращаются за медицинской помощью в связи с тяжестью симптоматики. Распространенность тяжелых проявлений ПМС варьирует от 3 до 30%.

Большинство женщин впервые встречаются с этими симптомами после 20 лет, а с возрастом количество их проявлений увеличивается. Очень редки случаи, когда от ПМС страдают подростки. При этом у каждой женщины симптомы ПМС индивидуальны.

У большинства пациенток ПМС протекает в легкой форме, не доставляя особых неудобств. Клинические проявления ПМС характеризуются большим разнообразием.

Профессор А.В. Белокриницкая и соавт. провели анкетный опрос 766 студенток медицинской академии. Клинические симптомы ПМС авторы выявили у 21,3% опрошенных, предменструальные дисфорические расстройства (ПМДР) отмечались у 10,6% студенток. По степени тяжести клинических проявлений ПМС оценен как легкий в 54,0% случаев, средний – в 41,1%, тяжелый – в 4,9%.

Показатель распространенности ПМС прогрессивно возрастал в процессе обучения в вузе: наименьшей величина была на 1-м курсе – 4,4%, к 6-му курсу обучения она уже составляла 16,5% (рис. 1).

Анализ распространенности различных клинических форм ПМС выявил, что у студенток 1-го и 2-го курсов преобладали симптомы отечной формы – 2,3 и 5,5%, а цефалгическая и нейропсихическая формы регистрировались в 1,6-2 раза реже (соответственно 1,1 и 1,1% и 3,4 и 2,1%) (рис. 2).

У студенток 3-го курса отмечены снижение частоты встречаемости отечной формы в 1,9 раза и увеличение долей цефалгической и нейропсихической форм соответственно в 1,6 и 2,0 раза. На 4-6-м курсе преобладали симптомы, характеризующие цефалгическую и нейропсихическую (головная боль, нарушения сна, депрессия, агрессия, тревога и т.п.) формы, которые в целом в процессе обучения имели отчетливую тенденцию к увеличению.

Симптомы ПМДР реже выявлялись у студенток младших курсов: от 5,1% на 1-м курсе до 6,1% на 3-м курсе обучения. На старших курсах их распространенность существенно возрастала, составив на 4-м курсе 10,8%, на 5-м – 18,6%, на 6-м курсе – 20,2%.

Исследователи показали, что предменструальные расстройства существенно ограничивали социальную активность студенток: академические занятия пропускали 24,3% учащихся с ПМС и 36,5% – с ПМДР. Следует отметить, что предменструальные нарушения большинство девушек не считали заболеванием и поэтому за медицинской помощью не обращались (73,1% студенток с ПМС и 81,3% – с ПМДР).

Помимо классических форм течения ПМС, в клинической практике выделяют атипичные формы. К ним относят следующие проявления: вегетативно-дизовариальную миокардиодистрофию, гипертермическую и офтальмоплегическую формы мигрени, гиперсомническую форму, циклические тяжелые аллергические реакции, вплоть до отека Квинке, язвенный гингивит и стоматит, циклическую бронхиальную астму, неукротимую рвоту, иридоциклит и др.

Большая роль в патогенезе развития ПМС отводится пролактину, который, являясь модулятором действия многих гормонов, способствует натрийзадерживающему эффекту альдостерона и антидиуретическому влиянию вазопрессина.

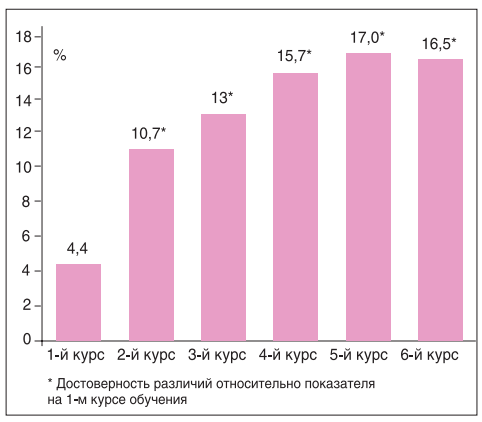


Рис. 1. Распространенность ПМС у студенток 1-6-го курса обучения, %

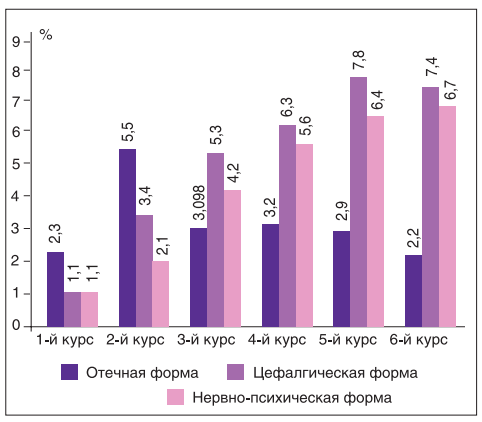


Рис. 2. Распространенность отдельных клинических форм ПМС у студенток 1-6-го курса обучения, %

Особое внимание уделяется ритмичности выработки пролактина. Так, описан феномен «латентной» (стрессорной) гиперпролактинемии, когда уровень пролактина повышается эпизодически – вследствие стрессовых ситуаций, после еды и во сне, а в остальное время находится в пределах нормы.

Считается, что такие колебания пролактина могут действовать дисбалансирующе на всю гормональную систему и на МЦ в частности.

Мастодиния как самостоятельный предменструальный симптом встречается приблизительно у 10% здоровых женщин и при незначительной степени выраженности не требует медикаментозной терапии. Среди женщин с ПМС мастодиния имеет место более чем в 60% случаев.

На фоне диффузной доброкачественной дисплазии грудных желез (ДДДГЖ) циклическая мастодиния встречается у 40-50% пациенток и имеет различную степень выраженности. Зачастую циклическая мастодиния является одним из первых и основных проявлений ДДДГЖ и исчезает, когда заболевание принимает более выраженные формы (вплоть до перехода в узловую).

Л.С. Сотниковой и соавт. (2013) в рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» проведено обследование 266 женщин репродуктивного возраста. Средний возраст пациенток в исследовании был 30,4±0,3 года. Из них 223 пациентки имели в соответствии с клинико-рентгенологической классификацией Н.И. Рожковой (1993) диагноз ДДДГЖ. После проведенного специального обследования пациентки с ДДДГЖ были разделены на 4 клинические группы: 1-я группа (n=93) – с преобладанием железистого компонента; 2-я группа (n=69) – с преобладанием кистозного компонента; 3-я группа (n=33) – с преобладанием фиброзного компонента; 4-я группа (n=28) – смешанной формы.

Препаратом для лечения у 83 пациенток (основная группа) являлся Мастодинон (капли для приема внутрь) в суточной дозе 60 капель курсом 12 нед и дальнейшим сроком наблюдения – до 24 нед (3 мес). Группа сравнения была сформирована из 37 пациенток, не получавших консервативного лечения. На фоне применения препарата Мастодинон статистически значимо уменьшилась доля пациенток, предъявлявших жалобы. В то же время женщины, не получавшие терапию, стали предъявлять жалобы чаще. После проведенного математического анализа авторы пришли к выводу, что лекарственный препарат Мастодинон действительно имеет доказанную высокую эффективность при терапии ДДДГЖ. Результаты исследования убедительно продемонстрировали как выраженное улучшение клинической картины с практически полным исчезновением жалоб у пациенток (субъективная оценка), так и значимое улучшение эхографических показателей (объективная оценка).

Таким образом, среди многообразия лекарственных растений можно выделить группу способных влиять на эндокринную систему человека. Попытки лечить растительными препаратами различные расстройства, связанные с дисбалансом половых гормонов, привели к интереснейшим открытиям.

Множество лекарственных растительных веществ влияют на эндокринную систему человека, в том числе на образование и действие половых гормонов. В связи с этим логичной является попытка использовать при различных расстройствах, обусловленных обычно нарушениями внутренних механизмов регулирования функции половых гормонов (обратная связь), растительные вещества.

Профессором Е.В. Уваровой и соавт. (2007) было обследовано 144 сексуально активных молодых женщины. Средний возраст обследованных составил 18,8±1,2 года. Пациентки были разделены на 2 клинические группы. В 1-ю группу вошли 72 женщины, имевшие в прошлом гиперпролактинемию неопухолевого генеза, купированную с помощью современных дофаминомиметиков; 2-ю группу составили 72 пациентки, не имевшие в анамнезе указаний на гиперпролактинемию, считающие себя практически здоровыми и обратившиеся на прием для подбора контрацепции.

Всем девочкам-подросткам определяли костный возраст. У пациенток выполняли краниографию, по показаниям проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга. Определяли уровень гипофизарных (лютеинизирующего – ЛГ, фолликулостимулирующего – ФСГ, тиреотропного – ТТГ), яичниковых (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), тиреоидных (свободный тироксин, трийодтиронин) и надпочечниковых (кортизол, дегидроэпиандростерона сульфат – ДГЭА) гормонов. Концентрации гормонов в динамике определяли через 6, 12 мес лечения и через 6 мес после его окончания. Определение уровня пролактина в динамике (до, на фоне и после окончания терапии) проводили ежемесячно. Во избежание диагностических ошибок только трехкратно выявленная гиперпролактинемия расценивалась как истинная, а не как транзиторная.

Самостоятельно жалоб не предъявляла ни одна пациентка. Лишь при целенаправленном уточнении жалоб оказалось, что их не имели 96 (66,7%) из 144 пациенток в момент первого обращения; 34 (23,6%) пациентки отметили периодическую головную боль, быструю утомляемость, снижение памяти, нарушение сна, страхи, эмоциональную лабильность и склонность к депрессиям; 14 (9,7%) опрошенных девушек беспокоили наличие угревой сыпи и избыточная масса тела. Указанные жалобы обнаружены у 54,2% девушек с гиперпролактинемией в анамнезе и у 12,5% пациенток из 2-й группы. При исследовании выявлено, что ни одна пациентка в прошлом и настоящем не принимала препараты, стимулирующие секрецию пролактина. Физическое и половое развитие девушек соответствовало возрасту, однако гиперпролактинемия вызвала нарушения МЦ у 65 из 72 (90,3%) пациенток 1-й группы: олигоменорея в анамнезе отмечалась у 73,6%, аменорея – у 13,9%, маточные кровотечения – у 2,8%. У 40,3% пациенток с гиперпролактинемией до лечения имелась галакторея. После установления диагноза девушки с гиперполактинемией получили лечение дофаминомиметиками. Во время лечения гиперпролактинемии и 6 мес после его окончания пациентки использовали барьерный метод контрацепции.

В период лечения и после его окончания до момента обращения за подбором гормональной контрацепции МЦ у девушек обеих групп был регулярным. Продолжительность применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) составила от 14 до 30 циклов. В 1-й группе нарушений МЦ в процессе приема КОК было в 7 раз больше, чем во 2-й. У девушек обеих групп с НМЦ, возникшими на фоне приема КОК, было решено отменить гормональный препарат и назначить растительный дофаминомиметик в форме лекарственного препарата Мастодинон.

Проведена оценка эффективности применения препарата Мастодинон в комплексе с КОК. Длительность использования препарата на фоне КОК составила 6 мес. Беременность и хронический эндомиометрит как причина нарушений МЦ у всех пациенток были исключены.

Проведено клиническое проспективное (параллельные группы) нерандомизированное моноцентровое открытое исследование (IV фаза) с активным контролем.

Первичными целевыми критериями эффективности лечебного воздействия препарата, содержащего Vitex agnus castus, явились количество жалоб, частота регулярных менструаций, уровень пролактина. Вторичные целевые критерии характеризовались параметрами безопасности (количество и выраженность побочных реакций).

По результатам оценки эндокринного статуса, в исходном цикле обследования выявлены следующие отклонения от нормативных величин.

Уровень пролактина был выше нормативных значений у всех больных (710-1560 мМЕ/л), среднее геометрическое значение пролактина для всей когорты пациенток составило 770,2 мМЕ/л. В то же время уровень ФСГ и ЛГ был ниже средних нормативных показателей по всем возрастным группам. Одновременно выявлено закономерное снижение уровня эстрадиола. Показатели тестостерона были в пределах нормы. Средний уровень ДГЭА, а также ТТГ и тиреоидных гормонов не выходил за пределы нормативных значений.

Проведенная краниография свидетельствовала об отсутствии анатомических изменений турецкого седла у всех больных. В целях контрацепции больным на выбор предложено использование барьерных методов и низкодозированного КОК (этинилэстрадиол + диеногест), блокирующего овуляцию преимущественно на уровне яичников. Низкодозированные КОК, несмотря на гиперпролактинемию, согласились принимать совместно с препаратом Мастодинон 30 из 32 пациенток. Мастодинон девушки принимали в течение 6 мес по 30 капель 2 раза в сутки. Побочных реакций на фоне приема отмечено не было.

Субъективно все пациентки к концу приема препарата отметили уменьшение чувства тревоги и раздражительности, улучшение настроения и нормализацию сна. Восстановление психологического статуса объективно выразилось появлением менструаций. У 10 (33,3%) девушек менструации возобновились через 2 мес, у 25 (83,3%) – через 3-4 мес. К контрольному обследованию через 5-6 мес от начала лечения все девушки имели регулярные умеренные менструации. При гормональном обследовании уровень пролактина, так же как и остальные гормональные параметры, колебался в пределах нормативных значений.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что Мастодинон является удачным достижением современной фитоинженерии, и благодаря высокой эффективности, приемлемости и многостороннему действию его целесообразно рекомендовать для коррекции состояний, сопутствующих приему эстроген-гестагенных препаратов в подростковом и юношеском возрасте.

Еще одним современным оригинальным препаратом, активный компонент которого – Vitex agnus castus (прутняк обыкновенный, витекс священный, монаший перец, авраамово дерево), является препарат Циклодинон.

Циклодинон обладает дофаминергическим действием, благодаря чему снижается продукция пролактина аденогипофизом. При этом снижаются только умеренно повышенные уровни пролактина, а уровни в диапазоне нормы не подавляются.

Более того, применение препарата Циклодинон позволяет корректировать всплески уровня пролактина, отмечающиеся у пациенток с латентной (стрессорной) гиперпролактинемией. В результате устранения гиперпролактинемии нормализуется продукция гонадотропных гормонов гипофизом, что в свою очередь благотворно влияет на функцию яичников и ведет к устранению гиполютеинизма (недостаточности желтого тела) и, соответственно, связанных с этим нарушений МЦ, а также к уменьшению симптоматики ПМС. Циклодинон устраняет основную причину ПМС – гиперпролактинемию. В отличие от эстрогенов и других гормонов, пролактин оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в ГЖ, усиливая образование соединительной ткани и вызывая дилатацию молочных протоков.

Растительные агонисты дофамина (экстракт Vitex agnus castus) лишены побочных действий, безопасны, что позволяет применять их длительно.

Van Die M.D. et al. (2013) проведен поиск рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучали использование препаратов на основе экстракта Vitex agnus castus. Авторами представлен первый систематический обзор РКИ использования экстракта Vitex agnus castus у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на большое количество клинических исследований, которые были проведены на Vitex agnus castus в этом контексте, в обзор включены только рандомизированные контролируемые исследования, которые были сосредоточены на ПМС, ПМДР, латентной гиперпролактинемии и циклической масталгии. В целом проанализировано 106 исследований, 12 из которых были включены в текущий обзор. На основании проведенного анализа авторы пришли к выводу, что препараты на основе экстракта Vitex agnus castus обладают выраженным положительным эффектом по сравнению с препаратами на основе пиридоксина гидрохлорида и магния. Также препараты на основе экстракта Vitex agnus castus обладают меньшими побочными эффектами.

Лечение фитопрепаратами не исключает использования других лекарственных средств.

Следует учитывать, что при приеме растительных препаратов рекомендуется воздерживаться от курения и употребления алкоголя, в противном случае это может отрицательно влиять на эффективность лечения.

Таким образом, определяющая регулирующая, а не подавляющая или замещающая сущность фитотерапии, воздействие на комплексные механизмы саногенеза в организме делают препараты Мастодинон и Циклодинон незаменимыми для большинства женского населения, особенно подросткового и репродуктивного возраста.

Доказанная высокая эффективность препаратов при ПМС, нарушениях МЦ, мастодинии, а также ряде других патологических состояний женского организма дает возможность избежать грозных осложнений полипрагмазии, лекарственной болезни, что весьма актуально в XXI веке. Их следует рекомендовать до назначения гораздо более серьезных с точки зрения риска возникновения побочных эффектов препаратов, в частности гормональных синтетических средств.

Список литературы находится в редакции.

Медицинские аспекты здоровья женщины,
№ 2 (76), 2014 г.

Репродуктивна медицина: що нового?

За матеріалами науково-практичного симпозіуму з міжнародною участю: «Теорія та практика репродукції людини» (20-22 червня, м. Київ).

Зібрання репродуктологів завжди відрізняються оригінальністю і захоплюючими обговореннями доповідей учасниками наукових секцій. Ексклюзивною особливістю наукових форумів фахівців з репродуктивної медицини є атмосфера свободи і дерзання. Пропонуємо читачам ознайомитись із деякими повідомленнями секцій «Нові напрямки додаткових репродуктивних технологій» та «Оригінальні повідомлення», які стосувались актуальних проблем ембріології, репродуктології, пренатальної діагностики, імунологічних аспектів ендометріозу.

Лікар клініки «Надія» (м. Київ) Павло Сергійович Мазур представив доповідь «Морфокінетична селекція ембріонів. Результати та висновки».

– У рутинній практиці ембріолог не отримує достатньої інформації, необхідної для відбору найбільш якісного ембріона з метою його подальшого переносу в порожнину матки. Це пов'язано зі спільним культивуванням і, відповідно, складністю відстежування долі кожного ембріона. Окрім того, спостереження за ембріоном відбувається протягом короткого часового відрізку, що не дає можливості об'єктивно оцінити динаміку його розвитку. Як приклад можна навести помилки при оцінці 6-бластомерного ембріона на другу добу – поділ одного бластомеру може відбутися одразу на три клітини, що є ознакою анеуплоїдії.

Зусилля науковців, спрямовані на вирішення проблеми відбору якісних ембріонів, увінчалися успіхом – запровадженням технології Time-Lapse. Time-Lapse – оснащений відеокамерою інкубатор, який відстежує послідовність раннього життя ембріона. Рутинна оцінка ембріонів відбувається шляхом спостереження упродовж перших діб, четверта доба практично ігнорується всіма лабораторіями. Вибір ембріона традиційно відбувається на 5-ту добу.

У нашій клініці використання спостереження за ембріонами за допомогою технології Time-Lapse почалося з 2012 р. у декількох експериментальних режимах. На потік ця технологія була поставлена в 2013 р., що дає можливість підвести перші проміжні висновки. За минулий рік технологію Time-Lapse було застосовано у 236 пацієнток, що зафіксовано на 258 слайдах. Проаналізовано понад 3000 ембріонів. Результати переважно відображають «свіжі» цикли з культивуванням ембріона до 5 діб і переносом бластоцисти. Такий термін культивування пояснюється можливістю проведення найбільш якісної діагностики.

Культивація ембріонів до 2-3-ї доби є винятком, що пов'язано з недоцільністю розвитку ембріона до бластоцисти внаслідок поганого прогнозу. Однак це дозволило отримати 33% випадків клінічної вагітності. У групі перенесення на 5-ту добу цей показник очікувано виявився вищим і досягнув 53,5%. Середня кількість перенесених ембріонів становила 1,42. Таким чином, скорочення кількості ембріонів, які переносяться в матку, не позначалося на частоті настання вагітностей.

Серед категорії «свіжих» циклів заслуговує на увагу підкатегорія елективного (оплачується державою) переносу одного ембріона (eSET) (сприятлива група пацієнток). Як правило, це молоді жінки без багаторазових невдалих спроб екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та обтяженого генетичного анамнезу. Проте, як показує практика, у цій групі нерідко вибір ембріонів є досить умовним, з причини їх загальної низької якості. Перенесення ембріона у даному випадку здійснюється за принципом «кращий із гірших», що, однак, не дозволяє зарахувати таких пацієнток до групи елективного переносу одного ембріона. Їх виділяють у окрему групу (NO eSET). До групи NO eSET нами віднесено 16 циклів, у яких було отримано 4 клінічні вагітності. Група eSET склала 33 цикла з частотою вагітності 66,6%.

Використання технології Time-Lapse є розумним вибором у кріоциклах та циклах CGH (порівняльна геномна гібридизація). У кріоциклах ця методика дозволяє вибрати найкращі ембріони для заморозки, маркувати і використовувати їх у подальшому для ембріотрансферу. У нашій клініці всього було проведено 55 таких циклів із частотою вагітності 61,8%, частотою імплантації 50% та кількістю ембріонів на перенесення 1,38. У циклах CGH використання ембріоскопа дозволяє переносити еуплоїдні ембріони з урахуванням морфокінетики (51 цикл із частотою вагітності 49%).

Таким чином, використання ембріоскопії, зокрема технології Time-Lapse, в циклах додаткових репродуктивних технологій (ДРТ) дає можливість створити оптимальні умови культивування ембріонів, здійснювати їх об'єктивну оцінку, проводити документацію ембріологічного протоколу та відсів ембріонів зі зниженим потенціалом розвитку, що дозволяє репродуктологам отримувати стабільно високі результати. Окрім того, за рахунок підвищення відсотку імплантації цей метод вважається важливим інструментом для запровадження практики селективного переносу одного ембріона. Однак важливо розуміти, що ембріоскоп не робить ембріони кращими та не розкриває їх потенціал, він лише забезпечує оптимальні умови культивування та є «підказкою» для ембріолога, який ембріон гірший. Образно можна сказати, що технологія Time-Lapse призначена для ведення негативного відбору з метою виключення неякісних ембріонів.

У кінці повідомлення доповідач відповів на декілька запитань із зали.

? Однією з переваг методу прижиттєвого відслідковування ембріонів за морфологією є об'єктивність оцінювання, але існує багато робіт щодо різноманітності критеріїв оцінювання. Чим можна обґрунтувати таку ситуацію і наскільки вона є прийнятною?

– Так, є різні критерії оцінювання. У кінцевому підсумку кожна лабораторія має прагнути до того, щоб створити власні критерії оцінювання. Для цього можна користуватися як особистими напрацюваннями, так і запозиченими. Що стосується об'єктивності, то мова йшла про морфокінетичну оцінку ембріона за допомогою методики Time-Lapse, за якою різночитання в характері розвитку ембріонів, як правило, немає, натомість вони часто трапляються при їх морфологічній оцінці.

? Чи були у вашій практиці клінічні ситуації, коли за результатами проведення ембріоскопії усі ембріони пацієнтки відповідали критеріям виключення? Якою була ваша тактика у таких випадках?

– На практиці бувають випадки стовідсоткової невідповідності ембріонів для переносу. Інколи відмічається відсутність розвитку всіх ембріонів. Є ембріони, які не досягають рівня бластоцисти: або «ідуть в дегенерацію», або відбувається «арешт» на стадії третьої доби. Аналогічні випадки бувають у свіжих циклах. Оскільки лікарю частіше доводиться мати справу не з донорськими ембріонами (обмежує вибір), то доводиться переносити ті ембріони у яких є мінімальний потенціал до розвитку, що з'ясовується до 5-ї доби. Якщо до 5-ї доби ембріони сильно відстають у розвитку або «арештовані», розумним вибором буде відкладений ембріотрансфер. Перевірка потенційних можливостей ембріона продовжується до 7-ї доби з подальшим заморожуванням та перенесенням у наступному циклі. Загалом, важливо розуміти, що існує багато критеріїв виключення ембріонів, однак вони не є абсолютними.

? Чи можна за результатами ембріоскопії провести неінвазивну селекцію еуплоїдних ембріонів? Як співвідносяться ваші критерії оцінки з даними літератури?

– Метою нашого дослідження було дослідити кореляційний зв'язок між результатами CGH та морфокінетичними параметрами. На сьогодні ми маємо перший проміжний висновок: залежності між ранніми етапами розвитку ембріона (до 3-ї доби) та їх хромосомним статусом немає. Цей висновок до певної міри є очікуваним й логічним, оскільки не відбувається активація геному, а весь потенціал розвитку зосереджений в ооциті, який і обумовлює розвиток ембріона. Подальші ресурси для розвитку ембріона з'являються після активації геному, і якщо ембріон доріс до стадії, на якій можливо провести біопсію, то можна вважати, що він задовільної якості. Існує хороша ідея – зосередитися на пізніх етапах розвитку ембріона, спробувати знайти взаємозв'язок між хромосомним статусом ембріона та пізніми стадіями його розвитку. На сьогодні строгих критеріїв кореляції немає, а всі повідомлення щодо цього питання є контраверсійними. Важливо розуміти, що ембріоскопія не може замінити методику порівняльної геномної гібридизації CGH.

? Як правило, ви не практикуєте перенос неякісних ембріонів, виявлених за методикою CGH, але за яких обставин використовуються ембріони недостатньої якості, виявленої при ембріоскопії?

– Вважається, що ембріон незадовільної морфокінетики не імплантується та не дасть вагітності, але це не є абсолютним правилом. У будь-якому разі рішення завжди залишається за ембріологом. Інколи доводиться здійснювати перенос ембріонів на рівні морули.

Ірина Яківна Кожема (клініка «Інтерсоно», м. Львів) у доповіді розглянула проблеми тонкого ендометрію (ТЕ).

– ТЕ – складний і до кінця не вивчений феномен сучасної репродуктології, який не є станом, синдромом чи діагнозом. На сьогодні вважають, що ТЕ є ультразвуковою знахідкою. У літературі немає загальноприйнятого підходу як до визначення, так і до шляхів вирішення цієї проблеми. Причиною ТЕ можуть бути ятрогенні чинники (багаторазові кюретажі, стимуляції в циклах ДРТ), однак у більшості випадків етіологія залишається невідомою.

ТЕ невід'ємно пов'язаний з імплантацією і порушеннями рецептивності. За підрахунками фахівців, 70% невдач запліднень in vitro асоційовані з проблемами, для вирішення яких запропоновано низку підходів у лікуванні ТЕ, а саме: пролонгована стимуляція естрогенами, альтернативні шляхи застосування естрогенів, застосування хоріонічного гонадотропіну (ХГЧ; внутрішньоматкове введення, підшкірне введення); введення агоністів гонадотропін-рилізинг-гормону (у день переносу, у день пункції і три дні після пункції); покращення кровопостачання (пентоксифілін із токоферолом; силденафіл вагінально); механічне подразнення (підтверджено у 6 рандомізованих дослідженнях), які, однак, виявилися мало ефективними. У 2012 р. американські дослідники N. Gleicher і співавт. у журналі Humane Reproduction повідомили про успішне лікування пацієнток із ТЕ гранулоцитарним колоніестимулюючим фактором (Г-КСФ). Ця публікація поновила інтерес до вивчення факторів росту з метою використання їх у репродуктології. Зокрема, для репродуктології становлять інтерес три типи факторів.

1. Макрофагальний колоніестимулюючий фактор (М-КСФ), який застосовують у протоколах при слабкій відповіді яєчників. М-КСФ, що продукується матковими залозами в яєчниках, регулює стероїдогенез, посилює вплив клітин гранульози. М-КСФ може збільшувати кількість ооцитів та частоту настання вагітності у випадку слабкої відповіді на стимуляцію.

2. Гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор (ГМ-КСФ), який покращує розвиток фолікулів, бере участь у вивільненні гістаміну під час овуляції. ГМ-КСФ експресується в ендометрії в середині менструального циклу. Використовується в культуральному середовищі EmbryoGene.

3. Г-КСФ, який призначається для лікування ТЕ та звичайного невиношування. Г-КСФ продукується ендометрієм у лютеїнову фазу, зберігає пул примордіальних фолікулів, продукується клітинами гранульози зрілих та овулюючих фолікулів.

Лікар клініки «Вікторія» (м. Київ) Юрій Володимирович Бенедечук розповів про особливості пренатального скринінгу.

– Парадигма отримання вагітності будь-якою ціною в сучасній репродуктології змінена на парадигму народження здорової дитини. Зміна поглядів відбулася після публікації катамнестичних даних щодо збільшення частоти вроджених вад розвитку у дітей, народжених у результаті застосування IVF-технологій. Про актуальність проблеми свідчить постійне збільшення частки дітей, народжених за допомогою ДРТ, що становить до 5% в світі та близько 1,5% в Україні. Підвищення ризику вроджених мальформацій у дітей когорти жінок, які проходили програми ДРТ, пояснюється більшою кількістю ризиків, що впливають на формування каріотипу: старший вік, обтяжений репродуктивний анамнез, гормональні розлади, високий індекс маси тіла, вища частота соматичної патології,

більша частота багатоплідних вагітностей, застосування гормональних препаратів, маніпуляції зі статевими клітинами. З метою мінімізації ризиків щодо таких пацієнток застосовують скринінгові програми, головною метою яких є виявлення груп жінок для проведення більш точних методів діагностики. Проте слід розуміти, що скринінг завжди має певний відсоток хибнопозитивних результатів (3-10% в I триместрі; 10-20% при проведенні біохімічного скринінгу в II триместрі). Зниження частоти хибнонегативних результатів при скринінгу починається з правильної його організації. Йдеться про підбір необхідного рівня лікарів ультразвукової діагностики (УЗД), належного рівня лабораторного забезпечення (використання апаратів з найменшою варіабельністю результату при вимірюванні біохімічних маркерів) та використання усіх можливих (малих) ультразвукових маркерів II семестру вагітності.

В Україні проведення скринінгу регламентується Наказом МОЗ № 417 від 15.07.2011 р.: I етап проводиться з 2-го тижня + 1 день по 13-й тиждень + 6 днів (УЗД, подвійний біохімічний тест, розрахунок ризику хромосомної патології); II етап – з 18-го тижня до 20-го тижня + 6 днів (УЗД, потрійний біохімічний тест, розрахунок ризику хромосомної патології).

З метою визначення ризику хромосомної патології в світі розроблено спеціальні програми, найбільш поширеними з яких є Prisca (Prenatal Risk Calculation, Німеччина), Astraia (Німеччина), Life Cycle (Фінляндія). В Україні застосовуються програми з Німеччини, кожна з яких має свої недоліки. Так, недолік програми Astraia полягає у неможливості проведення розрахунку ризиків у II триместрі, однак у I триместрі розрахунок ризиків є більш точним завдяки наявності додаткових ультразвукових показників (кровоплин в трикуспідальному клапані, частота серцевих скорочень).

Окрім того, необхідно зауважити, що у значній мірі успіх скринінгових програм залежить від вчасного звернення вагітної. За даними статистики, більшість пацієнток звертаються до лікарів у II триместрі і, відповідно, підпадають лише під другий етап скринінгу: в популяції – 43%, у нашій клініці – 34%, що не дає можливості використати програму Astraia та робить неефективною використання програми Prisca. З метою покращення розрахунку ризиків хромосомної патології нами було апробовано програму SsdwLab 5, перевагами якої є:

• можливість розрахування ризику хромосомної патології в обох триместрах вагітності;

• розрахування ризику у вагітних, які не пройшли скринінг I триместру;

• розрахування ризику у жінок із низьким ризиком за даними I триместру та наявністю «низьких» ультразвукових маркерів II триместру;

• можливість розрахування ризику для кожного з плодів при двійнях, враховуючи тип хоріальності.

Окрім того, завдяки впровадженню SsdwLab5 вдалося мінімізувати групу жінок із ризиком формування високого ступеня вродженої патології, що сприяло зменшенню кількості інвазивних маніпуляцій. При цьому частота виявлення хромосомної патології не зменшилася, а навіть збільшилася у два рази у порівнянні з такою в групі жінок, в якій розрахунки проводилися за допомогою програми Prisca.

Таким чином, сьогоднішні тенденції проведення скринінгу вагітних на хромосомну та вроджену патологію передбачають використання максимально доступних ознак діагностики матері та плода.

? Лікарям-генетикам, які займаються перинатальною діагностикою, часто доводиться інтерпретувати результати, отримані в різних лабораторіях та медичних установах. Відомо, що якість УЗД та біохімічних досліджень може бути різною. Яким чином у такому разі можна запобігти хибнопозитивним (хибнонегативним) результатам та вирішити проблему довіри до зовнішніх даних?

– Відомо, що не всі лабораторії мають таке обладнання, яке дозволяє мінімізувати хибнопозитивні чи хибнонегативні результати. Зовнішні клієнти є насправді дуже серйозною проблемою. Надійним способом розв'язання проблеми таких пацієнтів є проведення повторних аналізів, використовуючи власні дані лабораторної бази. Якщо мова йде про підвищення якості скринінгових досліджень, то на їх інформативність можна розраховувати лише у випадку проведення на базі одного закладу.

Доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету Галина Данилівна Коваль представила доповідь «Імунопатогенетичні аспекти ендометріозу, асоційовані з безпліддям (поради практичним лікарям)».

– Тривалий термін бездітності жінок, хворих на ендометріоз (ЕМ), змушує шукати різноманітні, часто неефективні та дорогі методи для подолання цієї проблеми. Незважаючи на значну кількість неінвазивних методів діагностики ЕМ, усі вони мають низьку специфічність, чутливість та діагностичну цінність, що робить актуальним пошук нових маркерів ЕМ.

Серед сучасних теорій виникнення захворювання провідне місце займає імунологічна теорія. З'ясовано, що ЕМ має дефекти імунного нагляду, які можна характеризувати як небажану імунологічну толерантність. Це твердження до певної міри є контраверсійним, оскільки суперечить виникненню безпліддя при цій нозології.

Разом із тим на сьогодні відомо, що серед факторів, які відіграють роль у розвитку безпліддя на тлі ЕМ, однозначно доведеним є дефект кілерних клітин, зокрема, їх нездатність розпізнавати і вчасно пригнічувати ендометріоїдні гетеротопії. Так само встановлено роль обмеженої антигенпрезентуючої здатності перитонеальних макрофагів (зниження експресії нових антигенів GLI-2) та цитокінового дисбалансу.

В останні роки цитокіни розглядаються не лише як імунопатогенетичні фактори розвитку захворювань, але і як можливі маркери для діагностики та мішені для лікування.

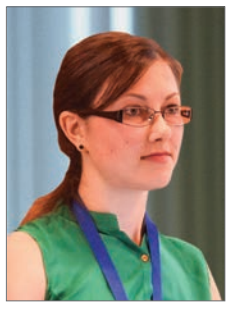
У нашій клініці було проведено дослідження, метою якого було встановити особливості цитокінової регуляції і з'ясувати діагностичну значимість визначення рівня окремих цитокінів у сироватці крові та перитонеальній рідині для діагностики ЕМ у пацієнток із безпліддям. На першому етапі було досліджено рівень 10 цитокінів (IL-17; IL-10; IL-6; ТФР-β; ІНФ-γ; TNF; IL-2; IL-18; IL-12; IL-1β) і встановлено зниження рівнів IL-12, IL-2 та підвищення TNF; IL-6; IL-10 в сироватці крові, у той час, коли показники IL-1α; IL-18; IL-17; ТФР-β у сироватці крові не змінювалися. Найбільшу концентрацію як у групі контролю, так і в основній групі мав IL-10. Найменшу концентрацію – TNF. У перитонеальній рідині показники кардинально відрізнялись: IL-2 виріс майже в 38 разів, IL-6 – у 28 разів.

На подальшому етапі дослідження ми намагалися з'ясувати практичну цінність отриманих результатів.

На наш погляд діагностичний інтерес представляють цитокіни IL-2, IL-12, IL-18, а також TNF та IL-6. Проте слід враховувати, що рівень двох останніх буде змінюватися за наявності багатьох захворювань і різноманітних супутніх станів, зокрема, це стосується усієї групи ревматологічних захворювань та інфекції. Найбільшу чутливість має IL-2 (87%), найбільшу специфічність має IL-12 (90%), найбільшу діагностичну цінність визначення позитивного результату – IL-18 (83%), найбільшу діагностичну цінність визначення негативного результату – IL-2. Очевидно, що доцільно комбінувати визначення цих цитокінів.

Таким чином, визначення концентрації окремих цитокінів у сироватці крові, а саме: IL-2; IL-12; IL-18, можна використовувати в якості додаткових неінвазивних маркерів діагностики ЕМ у жінок із безпліддям. На сьогоднішній день лабораторії в Україні не здійснюють їх визначення. Що стосується імунотерапії пацієнток з ЕМ, який супроводжується безпліддям, то у переважної більшості акушерів-гінекологів виникає багато запитань. На сьогодні у світі використовується таргетна антицитокінова терапія, зокрема анти-TNF-МКАТ-терапія. Незважаючи на присутність на ринку України великої кількості імуномодуляторів, слід визнати недостатню кількість імуномодуляторів, які мають здатність селективно або неселективно інгібувати власні прозапальні цитокіни.

Лікар відділення репродуктивної медицини клініки Одеського національного медичного університету Ганна Борисівна Палій розповіла про вплив якості ооцитів на розвиток ембріонів та результативність лікування методом ДРТ.



– Вважається, що доля ембріона у значній мірі визначається якістю яйцеклітини. Характеристики ооцитів, які здатні впливати на їх якість, умовно поділяють на три групи: морфологічні, клітинні, молекулярні. За багатьма літературними даними морфологічні аномалії зустрічаються приблизно у 13% яйцеклітин, які залишилися незапідненими після процедури ЕКЗ. Після денудації яйцеклітин при підготовці до проведення ICSI аномальні морфологічні характеристики відзначаються у 60-70% ооцитів.

На сьогодні оцінка клітинних і молекулярних характеристик, здатних визначати якість ооцитів, у звичайній клінічній практиці не застосовується. Зазвичай, оцінка якості ооцитів визначається за їх морфологічними характеристиками (кумулюсна маса, зрілість ядра, перше полярне тільце, мейотичне веретено поділу, розмір ооциту), цитоплазматичними (грануляція, вакуолі, ліпофусцинові тільця) та екстрацитоплазматичними (форма, колір, перивітеліновий простір).

Особливу увагу приділяють зрілості ооцитів та аномаліям цитоплазми, причому зрілість яйцеклітин є, мабуть, найважливішим чинником, що визначає успіх ДРТ. Зрілість ядер ооцитів легко визначається за наявністю першого полярного тільця. При культивуванні в умовах in vitro деякі незрілі ооцити, що знаходяться на стадії MI, можуть дозрівати до MII, таким чином забезпечуючи ембріологів більшою кількістю клітин. Однак у таких випадках частота запліднення ооцитів є дещо нижчою, що пояснюється незрілістю цитоплазми. Дозрілі в умовах in vitro яйцеклітини на стадії GV, окрім того, що мають нижчий відсоток запліднення, є причиною неякісних ембріонів або зупиняються в розвитку на 2-3-тю добу культивування, не досягаючи стадії бластоцист.

За даними літератури, при ДРТ зрілими – на стадії MII – є 85% ооцитів, на стадії MI – 4%, на стадії GV – 11%. У нашій клініці було проведення дослідження, у якому всі учасники були поділені на три групи за ступенем зрілості ооцитів: I групу (n=59) склали пацієнтки, у яких відсоток яйцеклітин на стадії GV був >11%, до II групи (n=66) увійшли пацієнтки, у яких кількість яйцеклітин на стадії GV ≤11%, а на стадії MI >4%; до III групи (n=72) пацієнтки групи контролю (GV <11%). Результати проведеного дослідження показали значне зменшення частоти запліднення, бластуляції та клінічних вагітностей у досліджуваній групі I.

Наступним фактором, що впливає на результативність методів ДРТ, є центральна грануляція яйцеклітин. Ця аномалія відповідає недостатній зрілості цитоплазми і виявляється на початку близько 30-35% ооцитів. За даними багатьох наукових даних, грануляція цитоплазми не впливає на відсоток запліднення яйцеклітин, однак корелює з низькою частотою настання вагітностей, яка у деяких випадках становить 13%. За даними багатьох досліджень, більше половини бластомерів, що розвиваються з таких ооцитів, є анеуплоїдними. У нашому досліджені було обрано дві групи пацієнток, ооцити яких поділили на яйцеклітини з грануляцією та без грануляції цитоплазми. Запліднення проводилося методом ICSI з переносом ембріонів на 5-ту добу культивування. У групі пацієнток із грануляціями цитоплазми ооцитів частота бластуляції і частота запліднення майже не відрізнялися, але частота настання клінічних вагітностей була дещо нижчою.

Таким чином, при виборі ембріонів для трансферу виникає потреба в детальному аналізі не лише ембріонів, але й ооцитів. При можливості слід уникати переносу тих ембріонів, які були отримані з яйцеклітин, що мали центральну грануляцію цитоплазми. Використання комплексної оцінки якості ооцитів та ембріонів на різних стадіях культивування дасть можливість підвищити результативність лікування безпліддя методами ДРТ та знизити рівень ранніх пренатальних втрат.

? Чи зустрічали ви чіткі класифікації щодо цитоплазми та оолеми?

– На разі чіткої класифікації яйцеклітин за якістю цитоплазми немає. У практичній діяльності ми розрізняємо локальну (займає центр цитоплазми) грануляцію цитоплазми та тотальну (займає весь простір). Не рекомендовано проводити ICSI в ту частину цитоплазми, в якій є грануляція, оскільки це може призвести до загибелі яйцеклітини або до ненастання запліднення.

? Якими методиками ви користувалися для дорощування яйцеклітин класу GV?

– Визначення стадії GV відбувається після того, як ооцит проходить очистку. Яйцеклітини GV не дають можливості проведення стандартного in vitro maturation, але залишають можливість докультивувати яйцеклітину до стадії MII із подальшим відтермінованим проведенням ICSI (ICSI другого дня). Для дорощування яйцеклітин використовуються стандартні середовища. Це дає можливість перевести близько 50% ооцитів зі стадії GV до стадії MI.

Підготував ***Анатолій Якименко***

В.І. Пирогова, М.Й. Малачинська, Н.С. Вереснюк, С.О. Шурпяк, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Профілактика запальних ускладнень під час проведення амбулаторної хірургічної гістероскопії

Сучасний етап розвитку охорони здоров'я як у світі, так і в Україні характеризується структурною перебудовою; оптимізацією мережі лікувально-профілактичних закладів з акцентом на розвиток первинної ланки медичної допомоги і пошуком засобів зменшення видатків на медичну допомогу загалом; можливістю наближення для населення вторинної (спеціалізованої) допомоги, зокрема гінекологічної, при збереженні високої якості та ефективності діагностично-лікувального процесу.

В.І. Пирогова

Особливої уваги щодо цього аспекту заслуговує амбулаторна хірургічна гістероскопія. «Офісна», або амбулаторна, гістероскопія передбачає можливість проведення як діагностичної, так і хірургічної операції в умовах амбулаторії. Впровадження амбулаторної гістероскопії є одним із кращих прикладів, що демонструють сучасні тенденції в розвитку вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Частина авторів визнають амбулаторну гістероскопію золотим стандартом діагностики внутрішньоматкової патології.

У той же час проведення амбулаторної хірургічної гістероскопії має певні обмеження. Пацієнтки з епізодами запальних захворювань органів малого таза, соматичною патологією потребують додаткових консультацій у профільних фахівців для вирішення питання безпеки внутрішньоматкового втручання в амбулаторних умовах. Класичними показаннями до застосування амбулаторної хірургічної гістероскопії є необхідність видалення поліпів і міом розмірами <1 см, абляції ендометрія, розсічення синехій; оцінка внутрішньоматкових аномалій розвитку (за потреби в якості доповнення діагностичного комплексу); уточнення етіології тазового болю, аденоміозу, стану рубця на матці після кесарева розтину тощо.

Поряд з високою ефективністю сучасних амбулаторних діагностично-лікувальних технологій існує проблема профілактики ускладнень після застосування цих технологій. За даними різних авторів, частота запальних ускладнень, асоційованих із виконанням гістероскопії, становить 0,6-2,5%, що потребує вдосконалення існуючих методів їх профілактики. Не викликає сумніву необхідність проведення при гістероскопії інтраопераційної антибіотикопрофілактики, особливо у пацієнток із запальними захворюваннями органів малого таза в анамнезі. У сучасних умовах спостерігається висока розповсюдженість порушень мікробіоценозу піхви за відсутності виражених клінічних проявів, що потребує уваги до оцінки ймовірності та профілактики інфекційно-запальних ускладнень у жінок із дисбіозом піхви. Частота виявлення вагінального дисбіозу коливається від 24% у практично здорових жінок до 61% у пацієнток із гінекологічною патологією при паралельному зростанні частоти хронічного ендометриту, який є однією з причин порушень репродуктивної функції жінок.

Враховуючи зазначене вище, значний практичний і теоретичний інтерес представляє пошук шляхів профілактики інфекційно-запальних ускладнень після амбулаторної гістероскопії за наявності вагінального дисбіозу.

Найважливішою функцією нормальної мікрофлори є забезпечення спільно з місцевими та загальними імунними факторами колонізаційної резистентності.

Статеві шляхи здорових жінок колонізовані різноманітною мікрофлорою: аеробами (лактобактерії 45-88%; стрептококи 53-68%; ентерококи 27-32%; стафілококи 34-92%) і поліморфними анаеробами (бактероїди 57-78%; пептококи і пептострептококи 33-77%; клостридії 5%), при цьому співвідношення аеробів до анаеробів становить 1:10. Лактобактерії є домінуючою флорою піхви жінки і показником її мікробного благополуччя. Кисла реакція вмісту піхви (pH 3,8-4,2) інгібує проникнення та розмноження патогенної мікрофлори, однак за нейтральної кислотності (pH ≥7) відбувається елімінація лактобактерій, що призводить як до колонізації піхви екзогенними мікроорганізмами, так і до зростання кількості представників умовно-патогенної мікрофлори й підвищення ризику не тільки запальної патології нижнього відділу генітального тракту, але й висхідного інфікування статевих органів, особливо при проведенні внутрішньоматкових втручань.

Оптимальний кількісний та якісний склад мікробіоценозу генітального тракту забезпечується, крім колонізаційної резистентності, гормонально-трофічними циклічними змінами слизової оболонки піхви та продукуванням речовин, яким притаманні антимікробні властивості (лізоциму, бактеріоцинів тощо), місцевих факторів імунного захисту (активаторів фагоцитарної і ферментативної активності); при цьому порушення будь-якої ланки захисту призводить до виникнення дисбіотичних або запальних процесів.

Основні принципи, за якими здійснюється вибір препарату для передопераційної профілактики запальних ускладнень при проведенні діагностичних і лікувальних інвазивних внутрішньоматкових маніпуляцій, мають враховувати кількісний та якісний склад мікробіоценозу піхви; ризик виявлення полірезистентності мікроорганізмів до низки антибактеріальних препаратів; можливість використання засобу у післяопераційному періоді.

У цьому сенсі заслуговує на увагу препарат Бетадин (Egis, Угорщина). Повідон-йод, який є діючою речовиною лікарського засобу, має виражену бактерицидну, спорицидну, противірусну та протигрибкову дію, що визначає його активність проти більшості патогенних мікроорганізмів.

Під час контакту зі слизовими оболонками йод, який входить до складу комплексу з полівінілпіролідоном, вивільняється поступово й рівномірно. Йод належить до групи галогенових антисептиків, спектр дії яких включає грампозитивні і грамнегативні бактерії, гриби, віруси та найпростіші. Чинить бактерицидну дію, впливає на структурні білки та ферменти бактерій. У порівнянні з іншими антисептиками Бетадин має низку істотних переваг: більш виражено пригнічує розмноження мікроорганізмів; його ефективність практично не залежить від рівня pH, наявності білків, крові, ферментів та ін.; не задокументовано випадків резистентності мікроорганізмів до цього препарату, що визначає можливість широкого застосування у гінекологічній практиці.

Мета дослідження – оцінка ефективності профілактики запальних ускладнень та розвитку кандидозу при проведенні діагностично-лікувальної гістероскопії в амбулаторних умовах.

Матеріали і методи

На першому етапі запланованого дослідження здійснено ретроспективну оцінку віддалених наслідків (ускладнень) гістероскопії, виконаної у 54 жінок у різних лікувальних закладах.

Ретроспективний аналіз показав, що після гістероскопії симптоматика (тривалий субфебрилітет, поєднання больового синдрому з субфебрилітетом, ендометрит, сальпінгоофорит), характерна для запальних ускладнень, спостерігалась у 7,4% жінок; запальні прояви виникали у перші 2-3 доби після проведення діагностично-лікувальної процедури. Усі пацієнтки зазначали, що передопераційне обстеження включало лише визначення ступеня чистоти піхви, а передопераційна санація геніталій не проводилася.

У ході проведення проспективного дослідження під наглядом перебувало 46 пацієнток

віком від 24 до 42 років, показаннями для проведення гістероскопії у яких були порушення менструального циклу в репродуктивному віці (15-32,6%), аномалії розвитку матки (7-15,2%), безпліддя (16-34,8%), звичне невиношування (8-17,4%). За поширеністю соматичної патології, тривалістю захворювання групи пацієнток достовірно не відрізнялися.

Усім хворим проводили загальний і гінекологічний огляд, загальноклінічне лабораторне обстеження згідно чинних наказів Міністерства охорони здоров'я України, просту та розширену кольпоскопію, мікроскопію та pH-метрію вагінальних виділень, діагностику бактеріального вагінозу за системою Amsel, дослідження мікробіоценозу піхви методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із детекцією результатів у режимі реального часу, онкоцитологічне дослідження, визначення рівня глюкози крові. Ультразвукове дослідження органів малого таза здійснювали методами трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії в режимі реального часу за стандартною методикою.

Дослідження мікробіоценозу піхви здійснювали на етапі обстеження та після проведення передопераційної підготовки. Матеріал для дослідження отримували з заднього та бокових склепінь піхви одноразовим стерильним інструментом Cytobrush, який поміщали в пробірку типу Еппендорф із транспортним середовищем і зберігали до доставки у лабораторію ≤4 год у холодильній камері при температурі +4° С. Фемофлор 16 (ПЛР у режимі реального часу) дозволяє кількісно визначити склад мікрофлори піхви:

• факультативні анаероби – Lactobacillus spp., Enterobacterium spp., Streptococcus spp., Staphylococcus spp.;

• облігатні анаероби – Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Dialister spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Atopobium vaginae;

• атипові мікроорганізми – Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma spp.;

• гриби – Candida spp.

Загальна бактеріальна маса у здорових жінок репродуктивного періоду становить 10^6-10^8. Основними представниками нормобіоти генітального тракту у здорових жінок є Lactobacillus (76-100%). Нормобіоценоз піхви трактували відповідно до інструкцій фірми-виробника Фемофлор 16: загальна бактеріальна маса 10^6-10^8; Lactobacillus spp. 10^6-10^8, аеробні й анаеробні умовно-патогенні мікроорганізми в абсолютній кількості $<10^4$ (0,1-1%), M. hominis, U. urealyticum и U. parvum, гриби роду Candida відсутні або їх $<10^4$. При перевищенні вказаних показників стан піхви розцінювали як аеробний, анаеробний або змішаний (у поєднанні з дріжджовими грибами роду Candida) дисбіоз (залежно від домінуючих мікроорганізмів).

Виражений анаеробний дисбіоз (з підтвердженням бактеріального вагінозу за системою Amsel) був діагностований у 20 (43,5%) жінок, які увійшли до основної групи.

14 (30,4%) пацієнток зі змішаним дисбіозом із переважанням кандидозного компоненту увійшли до групи порівняння, 12 (26,1%) хворих із нормоценозом піхви – до контрольної.

В основній групі учасниці дослідження у якості передопераційної підготовки отримували терапію вагінальними супозиторіями Бетадин 2 рази на добу протягом 7 днів із подальшим застосуванням препарату в післяопераційному періоді по 1 супозиторію протягом тижня.

Пацієнткам групи порівняння з метою деконтамінації слизових оболонок за 3 дні до проведення гістероскопії призначали одноразове введення на ніч вагінального супозиторія сертаконазолу (Залаїн овулі, Egis, Угорщина) з подальшим застосуванням протягом 2 діб повідон-йоду у формі вагінальних супозиторіїв (Бетадин) 2 рази на добу. Сертаконазол – препарат для місцевого застосування з високою фунгіцидною активністю та широким спектром дії, включаючи патогенні дріжджові гриби (Candida spp., у тому числі Candida albicans, Candida tropicalis), грампозитивні (Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Enterococcus faecium, E. faecalis, Corynebacterium spp.) та грамнегативні (Bacteroides spp., Propionibacterium acnes, Gardnerella vaginalis) мікроорганізми, а також найпростіші (Trichomonas vaginalis). Препарат має подвійний ефект: завдяки азоловій структурі сертаконазол чинить фунгістатичну дію, опосередковану блокадою синтезу ергостеролу, та спричиняє розрив плазматичної мембрани, що призводить до її загибелі (фунгіцидна дія).

Пацієнтки контрольної групи передопераційної підготовки з використанням будь-яких засобів, що застосовуються інтравагінально, не отримували.

Гістероскопію виконували в амбулаторних умовах за допомогою гістероскопа діаметром 3,5 мм із використанням внутрішньовенного знеболення. Дослідження проводили в першу фазу менструального циклу (на 7-9-й день). Під час виконання маніпуляції антибіотики не застосовувалися. Перед проведенням гістероскопії всім пацієнткам здійснювали однократну обробку слизової оболонки піхви та шийки матки 10% розчином Бетадину.

Результати та їх обговорення

Співставлення даних анамнезу та результатів передопераційного обстеження засвідчило, що переважна більшість пацієнток не висловлювали скарг щодо симптоматики, характерної для запальних та дисбіотичних процесів нижніх відділів статевих шляхів. Так, в основній групі 2 (10,0%) пацієнток відзначали наявність виділень із неприємним запахом, які періодично повторювалися (після статевих контактів, менструації); у групі порівняння 2 (14,3%) хворих вказували, що самостійно, без відповідного обстеження, приймали протикандидозні пероральні препарати з приводу сироподібних виділень, печії та свербежу у ділянці статевих органів. Таким чином, за даними обстеження, за наявності дисбіотичних процесів у 34 (73,9%) учасниць суб'єктивні порушення відзначали лише 4 (8,7%) жінок.

При початковому обстеженні у пацієнток основної групи з анаеробним дисбіозом у діагностично значущих кількостях зафіксовано Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Atopobium vaginae, Eubacterium spp., Fusobacterium spp., Megasphaera spp., Veilonella spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp. в абсолютній кількості $>10^6$ за відсутності Lactobacillus spp. або їх чисельності <20% від загальної кількості бактеріальної маси.

У групі порівняння змішаний дисбаланс характеризувався поєднанням аеробної, анаеробної флори у діагностично значимих титрах – 10^6 і 10^5 відповідно – і грибів роду Candida у діагностично значимому титрі 10^5 за наявності Lactobacillus spp. чисельністю <20% від загальної кількості бактеріальної маси.

Обстеження після проведеної деконтамінації перед виконанням гістероскопії показало виражені зміни у мікробному пейзажі піхви. Так, в основній групі загальний рівень колонізації патогенною та умовно-патогенною анаеробною флорою знизився з $>10^6$ до 10^3 за чисельності Lactobacillus spp. >20% від загальної кількості бактеріальної маси. У групі порівняння в жодному випадку не було виявлено дріжджових грибів; співвідношення аеробних та анаеробних мікроорганізмів становило 1:8 за наявності Lactobacillus spp. >20% від загальної кількості бактеріальної маси.

Водночас у більшості спостережень не відзначено збільшення кількості Lactobacillus spp. до рівня нормоценозу, що передбачало включення у комплекс лікувальних заходів курсового перорального застосування пробіотиків із доведеною ефективністю як другого етапу відновлення нормального біоценозу піхви після проведення гістероскопії.

Оцінка профілю безпеки та частоти побічних ефектів показала, що у 95,6% випадків терапія переносилась добре. У 1 (2,2%) хворої відзначалася слабо виражена індивідуальна реакція на введення Бетадину у вигляді свербежу зовнішніх статевих органів після другого дня лікування, у 1 (2,2%) хворої відмічена аналогічна реакція на введення супозиторія з сертоконазолом, що не потребувало призначення симптоматичної терапії або відміни препаратів.

Результати клінічного спостереження за пацієнтками упродовж 4 тиж показали, що в основній групі та групі порівняння запальні ускладнення не розвинулися; окрім того, у жінок, що увійшли до групи порівняння, не було відзначено проявів кандидозного вульвовагініту. Привернув увагу той факт, що в одному випадку у групі порівняння (пацієнтки з нормоценозом) мали місце субфебрилітет, клінічні ознаки ендометриту, що вимагало проведення курсу антибактеріальної та симптоматичної терапії.

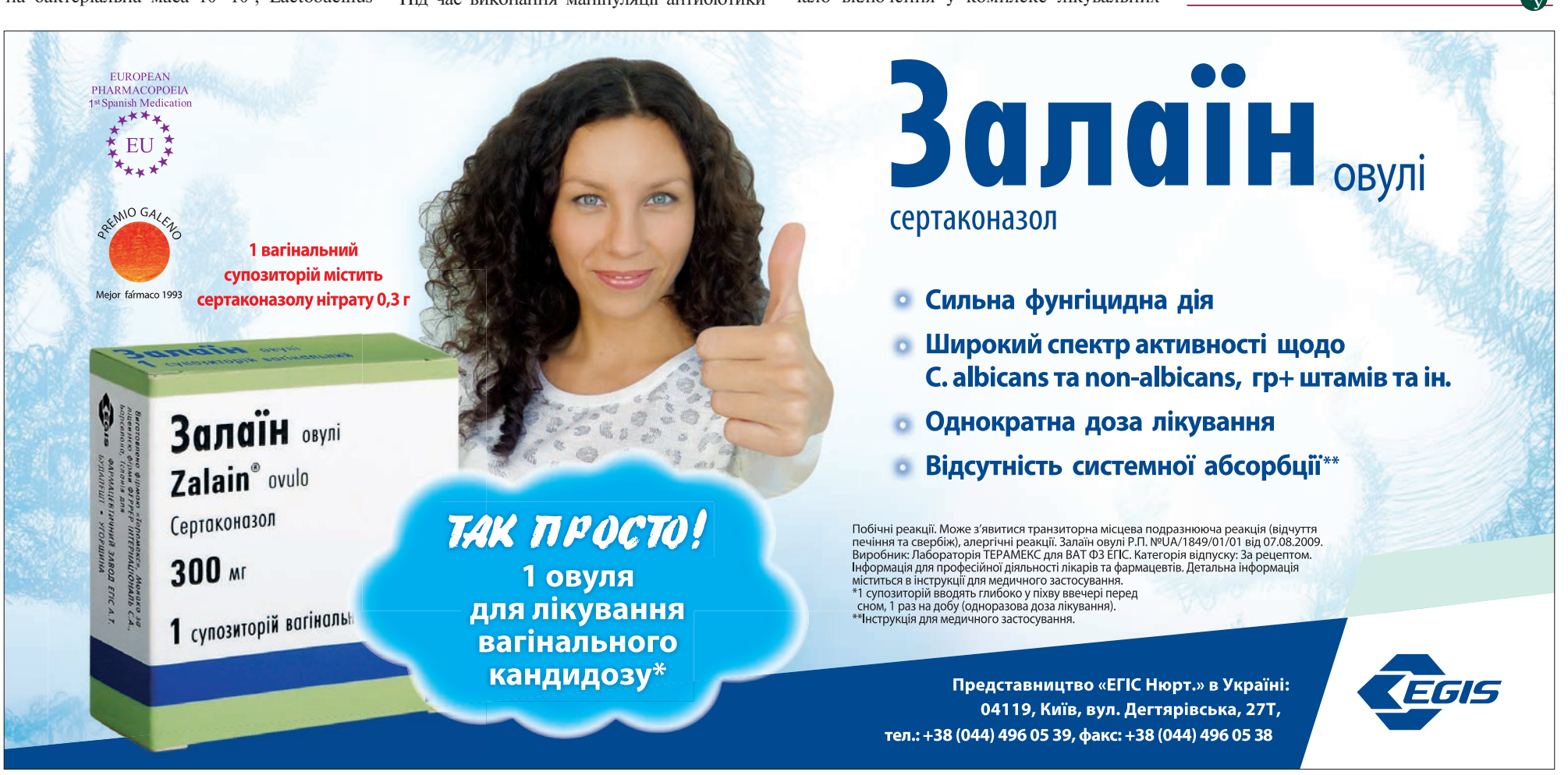
Таким чином, при обстеженні пацієнток перед проведенням гістероскопії за відсутності у них скарг анаеробний дисбіоз піхви виявлено в 43,5% випадків, змішаний дисбіоз із переважанням кандидозного ураження – у 30,4% випадків, тоді як нормоценоз піхви – тільки у 26,1% випадків.

Враховуючи наявність у значної частини жінок латентного перебігу бактеріального вагінозу та дисбіозу піхви, перед проведенням амбулаторної гістероскопії слід оцінити стан мікробіоценозу за допомогою методу кількісної ПЛР із детекцією результатів у режимі реального часу (Фемофлор) та передопераційну деконтамінацію слизових оболонок.

Проведення планової профілактичної деконтамінації слизової оболонки піхви до гістероскопії дозволяє забезпечити профілактику загострення хронічних запальних захворювань статевих органів, а також розвитку запальних післяопераційних ускладнень.

Отримані дані є доказом ефективності та необхідності широкого використання вагінальних супозиторіїв Бетадин і Залаїн овулі у клінічній практиці для попередження запальних ускладнень під час проведення амбулаторної хірургічної гістероскопії.

Список літератури знаходиться в редакції.



Я.А. Домбровский, КГКБ № 18, **Д.Д. Иванов**, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Применение нифурателя в терапии инфекций мочевыводящих путей

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – группа инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполового аппарата, отвечающих за экскрецию мочи. Европейская ассоциация урологов (EAU, 2014), исходя из локализации, выделяет цистит, уретрит и пиелонефрит. Такое разделение является условным, так как изолированные поражения одного сегмента мочевыводящих путей почти не встречаются. Таким образом, цистит рассматривается как преимущественное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря, а пиелонефрит – как поражение чашечно-лоханочной системы и тубулоинтерстициальной ткани.

ИМП занимают первое место по частоте среди всех нефрологических заболеваний и одно из лидирующих мест среди всех инфекционных заболеваний человека. Также ИМП составляют 40% всех внутрибольничных инфекций.

ИМП встречаются в два раза чаще у женщин, в три раза чаще – в детском возрасте. В течение жизни у 40-50% женщин наблюдается как минимум один эпизод ИМП.

Чаще всего возбудителями ИМП являются грамотрицательная флора, в частности Escherichia coli (75-90%), внутриклеточные возбудители (уреаплазма, микоплазма, хламидия), простейшие, такие как Trichomonas vaginalis, грамположительные бактерии (Staphylococcus saprophyticus), грибы, редко – вирусы.

Во взрослом возрасте ИМП в преобладающем большинстве случаев ассоциируется с инфекциями половых органов и часто развивается как осложнение последних.

Как известно, клинически ИМП, в частности цистит, манифестирует в виде уретрального синдрома, характеризующегося частыми болезненными мочеиспусканиями, императивными позывами к мочеиспусканию, лейкоцитурией и бактериурией. В то же время инфекции верхних мочевыводящих путей характеризуются появлением экстраренальных симптомов в виде фебрильной температуры тела, явлений общей интоксикации, болей в пояснице, характерных изменений в периферической крови.

Главенствующую и обязательную роль в ведении пациентов с ИМП играет антимикробная терапия. На сегодняшний день вопрос выбора адекватного препарата актуален и неоднозначен. Дело в том, что препараты, традиционно использовавшиеся для лечения ИМП, – уроантисептики, такие как нитрофурантоин, фурагин и триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол), становятся все менее эффективными в связи с постоянно возрастающей резистентностью к ним возбудителей ИМП. Все чаще лечащим врачам приходится назначать дополнительные антимикробные препараты.

К примеру, данные одного из масштабных исследований показывают рост резистентности E. coli к препаратам первой линии, а именно комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом, а также нитрофурантоину, в США в период с 1995 по 2001 год. По результатам другого исследования, также проведенного в США, 10-20% выделяемых из мочи штаммов E. coli являются резистентными к триметоприму/сульфаметоксазолу и около 2% из них – и к нитрофурантоину. В Мексике резистентность к ко-тримоксазолу составляет 60,1%, а к нитрофурантоину – 7,4%.

Масштабное исследование ECO-SENS, в ходе которого были изучены данные 4734 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, собранные в 252 лечебных учреждениях 16 стран Европы и Канады, приводит следующие показатели резистентности: 15% для триметоприма и 14% в случае использования комбинации триметоприма и сульфаметоксазола.

К сожалению, это не единственный недостаток вышеуказанных препаратов. С их приемом связано возникновение множества неблагоприятных побочных эффектов.

Для ко-тримоксазола характерно возможное угнетение всех ростков кроветворения, развитие депрессии, периферических нейропатий, бронхоспазма, гастрита, холестаза, гепатита, гепатонекроза, гематурии, токсической нефропатии, асептического менингита, а также множества тяжелых аллергических реакций, в том числе токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) и синдрома Стивенса-Джонсона.

Что касается нитрофурантоина, то его применение нередко связано с развитием бронхолегочных поражений, таких как бронхоспазм, лобарная инфильтрация, плевральная экссудация, возникновением пневмонита и фиброза легких.

Помимо всего прочего, нитрофурантоин, как и остальные уроантисептики, не рекомендуется назначать при пиелонефрите, так как он не создает необходимых концентраций в ткани почек, и лицам мужского пола, что обусловлено возможным наличием возбудителя в ткани предстательной железы и семенных пузырьков.

Приведенные данные позволяют оценить серьезность проблемы, связанной с использованием препаратов первой линии для лечения ИМП, таких как нитрофурантоин и триметоприм, и актуальность поиска адекватной альтернативы.

Применение антимикробных препаратов из группы фторхинолонов также не является выходом из ситуации, так как резистентность к ним микроорганизмов развивается еще быстрее, и на сегодняшний день фторхинолоны нередко становятся малоэффективными, особенно в случае осложненных поражений. Об этом свидетельствуют и рекомендации Европейской ассоциации урологов (2014), определяющие возможность использования фторхинолонов при популяционной резистентности менее 10%.

В последние годы результаты множества исследований и опыт практического применения позволяют рассмотреть в качестве оптимальной альтернативы еще один представитель антимикробных лекарственных средств из группы нитрофуранов – нифуратель.

Ранее данный препарат активно применялся для лечения урогенитальных инфекций, однако сейчас его начинают широко использовать в терапии ИМП в связи с его широким спектром активности, отсутствием резистентности и относительной безопасностью.

Нифуратель обладает антибактериальной, антипротозойной и противогрибковой активностью, высокой эффективностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, в том числе мультирезистентных.

При оценке антимикробной активности нифурателя стоит упомянуть об исследовании, целью которого было определение степени активности 5 представителей нитрофуранов на 201 штамме различных микроорганизмов. Согласно результатам этого исследования нифуратель обладает намного большей антимикробной активностью по сравнению с нитрофурантоином.

Спектр антимикробной активности нифурателя включает:

• L. acidophylus; E. coli; S. faecalis; S. faecium; S. aureus; B. subtilis; S. flexneri 2a; S. flexneri 6; S. sonnei; S. typhi; S. typhimurium; S. enteritidis; T. vaginalis; Klebsiella spp.; Enterobacter spp.; Serratia spp.; Citrobacter spp.; Morganella spp.; Rettgerella spp.; Pragia fontium; Budvicia aquatica; Rahnella aquatilis; Acinetobacter spp.; Proteus mirabilis; P. vulgaris; Pseudomonas aeruginosa;

• простейшие: амебы; лямблии.

Многие исследования показывают высокую эффективность применения нифурателя в лечении грибковых ИМП, вызванных Candida.

При этом большинство исследователей отмечают низкий уровень его минимальной подавляющей концентрации. В этом плане молекула интересна тем, что ее использование предупреждает грибковые осложнения назначенного лечения.

Заново проанализировав гораздо более ранние исследования, можно отметить, что изначально нифуратель использовался для лечения ИМП так же широко, как и другие антимикробные препараты, и часто более успешно.

Примером может служить исследование с участием 120 пациентов, включая 53 беременные женщины, у которых наблюдалась значительная бактериурия. Пациентки прошли семидневный рандомизированный курс антимикробной терапии антибиотиками пенициллинового ряда и нифурателем. При приеме пенициллиновых антибиотиков, которые считаются наименее токсичной группой антибиотиков, неблагоприятные побочные эффекты наблюдались у 30-40% пациентов, в то время как в группе принимавших нифуратель данный показатель составлял 15%. При этом существенной разницы в антимикробной активности препаратов отмечено не было.

Стоит отметить, что риск развития ИМП многократно возрастает при наличии урогенитальной инфекции, особенно у женщин. В свете этого применение нифурателя выглядит еще более целесообразным. Как с эмпирической точки зрения, благодаря многолетнему использованию в практике, так и с точки зрения доказательной медицины, нифуратель является одним из самых эффективных антимикробных средств для терапии инфекций половых путей, при этом не принося вреда естественной микрофлоре.

Нифуратель уже давно зарекомендовал себя как эффективное лекарственное средство для лечения вагинальной инфекции. Особенно наглядно это проявляется при лечении вагинитов смешанной этиологии, вызываемых как минимум двумя из трех возбудителей (грибы, бактерии и T. vaginalis) и составляющих треть всех вагинальных инфекций.

Об этом свидетельствует заключение экспертной группы представителей Польского гинекологического сообщества по использованию комбинированного препарата нифурателя с нистатином Макмирор комплекс 500, наиболее часто применяемого в связи с тем, что нифуратель значительно усиливает противогрибковые свойства нистатина и определяет возможность его использования у беременных женщин.

Антитрихомонадный эффект нифурателя не уступает эффекту метронидазола. Помимо высокой эффективности в лечении кандидозов, нифуратель также проявляет высокую активность в отношении хламидий и микоплазмы.

Согласно заключениям указанной экспертной группы нифуратель является препаратом выбора при лечении смешанных вагинальных инфекций, а также предпочтительным при антимикробной терапии у беременных женщин.

К схожим выводам пришли также авторы следующего исследования. В нем принимали участие 52 женщины в возрасте от 20 до 54 лет, у 26 из которых был диагностирован вагинальный кандидоз, у 19 выделена Gardnerella vaginalis, в одном случае возбудитель был представлен T. vaginalis, у 6 женщин наблюдалась инфекция смешанной этиологии. Во всех группах для лечения применялся Макмирор комплекс.

По результатам исследования авторы сделали заключение, что комбинация нифурателя и нистатина является высокоэффективной для лечения вагинальных инфекций различной этиологии и оптимальным выбором в качестве их медикаментозной терапии.

Следует отметить, что в большинстве стран мира нифуратель никогда не оставлял своих позиций в комплексном лечении ИМП и лишь в последние десятилетия уступал первенство нитрофурантоину и ко-тримоксазолу, как и представителям фторхинолонов и пенициллиновых антибиотиков. Однако в связи с тенденцией к усилению резистентности микроорганизмов к последним, а также множеством неблагоприятных эффектов их применения все больше медицинских организаций и практикующих специалистов своевременно начинают отдавать предпочтение препаратам нифурателя.

Почему мы увидели актуальность анализа нифурателя сегодня? Рекомендации EAU в последние годы акцентировали внимание на использовании фторхинолонов и цефалоспоринов в лечении неосложненных инфекций мочевой системы, в частности цистита и уретрального синдрома. Вместе с тем для нашей практики такой подход казался излишне агрессивным. И наконец, в 2014 г. EAU отметила, что «пероральные цефалоспорины, в общем, не так эффективны в качестве краткосрочной терапии и не рекомендуются для эмпирической терапии из-за экологических побочных действий, но могут быть использованы в отдельных случаях». Далее: «Ввиду нежелательных экологических эффектов пероральные фторхинолоны и цефалоспорины больше не рекомендуются для рутинной практики, за исключением особых клинических ситуаций. Рост резистентности к E. coli во всем мире ставит под сомнение применение триметоприма с сульфаниламидом или без него в качестве эффективного профилактического средства, как это было раньше. Есть недавние предупреждения государственных органов по ограничению долгосрочного профилактического применения нитрофурантоина по причине редких, но тяжелых легочных и печеночных побочных эффектов. В целом это показывает, что антимикробная профилактика при рецидивирующей ИМП должна быть тщательно оценена в каждом отдельном случае, а эффективные альтернативные меры будут приветствоваться». Таким образом, достаточно остро ставится вопрос о поиске новых или «давно забытых, но эффективных» препаратов, среди которых ввиду доказательной базы мы и обратили свое внимание на нифуратель.

На фармацевтическом рынке нифуратель представлен препаратом Макмирор в таблетированной форме для перорального приема и Макмирор комплекс (в комбинации с нистатином) в виде вагинальных капсул и вагинального крема.

«Почки», № 4, 2014 г.

А.Л. Тихомиров, д.м.н., профессор, **С.И. Сарсания,** кафедра акушерства и гинекологии л/ф МГМСУ

Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ

На современном этапе основными проблемами этиотропной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) являются следующие аспекты: расширение спектра патогенов (условно-патогенная флора, вирусно-бактериальные ассоциации, микст- и коинфекции и др.); увеличение числа устойчивых штаммов (вследствие нерациональной антибиотикотерапии, самолечения, в том числе с использованием препаратов новейших поколений, внутривидовых мутаций микроорганизмов и др.); появление новых данных об изменении фармакодинамики в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, осложнений, локализации поражения и др.; возрастание количества осложнений и побочных эффектов, повышение стоимости лечения.

Перспективы эффективной терапии связаны с исследованиями в области изучения тканевых, клеточных и молекулярных механизмов патогенеза инфекционного процесса. Такие работы приобретают особую актуальность в связи с тем, что для многих широко распространенных (и распространяющихся) инфекций (герпетической, цитомегаловирусной, микоплазмоза, хламидиоза, ВИЧ-инфекции, токсоплазмоза и др.) характерна внутриклеточная локализация возбудителя, которая обусловливает существенные повреждения на уровне клеток или в системе микроциркуляции (Ю. Лобзин, В. Волжанин, С. Захаренко).

Помимо возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в этиологии ВЗОМТ не последнюю роль играют микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной флоре, в норме определяемые в нижних отделах полового тракта женщин. Отмечено, что тяжелые формы ВЗОМТ, как правило, ассоциируются с наличием ИППП и полимикробной флоры. Прослеживается четкая корреляция ИППП и тяжелых форм ВЗОМТ. Так, за последнее время отмечено относительное сокращение тяжелых форм ВЗОМТ и снижение показателей распространенных ИППП. По данным официальной статистики, на протяжении последних лет (2002-2006 гг.) в РФ показатели заболеваемости гонококковой инфекцией снизились на 32,6%, трихомониазом – на 29,7%, урогенитальным хламидиозом – на 9,5% (II Всероссийский конгресс дерматовенерологов, 2007 г.). Однако за последние годы возросло количество случаев амбулаторного лечения больных, страдающих легкими и умеренными формами гинекологических инфекций.

Вообще провести количественную оценку заболеваемости ВЗОМТ затруднительно в связи с тем, что во многих странах статистическая информация базируется в основном на данных, полученных из стационаров, в то время как многие пациентки лечатся амбулаторно, а также за счет большого распространения малосимптомных форм заболевания, особенно в индустриально развитых странах.

Необходимо учитывать и тот факт, что данные о заболеваемости ИППП далеки от реальной картины, так как основываются, главным образом, на официальных источниках без учета коммерческих медицинских организаций, обследующих значительное число пациентов.

Тем не менее известно, что за последние 10 лет, по данным ВОЗ, количество женщин в возрасте 20-24 лет с диагнозом ВЗОМТ увеличилось в 1,5 раза, и с тех пор существенного снижения заболеваемости отмечено не было. При этом ее наибольший риск отмечается в возрастной группе 16-19 лет, что коррелирует с высоким процентом заболеваемости хламидиозом именно в этой возрастной группе. Отмечено также, что возросло количество заболеваний, вызванных микроорганизмами, резистентными к антибиотикам. Кроме того, хронические формы ВЗОМТ встречаются чаще, чем острые у более старших пациенток.

Возвращаясь к вопросу этиологии ВЗОМТ, хочется отметить, что в последнее время, по мнению различных авторов, из патогенных микроорганизмов, вызывающих гинекологические инфекции, все чаще стали выделять грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы, а количество случаев полимикробной флоры увеличивается. Эти данные коррелируют с собственными исследованиями, проведенными за период 2006-2010 гг.

По нашим сведениям, при обследовании больных с воспалительными заболеваниями половых органов (ВЗПО) в условиях гинекологического отделения (стационар и амбулаторный прием) выявлен абсолютный лидер по частоте встречаемости как в виде моноинфекции, так и в ассоциации с другими микроорганизмами, в том числе ИППП: Escherichia coli обнаружены в 73,5% случаев ВЗПО. Нами также выявлено присутствие: Ureaplasma urealyticum – в 57,4% случаев; Enterococcus faecalis – в 36,5%; различные анаэробы – в 33,6%, U. parvum – в 32,3%; Gardnerella vaginalis – в 28,8%; Streptococcus spp. – в 25,4%; Chlamydia trachomatis – в 20,3%; Mycoplasma genitalium – в 20%; Mycoplasma hominis – в 19,2%; Staphylococcus spp. – в 15,2%; Trichomonas vaginalis – в 11,02%; Neisseria gonorrhoeae – 9,43%.

Другие авторы обратили также внимание на то, что за последние два года в культуре влагалищного отделяемого пациентов с ВЗПО увеличилась частота встречаемости Klebsiella pneumoniae. При тщательном обследовании таких больных выявлены иммунодефицитные состояния различной этиологии. Но даже при тщательном обследовании пациентов в 20% наблюдений ВЗОМТ выявить возбудителя не представляется возможным.

По данным некоторых авторов, смешанные инфекции или инфекции, развившиеся на фоне выраженного дисбаланса микробиоценоза влагалища, этиологически связанные с условно-патогенной микрофлорой, наблюдаются в 20-60% случаев клинически выраженных генитальных инфекций. Известно, что 50% нарушений состава микробиоценоза влагалища протекают без клинических проявлений, а влияние бессимптомных форм заболевания на репродуктивное здоровье женщин становится едва ли не более значимым, чем при наличии жалоб, так как они остаются невыявленными и, следовательно, без лечения. Таким образом, оценка роли условно-патогенной микрофлоры в развитии, особенностях течения ВЗПО приобретает особенно большое значение, и одним из актуальных направлений в этой связи является изучение урогенитальных микоплазм.

По данным ВОЗ (июнь 2006 г.), 60-70% всех ВЗОМТ развиваются за счет хламидиоза и гонореи.

Нередко причиной ВЗОМТ являются T. vaginalis (частота выявления значительно варьирует), уреамикоплазменная инфекция (12-20%). Этиологическим фактором развития ВЗОМТ могут являться факультативная и облигатная анаэробная флора бактериального вагиноза и другие грамположительные и грамотрицательные анаэробные и аэробные бактерии.

Обсуждение тактики лечения ВЗОМТ

Нет сомнений, что при выборе препарата для лечения ВЗОМТ класс фторхинолонов остается по-прежнему актуальным. Фторхинолоны характеризуются широким антимикробным спектром действия, с преимущественной антибактериальной активностью, бактерицидным типом действия и фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости и в клетки макроорганизма. При этом они обладают высокой активностью против основных возбудителей, встречающихся в акушерско-гинекологической практике, широким антимикробным спектром, включающим грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, микобактерии, микоплазмы, хламидии, риккетсии, боррелии. Фторхинолоны оказывают системное действие при генерализованных инфекциях. Оптимальная фармакокинетика обеспечивает не только высокие бактерицидные, но и необходимые терапевтические концентрации препаратов в органах и различных средах организма. Отмечается хорошее проникновение фторхинолонов

Продолжение на стр. 42.

А.Л. Тихомиров, д.м.н., профессор, **С.И. Сарсания,** кафедра акушерства и гинекологии л/ф МГМСУ

Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ

Продолжение. Начало на стр. 41.

в ткани желудочно-кишечного тракта, мочеполовых и дыхательных путей, почки, синовиальную жидкость, где концентрации составляют более 150% по отношению к сывороточным; показатель проникновения фторхинолонов в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну доходит до 50-70%, а в спинномозговую жидкость, жир и ткани глаза – менее 50%. Фторхинолоны хорошо проникают в различные клетки людей (полиморфноядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги), где их концентрации в 2-12 раз превышают внеклеточные концентрации, хорошее проникновение фторхинолонов в клетки макроорганизма имеет важное значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией микробов. Важным фактором в лечении ряда инфекционных болезней, передаваемых половым путем, является действие фторхинолонов на микроорганизмы, устойчивые к препаратам других классов, высокая активность в отношении микроорганизмов с внутриклеточной локализацией, длительный постантибиотический эффект. Хорошие фармакокинетические свойства фторхинолонов (быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта, длительное пребывание в организме, хорошее проникновение в органы, ткани и клетки, элиминация почечным и внепочечным путем, большой объем распределения, низкое связывание с сывороточными белками) обеспечивают высокую эффективность препаратов при применении внутрь.

Важной особенностью фторхинолонов является медленное развитие устойчивости по сравнению с другими классами антибиотиков. Фторхинолоны часто активны в отношении штаммов, устойчивых к другим классам антимикробных препаратов, в том числе и к традиционно применяющимся в урогинекологической практике. Они обладают выраженным постантибиотическим эффектом, относительно низкой токсичностью. Отмечена хорошая переносимость больными. Учитывая проблемы резистентности, необходимо отметить, что фторхинолоны – одна из наиболее динамично развивающихся групп антибактериальных препаратов.

Уникальностью антибактериального действия фторхинолонов является наличие двух мишеней действия в бактериальной клетке: ферментов, ответственных за изменение пространственной конфигурации бактериальной ДНК, таких как ДНК-гираза (топоизомераза-2) и топоизомеразы-IV. ДНК-гираза катализирует расплетение (отрицательную суперспирализацию) бактериальной ДНК; топоизомераза-IV осуществляет разделение (декатенацию) дочерних хромосом в процессе репликации.

Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели. Каждый из этих ферментов состоит из четырех субъединиц; ДНК-гираза – из двух gyrA и двух gyrB субъединиц (соответствующие гены – gyrA и gyrB); топоизомераза-IV – из субъединиц parC и parE (соответствующие гены – parC и parE). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме.

Ключевым моментом в действии фторхинолонов становится образование трехкомпонентного комплекса: бактериальная ДНК – фермент – фторхинолон. Участок полипептидной цепи ДНК-гиразы или топоизомеразы-IV, в котором происходит связывание хинолона и фермента, получил название хинолонового кармана. Таким образом, указанный комплекс предотвращает репликацию бактериальной ДНК.

Уровень антибактериальной активности хинолонов определяется степенью их сродства с ферментами топоизомеразами. Так, основной мишенью действия хинолонов на грамотрицательные микроорганизмы является ДНК-гираза (топоизомераза-IV имеет меньшее значение), у грамположительных – наоборот. Есть также предположения о том, что активность некоторых фторхинолонов распространяется на оба фермента.

Основное направление в совершенствовании фторхинолоновых препаратов – разработка соединений с большим сродством к топоизомеразам; главный механизм устойчивости к фторхинолонам – изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах и аминокислотных замен в молекулах ферментов.

Частота возникновения мутаций и формирование устойчивых штаммов возможны лишь в результате селекции на фоне действия препаратов. Фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обеим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что мутации для формирования устойчивого штамма должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двух мутаций существенно ниже, чем одиночных.

Мутации, приводящие к устойчивости к фторхинолонам, возникают спонтанно. Но если воздействовать на бактерию концентрацией антибиотика ниже минимально подавляющей концентрации (МПК), то устойчивые мутанты подавляются, потому что «дикие» штаммы более жизнеспособны и побеждают в конкурентной борьбе. При воздействии антибактериальным препаратом с концентрацией в 2-4 раза выше МПК-чувствительные штаммы погибают, и происходит селекция устойчивости. При очень высоких концентрациях гибнут даже устойчивые мутанты. Очевидно, есть концентрации, которые могут полностью предотвратить селекцию устойчивости (Mutation prevention concentration, MPC), и надо стремиться к режимам дозирования, которые могли бы полностью обеспечить MPC в крови. Следовательно, селекция устойчивости происходит в диапазоне концентраций антибиотика в крови между МПК и MPC («окно селекции мутации») (С.В. Сидоренко, Государственный научный центр по антибиотикам, г. Москва, РФ).

При изучении левофлоксацина отмечен низкий риск развития к нему резистентности. Так, клинически значимая резистентность к левофлоксацину возникает только после трех мутаций микроорганизма, что маловероятно. Это подтверждено в исследовании K. Yamaguchi и соавт., в котором показано, что чувствительность микроорганизмов к левофлоксацину за 5 лет его широкого применения не изменилась и составляет более 90% как для грамотрицательных, так и для грамположительных возбудителей.

Учитывая итоги применения офлоксацина в клинической практике, в конце 80-х годов важным событием в группе фторхинолонов явилось выделение в самостоятельный препарат его действующего начала, получившего международное название левофлоксацин, который зарекомендовал себя как оптимальный фторхинолон, учитывая в совокупности его степень активности, безопасность (переносимость), особенности фармакокинетики, наличие пероральной и инъекционной лекарственных форм.

С точки зрения стереохимии офлоксацин представляет собой рацемическую смесь (1:1) двух оптически активных изомеров:

- L-изомер (L-офлоксацин, S-офлоксацин) – левовращающий изомер ((S)-метил-энантиомер, соединение DR-3355, HR-355, левофлоксацин);
- D-изомер (D-офлоксацин, R-офлоксацин) – правовращающий изомер ((R)+метил-энантиомер, соединение DR-3354). Характер оптической активности L и D изомеров определяется особенностями положения (связи) метильной группы (CH_3) с углеродом в бензоксазольном фрагменте молекулы.

Левофлоксацин (L-офлоксацин) в 8-128 раз более активен как антимикробный препарат, чем D-офлоксацин, и в 2-4 раза более активен, чем рацемат. D-изомер слабо активен, в рацемической смеси за счет D-изомера антимикробная активность офлоксацина существенно снижается.

Левофлоксацин характеризуется бактерицидным типом действия и аналогичным офлоксацину широким антимикробным спектром. Основное различие между левофлоксацином и офлоксацином, имеющее значение для определения преимущественных показаний к его применению, это более высокая активность левофлоксацина в отношении грамположительных аэробных бактерий, атипичных патогенов – хламидий и микоплазм, и микобактерий. Важна оценка действия левофлоксацина на грамотрицательные аэробные бактерии, так как это определяет возможности препарата при полимикробной этиологии гнойных процессов. Препарат высокоактивен в отношении большинства аэробных грамотрицательных бактерий. Диапазон МПК по действию на микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae, Neisseria spp., Bordetella spp., Haemophilus spp. находится в пределах 0,008-2 мг/л. Более высокие значения МПК могут быть в отношении ряда штаммов Enterobacter, а также для штаммов Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter aerogenes, E. cloacae (8-64 мг/л). Вместе с тем $МПК_{90}$ для перечисленных грамотрицательных бактерий остаются в целом на очень низком уровне: 0,015-0,25 мг/л. К левофлоксацину чувствительны такие анаэробы, как Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus.

Левофлоксацин хорошо проникает в клетки фагоцитарной системы и обеспечивает высокие внутриклеточные концентрации. Левофлоксацин более активен, чем препараты II поколения, в отношении Chlamydia spp., Mycoplasma spp., M. tuberculosis, энтерококков, Corynebacterium spp., Campylobacter spp., H. pylori, U. urealyticum. По действию на хламидии (C. pneumoniae) левофлоксацин сопоставим со спарфлоксацином и моксифлоксацином, несколько более активен, чем ципрофлоксацин. Важным качеством левофлоксацина, принципиально отличающим его от ранних фторхинолонов, является высокая активность в отношении «проблемных» грамположительных кокков. Левофлоксацин высокоактивен в отношении Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae, S. viridans. Высокая активность установлена для Staphylococcus aureus и других стафилококков. По данным A. Lanzafame и соавт., активность левофлоксацина против грамотрицательных палочек, включая полирезистентные штаммы, равна или превышает таковую у ципрофлоксацина.

По фармакокинетическим свойствам левофлоксацин имеет существенные преимущества по сравнению со всеми другими фторхинолонами – как с первыми препаратами этой группы, так и с новыми. Это определяется устойчивостью молекулы к трансформации и метаболизму в инфицированном организме, только 5% левофлоксацина превращаются в десметиллевофлоксацин.

Очень высокая биодоступность левофлоксацина, достигающая, по данным большинства авторов, 99% по сравнению с другими фторхинолонами, обеспечивает наиболее высокий показатель максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) и величину площади под фармакокинетической кривой. Левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, имеет линейный характер накопления и выведения, достигает максимальных концентраций через час после приема внутрь (C_{max} – 5,1 мг/л, то есть в 4 раза больше, чем у ципрофлоксацина), что практически соответствует C_{max} при парентеральном введении в эквивалентной дозе.

При назначении добровольцам стандартной дозы препарата значения его максимальной концентрации в крови при приеме левофлоксацина составляли 2,48 мкг/мл/70 кг, ципрофлоксацина – 1,2 мкг/мл/70 кг.

Период полувыведения (T1/2) левофлоксацина при внутривенном введении составляет 6-8 ч, что позволяет назначать препарат один раз в день и повышать комплайенс пациентов. Около 87% принятой дозы препарата выделяется с мочой в неизмененном виде в течение последующих 48 ч.

Клиническая эффективность левофлоксацина при однократном назначении 250-500 мг/сут – существенное преимущество препарата. Учитывая значение показателей C_{max}, C_{max}/МПК и AUC/МПК для фторхинолонов, а также стабильность молекулы в организме (метаболизм не более 5% вводимой дозы), высокие тканевые концентрации и хорошее проникновение в клетки макроорганизма, наличие постантибиотического действия, левофлоксацин может быть применен в клинике практически при любой локализации инфекционного процесса, как правило, при назначении суточной дозы в один прием.

Около 30% (низкая степень) левофлоксацина связывается с белками сыворотки крови, и поэтому препарат, как и другие фторхинолоны, хорошо проникает в различные ткани.

Продолжение на стр. 44.

ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИБИОТИКИ — ЭТО ИСКУССТВО

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

UA/13224/01/01 від 02.09.2013

REGISTERED COMPANY ISO 13485: 2005
REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009
GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP

А.Л. Тихомиров, д.м.н., профессор, **С.И. Сарсания,** кафедра акушерства и гинекологии л/ф МГМСУ

Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ

Продолжение. Начало на стр. 41.

Препарат в очень высоких концентрациях, превышающих сывороточные, определяется в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов, бронхоальвеолярной жидкости, мокроте, ткани желчного пузыря, желчи, тканях женских половых органов, простате, почках, коже. На уровне сывороточных концентраций или несколько ниже левофлоксацин присутствовал в воспалительной жидкости и слюне. Потому он может приниматься при инфекциях практически любой локализации.

Левофлоксацин почти в 10 раз лучше растворяется, чем офлоксацин.

Под действием левофлоксацина отмечено повышение функции полиморфноядерных лимфоцитов у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Показано его иммуномодулирующее воздействие на тонзиллярные лимфоциты у больных хроническим тонзиллитом. Полученные данные позволяют говорить не только об антибактериальной активности, но и о синергическом противовоспалительном и антиаллергическом действии левофлоксацина.

В субингибирующих концентрациях фторхинолоны воздействуют на мембраны бактериальных клеток, снижая их устойчивость к бактерицидным факторам нейтрофилов и макрофагов. Фторхинолоны усиливают окислительный «взрыв» в нейтрофилах, стимулируют продукцию IgG и IgM к бактериальным антигенам, повышают продукцию ИЛ-2 и ИЛ-1. Фторхинолонам при отсутствии респираторного дистресс-синдрома, резко угнетающего функцию фагоцитов, свойственен постантибиотический эффект активации лейкоцитов, а также усиления действия эндогенного g-интерферона на фагоцитированные микроорганизмы.

Левофлоксацин обладает клинически значимым дозозависимым постантибиотическим эффектом, достоверно более длительным по сравнению с ципрофлоксацином, а также длительным (2-3 ч) субингибирующим действием.

По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования левофлоксацин (по 500 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней) не уступал по эффективности ципрофлоксацину (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней) при хроническом бактериальном простатите.

Отмечено, что среди выделенных возбудителей 94,7% штаммов были чувствительны к левофлоксацину и 90,6% – к ципрофлоксацину (в исследовании H. Micamo и соавт. (2000) изучена эффективность левофлоксацина при хламидийном цервиците с применением различных по длительности курсов лечения). Назначали левофлоксацин 300 мг 3 раза в сутки в течение 5, 7, 14 дней. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности проведенной терапии (7-дневный курс: клиническое излечение и эрадикация возбудителя достигнуты в 87,9% наблюдений, 14-дневного – в 88,6% наблюдений). Рецидива инфекции при 7- и 14-дневном курсе лечения не наблюдалось.

В 2001 г. H. Mikamo, T. Tamaya провели сравнительное исследование эффективности левофлоксацина (200 мг) при однократном и двукратном назначении в день при хламидийном цервиците. Полученные результаты терапевтической и микробиологической эффективности (88,0 и 85,7% соответственно) свидетельствуют о возможности однократного применения препарата.

T. Egashira и соавт. (2003) изучили клиническую и микробиологическую эффективность левофлоксацина при хламидийном уретрите и уретрите, обусловленном условно-патогенными микроорганизмами (E. coli, S. aureus. S. haemolyticus), при этом клиническое излечение отмечено в 82,2 и 90,9% случаев соответственно.

В 2001 г. японские исследователи применяли левофлоксацин при лечении 10 мужчин с гонококковым уретритом в течение 3 дней по 200 мг 2 раза в сутки (8 человек) и по 100 мг 2 раза в сутки (2 человека); во всех случаях получен клинический эффект. Также удалось достичь эффекта в 2 случаях при осложнении инфекции C. trachomatis.

В 2003 г. в Италии проведено исследование, в котором приняли участие 100 женщин с урогенитальными инфекциями, вызванными хламидиями (60 больных) или сочетанием хламидий с гонококками (40 участниц). 70 амбулаторным пациенткам левофлоксацин назначали внутрь по 200 мг 2 раза в сутки, а 30 госпитализированным больным – в/в по 100 мг 2 раза в сутки и 200 мг ночью. Контрольная группа из 35 пациенток (17 амбулаторных, 18 госпитализированных) получали цефтриаксон с макролидами. Продолжительность лечения в обеих группах составляла 7 дней. Эффективность лечения достигала 95 и 97% соответственно.

В многоцентровом исследовании было установлено, что при лечении левофлоксацином 137 больных с интраабдоминальными инфекциями клинический эффект составил 93,4%, а при лечении 129 пациенток ципрофлоксацином с метронидазолом – 90,7% (I. Simpson, N. Jones, 2001).

Ученые из Италии изучили антимикробную активность левофлоксацина и ряда других антибиотиков в отношении выделенных в 2003 г. грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций. Основываясь на полученных результатах, авторы пришли к выводу, что левофлоксацин может с успехом использоваться в лечении тяжелых нозокомиальных инфекций.

При лечении 581 женщины в возрасте 18-71 лет с неосложненной инфекцией мочевых путей (ИМП) сравнивали эффективность короткого курса терапии (3 дня) левофлоксацином (по 250 мг один раз в сутки) с офлоксацином (по 200 мг 2 раза в сутки) при приеме препаратов внутрь. Установлено, что клинический эффект (выздоровление и улучшение) левофлоксацина составил 98,1%, офлоксацина – 97%, а бактериологический – 96,3 и 93,6%. При этом эрадикация E. coli достигала 98,1 и 97%, P. mirabilis – 100 и 100%, S. agalactiae – 71,4 и 62,5%, E. faecalis – 90 и 33,3%, S. saprophyticus – 100 и 100%, S. aureus – 100 и 100%.

По мнению S.J. Martin и соавт. (2001), левофлоксацин является хорошей альтернативой при эмпирической терапии осложненной ИМП, а также резервным препаратом при рецидивирующей инфекции и инфекции, резистентной к b-лактамам.

Левофлоксацин в субингибирующих концентрациях может оказаться более эффективным, чем ципрофлоксацин и офлоксацин, при длительном (противорецидивном) лечении ИМП (H. Baskin, 2002).

Таким образом, имеются данные о четком преимуществе левофлоксацина по сравнению с ципрофлоксацином, офлоксацином, пефлоксацином, ломефлоксацином при лечении хронического бактериального простатита и урогенитального хламидиоза как по тканевой фармакокинетике (более высокая пенетрация левофлоксацина в секрет и ткань предстательной железы), так и более высокой природной активности против некоторых актуальных возбудителей, прежде всего Enterococcus faecalis, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum. В настоящее время левофлоксацин является единственным новым фторхинолоном, разрешенным Управлением по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для лечения инфекций мочевыводящих путей, хронического бактериального простатита. Также он включен в Практические рекомендации по лечению инфекций, передаваемых половым путем, Центра по контролю заболеваний США (CDC) в качестве средства выбора при лечении негонококкового уретрита, урогенитального хламидиоза, воспалительных заболеваний органов малого таза.

Возвращаясь к вопросу о резистентности, хочется отметить, что учет динамики эпидемиологии резистентности крайне важен, так как свидетельствует о безопасности применяемой в большинстве стран мира дозы левофлоксацина, равной 500 мг/сут (TRUST, 2000-2005 гг.). В настоящее время левофлоксацин продолжает демонстрировать высокую эффективность при урогенитальных инфекциях в контролируемых клинических исследованиях. Несмотря на проблему резистентности многих инфекционных возбудителей к антибактериальным препаратам, результаты исследований по левофлоксацину являются позитивными. При определении антибиотикочувствительности клинических штаммов M. hominis и U. urealyticum к различным антибактериальным препаратам чувствительность микроорганизмов к тетрациклину, эритромицину и офлоксацину была отмечена в 50% наблюдений, к левофлоксацину – в 90% исследований (W. Cao, L. Liu, M.H. Tong, 2003).

Следует отметить, что к настоящему времени в мире левофлоксацин был назначен более чем 500 млн пациентам, в связи с чем можно говорить о хорошей переносимости препарата и его документированной безопасности (наибольший спектр показаний к применению, одобренных FDA).

Левофлоксацин обладает благоприятным профилем переносимости среди всех зарегистрированных фторхинолонов и минимальной частотой побочных эффектов. У него практически отсутствует фототоксичность, характерная для некоторых других фторхинолонов. Не отмечены также кардиотоксичность, гепатотоксичность, реакции со стороны ЦНС. Левофлоксацин отличается хорошей переносимостью, в том числе и при использовании в повышенной дозе.

В Японии безопасность левофлоксацина была дополнительно изучена в ходе постмаркетингового наблюдения и оценки спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на препарат. Было отмечено, что терапия левофлоксацином характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью, а одновременный прием нестероидных противовоспалительных средств не приводит к повышению частоты нежелательных реакций. Однако левофлоксацин следует с осторожностью применять у больных с заболеваниями почек, пациентов старше 75 лет, а также имеющих в анамнезе заболевания, сопровождающиеся судорогами.

У левофлоксацина отмечены сходные фармакокинетические параметры лекарственных форм для приема внутрь и парентерального введения, что позволяет использовать препарат в ступенчатой терапии.

Фармакоэкономические исследования показали, что общие затраты на лечение больных левофлоксацином и комбинацией цефалоспорина и макролида несколько ниже в группе левофлоксацина. Доказано, что высокая эффективность левофлоксацина сочетается с хорошим показателем стоимость-эффективность.

Возможность однократного ежедневного приема – важное свойство левофлоксацина, обеспечивающее высокий комплайенс пациентов (комплекс мероприятий, направленных на безукоризненное выполнение врачебных рекомендаций в целях максимальной эффективности лечения).

В нашей практике использовались фторхинолоны в течение более 10 лет, получен высокий клинический эффект и при этом удалось добиться высокого процента эрадикации возбудителей ВЗОМТ. Учитывая все вышеперечисленное, рекомендуем использовать левофлоксацин (Леволет® Р) в следующих схемах.

Эмпирическая терапия ВЗОМТ: левофлоксацин 500 мг 1 раза в день в течение 7-14 дней + орнидазол 500 мг 2 раза в день на протяжении 5-10 дней. При сочетании с кандидозом в схему лечения целесообразно добавить флуконазол 150 мг однократно.

Ступенчатая терапия ВЗОМТ в стационаре: левофлоксацин 250-500 мг каждые 12-24 ч в/в медленно в течение 60 мин + метронидазол 200 мг 3 раза в сутки в/в непрерывно (струйно) или капельно через каждые 8 ч. Вводить левофлоксацин и метронидазол раздельно. Через 1-2 дня перейти к схеме перорального приема: левофлоксацин 250-500 мг 1 раз в день (длительность общего курса – 14 дней) + орнидазол 500 мг 2 раза в день на протяжении 5 дней.

Тяжелые случаи ВЗОМТ: левофлоксацин 500 мг каждые 12 ч в/в медленно в течение 60 мин + метронидазол 200 мг 3 раза в сутки в/в непрерывно (струйно) или капельно через каждые 8 ч. Вводить левофлоксацин и метронидазол раздельно. Через 1-2 дня перейти к схеме перорального приема: левофлоксацин 500 мг 1 раз в день (длительность общего курса – 14 дней) + орнидазол 500 мг 2 раза в день, 5 дней.

Диагностированная моноинфекция при хламидиозе: левофлоксацин 500 мг 1 раз в день – в течение 7 дней; в случае гонореи неосложненной: левофлоксацин – 250 мг однократно; гонорея нижних отделов мочеполового тракта с осложнениями: цефтриаксон 1 г в/м или в/в каждые 24 ч. Лечение продолжать не менее 24-48 ч после исчезновения клинических проявлений; трихомониаз: орнидазол 500 мг 2 раза в день 5 дней или метронидазол 250 мг 4 раза в день на протяжении 7 дней.

Уреамикоплазменная инфекция: левофлоксацин 250-500 мг 1 раз в день в течение 7-14 дней.

Превентивная терапия при плановых инвазивных гинекологических вмешательствах и операциях: левофлоксацин 500 мг однократно за 24 ч до начала операции или другого инвазивного вмешательства.

Таким образом, левофлоксацин является высокоэффективным, безопасным фторхинолоном с широким спектром активности, оптимальной фармакокинетикой, удобным режимом дозирования (1 раз в сутки), обеспечивающим высокий комплайенс проводимой терапии.

Статья печатается в сокращении.
Трудный пациент, август, 2010 г.

F.A. Peccatori, H.A. Jr. Azim, R. Orecchia et al.

Онкологические заболевания и беременность

Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии по диагностике, лечению и организации наблюдения за больными

Введение

В течение последних 40 лет наблюдают все возрастающую тенденцию среди женщин откладывать рождение первого ребенка на более поздний возраст (T. Matthews, B. Hamilton, 2009), когда частота онкологических заболеваний увеличивается. В результате у одних женщин эта патология возникает во время беременности, у других злокачественные новообразования формируются до беременности и представляют угрозу для ее сохранения. В настоящей публикации рассмотрены клинические рекомендации, разработанные Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO) и посвященные ведению больных, у которых онкологические заболевания были выявлены после наступления беременности. С данной проблематикой сталкиваются относительно редко, поэтому соответствующих крупных рандомизированных клинических испытаний не проводили. Поэтому представленные рекомендации основаны, главным образом, на результатах методологически качественных проспективных и ретроспективных когортных исследований, а также на выводах систематических обзоров и метаанализов.

Распространенность онкологических заболеваний, диагностированных во время беременности

У беременных злокачественные новообразования диагностируют редко. Так, согласно существующим оценкам, онкологическую патологию распознают у 0,1% беременных. Чаще всего встречаются меланома, рак грудной железы и шейки матки, далее идут злокачественные поражения кроветворных органов (G. Pentheroudakis, N. Pavlidis, 2006; H. Stensheim et al., 2009; J. Mieog et al., 2007).

Диагностика

Акушеры и врачи общей практики должны знать, что злокачественным новообразованиям часто сопутствуют, облегчая тем самым их диагностику, опухолевидное образование в грудной железе, атипичное отделяемое из влагалища, трансформация родимого пятна и увеличение лимфоузлов [V, A]. У беременных, как и у небеременных, после проведения стандартного обследования при наличии показаний необходимо выполнять морфологическое изучение вызывающих подозрение тканей, которое следует дополнять иммуногистохимическими либо молекулярными методами (F. Amant et al., 2010) [V, B]. Отсутствуют доказательства того, что онкологической патологии, диагностированной во время беременности, присущи определенные морфологические особенности. Морфология опухоли и прогноз заболевания у беременных обычно сопоставимы с таковыми у небеременных пациенток такого же возраста и тяжести болезни (H. Stensheim et al., 2009) [IV, B]. Остается открытым вопрос об исходах рака грудной железы, который развился у женщин во время беременности. По данным немногочисленных исследований, прогноз у таких пациенток неблагоприятен. В то же время результаты других работ не подтверждают эти выводы (H. Azim et al., 2012).

После того, как диагноз онкологического заболевания у беременной будет подтвержден, рекомендуется, во-первых, направить ее в специализированное лечебное учреждение, во-вторых, привлечь мужа и других членов семьи больной к выбору той или иной лечебной тактики. Кроме онкологов, таких пациенток должны вести врачи смежных специальностей, включая акушера и неонатолога, которые способны к адекватной оценке сопряженных с терапией благоприятных эффектов для матери и рисков для плода [V, A].

Оценка риска

Прибегая к визуализирующим методам, следует всемерно ограничивать влияние ионизирующей радиации. Сонография наиболее предпочтительна для исследования грудной железы, органов брюшной полости и малого таза. Кроме того, у беременных при условии защитного экранирования области живота безопасно проведение обзорной рентгенографии органов грудной клетки и маммографии [IV, B]. Если указанные методы оказались не информативны либо есть подозрения о наличии метастазов в головной мозг или кости, возможно использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) без применения гадолиния [IV, C]. Во время беременности следует избегать проведения компьютерной томографии, а также костной и позитронно-эмиссионной томографии (P. Wang et al., 2012).

Отсутствует однозначная оценка диагностической значимости опухолевых маркеров у беременных, в частности CA125 и CA15.3 (S. Han et al., 2012). Поэтому у таких больных эти сывороточные маркеры использовать нецелесообразно [IV, C].

Акушерская помощь и наблюдение за развитием плода

Назначение системно действующих химиотерапевтических средств в I триместре беременности повышает риск спонтанного аборта, а в некоторых случаях и врожденных аномалий развития плода, поскольку на этот период приходится этап органогенеза. Ситуация менее проблематична, если лечение начинают во II триместре. Тем не менее частота акушерских и фетальных осложнений остается высокой даже тогда, когда химиотерапия назначается во II либо III триместрах (K. van Calsteren et al., 2010; E. Cardonick et al., 2010; S. Loibl et al., 2012). Так, возрастает риск задержки внутриутробного развития плода, преждевременной отслойки плаценты и преждевременных родов. Следовательно, хотя современные рекомендации допускают назначение химиотерапии в I триместре беременности, этот подход приемлем не всегда, а значит, при определенных обстоятельствах может потребовать коррекции.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что у плода, который подвергается воздействию химиотерапевтических средств во II триместре беременности, риск отсроченных осложнений в целом невелик (F. Amant et al., 2012; J. Litton et al., 2011). Несмотря на это такие беременные входят в группу высокого риска, вследствие чего на протяжении всего гестационного периода требуется систематическая оценка состояния плода [V, C]. Целью ведения пациенток служат подготовка к срочным родам (после 36 нед), к осуществлению которых нужно стремиться всеми доступными средствами [III, A], поскольку у новорожденных, подвергавшихся во внутриутробном периоде воздействию химиотерапии и родившихся преждевременно, отмечаются небольшие, но клинически значимые когнитивные нарушения (F. Amant et al., 2012).

Метастазы в плаценту наблюдаются редко. В тех случаях, когда это возможно, плаценту рекомендуется подвергать гистологическому исследованию, в частности, у пациенток с меланомой, которая чаще других опухолей метастазирует в данный орган (A. Perret-Court et al., 2010).

Местная терапия

Общие положения

Хирургическое вмешательство. Оперативное вмешательство, как правило, безопасно на любом сроке беременности. Однако в I триместре отмечается небольшое увеличение риска спонтанного аборта [IV, B]. Вмешательства большого объема на органах брюшной полости и малого таза могут вызвать ряд осложнений. Поэтому целесообразность хирургического вмешательства должна быть предметом тщательного обсуждения с пациенткой и врачами разных специальностей, которые принимают участие в ее лечении. В любом случае, если осуществление операции признано критически важным, ее выполнение откладывать нельзя [IV, B]. При этом необходимо обеспечить наблюдение за состоянием матери и плода, особенно после 25 нед гестации.

Лучевая терапия. Радиотерапия, проводимая в период беременности, вызывает несколько осложнений со стороны плода: повышение риска онкологической патологии в детском возрасте, задержку внутриутробного развития, торможение умственного развития и даже смерть. Особое значение имеют доза облучения плода; область, которую подвергают облучению; гестационный возраст (O. Gentilini et al., 2004). Повышение риска задержки внутриутробного, в т. ч. ментального, развития плода наблюдается при увеличении дозы радиации до >200-300 мГр (H. Kal, H. Struikmans, 2005). Как правило, у беременных при проведении лучевой терапии данный порог стараются не превышать. Этому способствуют достаточно удаленное расположение опухоли от матки и защитное экранирование последней. Однако даже более низкие дозы могут привести к развитию у ребенка онкологической патологии либо впоследствии бесплодия. Следовательно, вне зависимости от топики опухоли лучевую терапию, если для нее отсутствуют неотложные показания, желательно отложить на послеродовый период [IV, C].

Рак грудной железы

Решение о необходимости выполнения мастэктомии либо органосохраняющего вмешательства следует принимать на основании общих принципов, которыми руководствуются у небеременных [IV, B]. В любом периоде гестации с минимальным риском можно использовать каждый из этих подходов (F. Amant et al., 2010).

Данных о применении биопсии сигнального лимфоузла (БСЛУ) у женщин, у которых рак грудной железы был диагностирован во время беременности, недостаточно. По результатам нескольких исследований, безопасно использовать лимфосцинтиграфию с технецием-99 (O. Gentilini et al., 2004; P. Spanheimer et al., 2009). На сегодняшний день известны результаты лишь одной серии наблюдений за 12 беременными с раком грудной железы (O. Gentilini et al., 2010). Так, не было выявлено никаких неблагоприятных эффектов БСЛУ на плод. Кроме того, на протяжении периода наблюдения, медиана длительности которого составила 32 мес, отсутствовали признаки метастазирования в подмышечные лимфоузлы. Не вызывает сомнений, что для оценки целесообразности применения БСЛУ у беременных необходимы дальнейшие исследования. Однако в тех центрах, где БСЛУ является рутинным методом диагностики у небеременных пациенток, отказываться от его использования у беременных не следует [IV, C]. В то же время у таких больных не рекомендуется применять витальный краситель метиленовый синий [V, D], который в 2% случаях вызывает аллергические реакции, в т. ч. опасные для жизни (V. Cimmino et al., 2001).

Воздействие на плод адъювантного облучения грудной железы, проводимого в I или во II триместрах беременности, должно быть минимальным, ниже порогового. Тем не менее адъювантную радиотерапию никогда не проводят по неотложным показаниям, следовательно, ее выполнение можно отложить на послеродовый период [V, D]. Особенно скрупулезно необходимо

Продолжение на стр. 46.

F.A. Peccatori, H.A. Jr. Azim, R. Orecchia et al.

Онкологические заболевания и беременность

Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии по диагностике, лечению и организации наблюдения за больными

Продолжение. Начало на стр. 45.

разрабатывать тактику местного лечения у больных раком грудной железы, диагностированным в I триместре беременности. При планировании органосохраняющей операции следует учитывать, что перенесение лучевой терапии на послеродовый период (с отсрочкой этого лечения на >6 мес) повышает риск местного рецидивирования (Z. Chen et al., 2008). Таким образом, необходимо обсудить с пациенткой потенциальные риски и пользу, которые несут с собой как различные оперативные подходы, так и отсрочка проведения лучевой терапии.

Рак шейки матки

Основным методом лечения рака шейки матки служит радикальная гистерэктомия и/или лучевая терапия органов малого таза с использованием цисплатина либо без его применения. Как радикальная операция, так и радиотерапия могут привести к прерыванию беременности и смерти плода. Поэтому тех пациенток, которые желают сохранить беременность, следует информировать о том, что в стандартный план местного лечения требуется внести изменения. Остается неизвестным, ухудшает ли такая коррекция прогноз.

Выбор метода лечения зависит от стадии процесса и срока гестации. На ранних стадиях рака шейки матки лечение можно отложить до наступления родов при условии, что на этот период за больной будет установлено тщательное наблюдение [V, B].

При дальнейшем прогрессировании заболевания у женщин, желающих сохранить беременность, следует точно определить радиологическую и хирургическую стадии процесса (IB1, IB2, IIA), для того чтобы объективизировать выбор между выжидающей тактикой и немедленным лечением [V, C].

Как метод распознавания метастазов в лимфоузлах, МРТ органов малого таза обладает высокой чувствительностью (C. Balleyguier et al., 2013), хотя золотым стандартом при этом остается лимфаденэктомия. Несмотря на то что у беременных, по сравнению с небеременными пациентками, риск кровотечений и других осложнений выше, лапароскопическая лимфаденэктомия является вполне безопасным вмешательством (J. Shepherd, 2012).

В случае распространенного (в пределах органа) процесса или наличия опухоли, сопряженной с высоким риском, допустимо назначение платины, которую сочетают с приемом паклитаксела или используют изолированно (P. Morice et al., 2012; R. Fruscio et al., 2012). Эффективность такого подхода не зависит от наличия либо отсутствия беременности.

В высокоспециализированных центрах применяют радикальное вмешательство, предусматривающее кесарево сечение [V, B].

В таблице 1 обобщены основные положения настоящих рекомендаций по ведению беременных с раком шейки матки [V, C]. В других группах больных также допустимо использовать активные методы лечения с той или иной их модификацией (P. Morice et al., 2012; F. Amant et al., 2009).

Таблица 1. Рекомендации по ведению пациенток, у которых во время беременности диагностирован рак шейки матки

Срок гестации, на котором был установлен диагноз		Рекомендации
I триместр		Обсудите с пациенткой возможность прерывания беременности с последующим лечением, аналогичным тому, которое получают небеременные больные; если пациентка желает сохранить беременность, объясните ей необходимость тщательного наблюдения, вплоть до начала II триместра (см. ниже)
II триместр	Стадия IB1	Лимфаденэктомия: 1) узелнегативная – выжидательная тактика или химиотерапия* во время беременности с проведением гистерэктомии либо большой конизации шейки матки после родоразрешения; 2) узелпозитивная – химиотерапия* во время беременности с проведением радикальной гистерэктомии в момент родов либо химио- и лучевой терапии после родоразрешения; обсудите с пациенткой возможность прерывания беременности с последующим лечением, аналогичным тому, которое получают небеременные
	Стадии IB2-IVA	Химиотерапия* во время беременности; в зависимости от стадии процесса и степени вовлеченности лимфоузлов выполните оперативное вмешательство и/или проведите химио-/лучевую терапию после родоразрешения; обсудите с пациенткой возможность прерывания беременности с последующим лечением, аналогичным тому, которое получают небеременные
	Отдаленные метастазы	Химиотерапия во время беременности; обсудите с пациенткой возможность прерывания беременности с последующим лечением, аналогичным тому, которое получают небеременные
III триместр		Отложите лечение до окончания беременности и рассмотрите возможность индукции преждевременных родов

* Цисплатин (75 мг/м^2 1 раз в 3 нед) или карбоплатин ± паклитаксел 1 раз в 1 или 3 нед

Таблица 2. Рекомендации по системной терапии больных, у которых во время беременности диагностирован рак грудной железы

Подтип рака грудной железы	Рекомендации
Гормончувствительный	Гормональные средства (рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона, тамоксифен) во время беременности противопоказаны. На ранних стадиях (адъювантный, неоадъювантный): 1) при узелпозитивных вариантах и/или наличии признаков агрессивного течения болезни («люминальный B» рак) до наступления II триместра следует избрать выжидательную тактику, после чего начать химиотерапию с применением антрациклина; пациенток, у которых заболевание диагностировано в III триместре, нужно проконсультировать в индивидуальном порядке; у части из них лечение допустимо отложить на послеродовый период; 2) при узелнегативных, низкопролиферативных вариантах («люминальный A» рак) за пациентками необходимо установить наблюдение до момента родоразрешения, после чего следует начать гормональную терапию; при появлении метастазов до наступления II триместра следует выбрать выжидательную тактику, после чего начать химиотерапию с применением антрациклина
HER2-позитивный	Во время беременности HER2-специфическое лечение противопоказано. На ранних стадиях (адъювантный, неоадъювантный): 1) до наступления II триместра следует выбрать выжидательную тактику, после чего начать химиотерапию с применением антрациклина, который назначают до момента родоразрешения; в случае необходимости к этой терапии во время беременности могут быть добавлены таксаны; 2) после родов допустимо назначить трастузумаб; 3) пациенткам, у которых заболевание диагностировано в III триместре, можно назначить химиотерапию; цель ведения таких больных заключается в своевременном родоразрешении; при появлении метастазов уже в I триместре может понадобиться немедленное назначение химиотерапии и/или трастузумаба – в этой ситуации необходимо обсудить с больной возможность прерывания беременности; при отказе пациентки следует выбрать тактику, используемую на ранних стадиях заболевания
Тройной негативный	На ранних стадиях (адъювантная, неоадъювантная терапия): 1) до наступления II триместра следует выбрать выжидательную тактику, после чего начать химиотерапию с применением антрациклина, который назначают до момента родоразрешения; в случае необходимости к этой терапии могут быть добавлены таксаны; 2) пациенткам, у которых заболевание диагностировано в III триместре, можно назначить химиотерапию; цель ведения таких больных заключается в своевременном родоразрешении; при появлении метастазов уже в I триместре может понадобиться немедленное назначение химиотерапии, в этой ситуации необходимо обсудить с больной возможность прерывания беременности. При отказе пациентки следует выбрать тактику, используемую на ранних стадиях болезни

Системная терапия

Общие принципы химиотерапии, применяемой во время беременности

Химиотерапию не следует назначать во время I триместра беременности [IV, D], поскольку при этом риск формирования врожденных аномалий развития достигает 20% (H. Azim et al., 2010). С теми пациентками, которым химиотерапию следует начинать в I триместре, нужно обсудить возможность прерывания беременности [IV, B]. Назначение химиотерапии во II и III триместрах не приводит к достоверному возрастанию риска аномалий развития. В то же время следует учитывать, что не все химиотерапевтические средства, даже если их назначать по окончании I триместра, обладают сопоставимым профилем безопасности (H. Azim et al., 2010). Эта проблема будет рассмотрена в соответствующих разделах.

Расчет дозы следует проводить по стандартным методикам, используемым при лечении небеременных [IV, B]. Однако необходимо принимать во внимание, что фармакокинетика ряда цитостатических средств во время беременности может меняться (K. van Calsteren et al., 2010).

Последняя доза цитостатика должна быть принята за 3 нед до предполагаемого срока родов для того, чтобы родоразрешение не пришлось на период надира [IV, B]. В то же время спонтанные роды могут начаться после 34-й недели беременности, вследствие чего химиотерапевтический препарат нельзя принимать после 33-й недели гестации. Риски минимизируются, если лекарственное средство, в частности доксорубицин, эпирубицин и паклитаксел, вводят 1 раз в неделю. Показано, что такое применение снижает риск гематологических побочных эффектов и укорачивает период надира (G. Ellis et al., 2011; J. Sparano et al., 2008). Следовательно, у беременных с онкологической патологией целесообразно рассмотреть возможность использования именно такой схемы приема данных препаратов [IV, C].

Рак грудной железы

У беременных показания для проведения системной терапии при данной патологии такие же, как и у небеременных. При этом следует принимать во внимание как гестационный срок на момент постановки диагноза, так и предполагаемую дату родов. В таблице 2 обобщены основные положения настоящих рекомендаций по ведению беременных в зависимости от гестационного срока и подтипа рака грудной железы [IV, B].

Поскольку для проведения химиотерапии при беременности наиболее весомой доказательной базой обладает антрациклин, этот препарат считается у таких пациенток средством выбора (E. Cardonick et al., 2010; S. Loibl et al., 2012; K. Hahn et al., 2006; F. Peccatori et al., 2009) [III, A]. Ни одна из существующих схем химиотерапии не имеет каких-либо преимуществ перед другими аналогичными схемами. Следовательно, выбор должен основываться на индивидуальном опыте терапии небеременных больных в каждом конкретном

лечебном учреждении. По данным ряда исследований, кардиотоксические эффекты антрациклина на организм плода отсутствуют (E. Cardonick et al., 2010; S. Loibl et al., 2012; K. Hahn et al., 2006; F. Peccatori et al., 2009).

Согласно результатам работ, выполненных на экспериментальных моделях, транспорт паклитаксела и доцетаксела через плаценту минимален, что можно объяснить выраженной экспрессией P-гликопротеина в этом органе (K. van Calsteren et al., 2011). В недавнем систематическом обзоре, в котором анализировали данные пациенток (n=50) с раком грудной железы, было показано, что таксаны не оказывают негативного влияния на исходы беременности (F. Zagouri et al., 2013). Аналогичные результаты получены при изучении европейского (n=15) и американского (n=14) канцер-регистров (S. Loibl et al., 2012; E. Cardonick et al., 2012). Таким образом, у беременных при наличии, с одной стороны, соответствующих показаний (рака грудной железы), а с другой – противопоказаний к антрациклинам назначение таксанов рекомендовать можно [IV, C]. У небеременных больных наиболее эффективной терапией является прием паклитаксела (1 раз в нед в дозе 80 мг/м^2) или доцетаксела (1 раз в 3 нед в дозе 100 мг/м^2). Назначение паклитаксела у беременных требует тщательного наблюдения. Паклитаксел имеет наиболее оптимальный профиль токсичности (J. Sparano et al., 2008), не требует ни проведения премедикации высокими дозами стероидов, ни профилактического применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Данные, касающиеся безопасности доцетаксела, крайне ограничены. Поэтому назначение препарата допустимо лишь по неотложным показаниям [V, C]. Следовательно, у беременных с раком грудной железы наиболее предпочтительными лекарственными средствами являются таксаны [V, C].

Назначение тамоксифена противопоказано на любом сроке беременности, поскольку этот препарат вызывает пороки развития плода (G. Braems et al., 2011) [V, E].

Трастузумаб – моноклональное антитело, которое, начиная со II триместра беременности, в больших количествах проходит через плаценту (N. Pentsuk et al., 2009).

В нескольких исследованиях было показано, что трастузумаб, назначаемый во II и III триместрах беременности, значимо повышает риск олигоангидрамниона (H. Azim et al., 2010; F. Zagouri et al., 2013). Таким образом, у HER2-позитивных больных трастузумаб, как и другие HER2-специфические препараты, можно назначать только после родоразрешения [IV, D].

Лимфома

Неходжкинская лимфома (НХЛ) низкой степени злокачественности поражает преимущественно лиц пожилого возраста и редко диагностируется у молодых женщин, в т. ч. во время беременности. Если же это заболевание распознано, оно нередко имеет бессимптомное течение и не требует немедленной терапии. Поэтому за такими пациентками до конца беременности нужно установить тщательное наблюдение [V, B].

У больных с агрессивным течением НХЛ лечение следует назначать незамедлительно. Если диагноз выставлен на ранних этапах, уже в I триместре, следует обсудить возможность прерывания беременности, поскольку назначение химиотерапии обусловливает высокий риск аномалий плода [IV, B]. В стандартных ситуациях для лечения НХЛ используют схему CHOP [V, B]. Этот же протокол следует выбирать и при беременности. Показано, что проведение терапии во II триместре ассоциируется с благоприятными исходами беременности (B. Brenner et al., 2012).

Назначение беременным с B-клеточной лимфомой ритуксимаба увеличивает риск B-клеточного истощения у новорожденных (H. Azim et al., 2010). Пациенткам, которым планируется назначить ритуксимаб, следует рассказать о том, что данный препарат может оказать негативное воздействие на иммунитет плода. Риск неблагоприятных последствий не исчезает, даже если после рождения у ребенка происходит восстановление количества B-клеток. Таким образом, ритуксимаб следует назначать тем беременным, у которых откладывание этой терапии на послеродовый период приведет к существенному ухудшению прогноза [V, C].

Беременные с лимфогранулематозом, требующие неотложной химиотерапии, могут, начиная со II триместра, получать ее по схеме ABVD [V, B], которая не приводит к каким-либо нарушениям развития плода (H. Azim et al., 2010).

Лейкемия

В таблице 3 обобщены рекомендации по ведению беременных с лейкемией [IV, B].

При острой миелоидной лейкемии принято использовать даунорубицин либо идарубицин в комбинации с цитарабином. Однако назначение этих препаратов беременным ассоциируется со значительным риском для плода, возможно, вследствие высокой трансплацентарной проницаемости [V, D] (H. Azim et al., 2010).

В литературе описано свыше 200 случаев терапии беременных с хронической миелоцитарной лейкемией. Имеются данные о безопасном использовании интерферона-альфа даже в I триместре беременности (F. Peccatori et al., 2009). Результаты применения специфических средств отсутствуют, исключение составляет иматиниб, который можно считать безопасным только в том случае, если его назначают во II или III триместрах (H. Azim et al., 2010; S. Pye et al., 2008).

Таблица 3. Рекомендации по ведению пациенток, у которых во время беременности диагностирована лейкемия

Лейкемия	Тактика в зависимости от срока гестации		
	I триместр	II триместр	III триместр
Острая (миелоидная или лимфоидная)	Обсудите возможность прерывания беременности	Индукционная терапия с применением доксорубицина и цитарабина	Индукция родов и инициация терапии после родоразрешения
Острая промиелоцитарная лейкемия	Обсудите возможность прерывания беременности	Доксорубицин и ATRA (полностью транс-ретиноевая кислота)	Индукция родов и инициация терапии после родоразрешения
Хроническая миелоцитарная лейкемия	Интерферон-альфа	Интерферон-альфа или иматиниб	Интерферон-альфа или иматиниб

Таблица 4. Рекомендации по ведению пациенток, у которых во время беременности диагностирована саркома мягких тканей, опухоли яичника или рак легкого

Опухоль	Тактика в зависимости от срока гестации		
	I триместр	II триместр	III триместр
Саркома мягких тканей	Наблюдать до наступления II триместра; при необходимости проведения неотложной терапии обсудить возможность прерывания беременности	Монотерапия доксорубицином (60-75 мг/м^2)	
Рак яичника	Наблюдать до наступления II триместра; при необходимости проведения неотложной терапии обсудить возможность прерывания беременности	Карбоплатин (в дозе, обеспечивающей AUC 5 или 6) + паклитаксел 1 р/нед (80 мг/м^2)	
Опухоль яичника из герминативных клеток	Наблюдать до наступления II триместра; при необходимости проведения неотложной терапии обсудить возможность прерывания беременности	Цисплатин (75 мг/м^2) и паклитаксел 1 р/нед (80 мг/м^2)	
Немелкоклеточный рак легкого	Наблюдать до наступления II триместра; при необходимости проведения неотложной терапии обсудить возможность прерывания беременности	Карбоплатин (в дозе, обеспечивающей AUC 5 или 6) + паклитаксел 1 р/нед (60-80 мг/м^2)	Карбоплатин + паклитаксел 1 р/нед; если опухоль диагностирована в конце III триместра, обсудить возможность индукции преждевременных родов с последующим проведением терапии

Прочие опухоли

Меланома – одна из наиболее распространенных опухолей, диагностируемых во время беременности (H. Hoekstra, 2008). Согласно результатам недавнего исследования, потенциально безопасной является схема SLNB с использованием витального красителя метиленовый синий (R. Andtbacka et al., 2013). В результате до того, как будут получены более исчерпывающие данные, целесообразно приостановить применение схемы SLNB с технецием-99. Сведения о безопасности ипилимумаба и вемурафениба, которые назначают беременным больным, у пациенток с меланомой отсутствуют, вследствие чего их применять не следует [V, D]. Если это представляется клинически целесообразным, можно использовать интерферон-альфа, который у беременных характеризуется приемлемым профилем безопасности.

В таблице 4 представлены рекомендации по лечению солидных опухолей на поздних, в т. ч. метастатических, стадиях [V, C]. Данные рекомендации основаны на результатах небольших исследований и описаниях отдельных случаев.

У беременных с саркомой мягких тканей на стадии метастазов рекомендуется использовать монотерапию доксорубицином. Рекомендация обоснована опытом безопасного применения доксорубицина у беременных со злокачественными опухолями другого типа. Существует описание 9 случаев использования при беременности комбинации доксорубицина и ифосфамида (O. Mir et al., 2012). Тем не менее крайне мало информации о профиле безопасности ифосфамида у беременных, высокой степени его токсичности, отсутствии каких-либо преимуществ комбинированного лечения в отношении выживаемости (I. Judson et al., 2012), что обусловливает наиболее предпочтительным подходом у таких пациенток монотерапию доксорубицином [V, C].

Лечение опухолей яичника из герминативных клеток традиционно сводится к применению схем, основанных на использовании этопозида и платины (BEP или EP). По данным ряда исследований, эти схемы являются потенциально безопасными (F. Ghaemmaghami et al., 2009), однако соответствующие препараты, особенно этопозид, также в той или иной мере токсичны. Так, известно, что их назначение несколько повышает риск задержки внутриутробного развития плода и осложнений периода новорожденности, в частности миелосупрессии (F. Ghaemmaghami et al., 2009; E. Cardonick et al., 2010; J. Han et al., 2005; C. Peterson et al., 2010). Последняя была описана, по меньшей мере, у 6 новорожденных, тогда как общее количество случаев назначения этих схем у беременных составляет около 40. Альтернативной схемой, которую допустимо использовать во время беременности, является комбинация цисплатина и паклитаксела [IV, C]. Кроме того, монотерапия паклитакселом эффективна при рецидивирующих опухолях из герминативных клеток (C. Bokemeyer et al., 1996). Недавно данный препарат был включен в комбинацию с другими противоопухолевыми средствами, в частности цисплатином, которые предназначены для лечения рецидивирующих опухолей из герминативных клеток у небеременных (G. Kondagunta et al., 2005).

В литературе описано около 50 случаев развития рака легкого у беременных (H. Azim et al., 2010). В то же время с учетом тенденции к росту табакокурения среди молодежи можно предположить, что количество таких случаев будет увеличиваться. Во время беременности следует избегать назначения антиметаболитов (например, гемцитабина и пеметрекседа). Наиболее предпочтительной комбинацией является карбоплатин и паклитаксел, назначаемые 1 раз в нед [V, C]. Эти средства применялись при раке яичника и легкого, причем профиль их токсичности был признан приемлемым. Данных об использовании ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста недостаточно, вследствие чего эти препараты назначать не рекомендуется.

Peccatori F.A., Azim H.A. Jr., Orecchia R. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct; 24 Suppl 6: vi160-70.

Сокращенный перевод с англ. ***Глеба Данина***

«Популярна вірусологія» – проект, спрямований на елімінацію вірусів свідомості, що являють собою спрощення, які, підкорюючи розум, примушують соціум працювати проти себе та бути на боці зла. Цього разу мова йтиме про сімейного лікаря – чергове запозичене ноу-хау, яке починаючи з 90-х років XX ст. у вигляді пропагандистського кліше наполегливо поширюється в народ з кабінетних надр.

Сімейна медицина: вперед у минуле?

Актуальність цієї проблеми пояснюється не лише спротивом (більше прихованим, аніж відкритим) до адміністративного запровадження інституту сімейного лікаря, але й низкою тектонічних зрушень у медичній сфері, які стануть неминучими і запровадять принципово нові (нові – не означає кращі) «правила гри», від яких постраждають усі, можливо, навіть ті, хто давно перейшов у сегмент приватної медицини. Виняток становлять лише ті громадяни України, які отримують лікування за кордоном.

«Поняття «лікар загальної практики – сімейної медицини» утворилося еволюційним шляхом в історичних умовах часу в багатьох європейських країнах. Процес упровадження сімейної медицини в Україні – тривалий і непростий – почався з експерименту у Львівській області у 1987 р., коли у м. Дрогобичі було відкрито першу амбулаторію загальної практики – сімейної медицини. З 1995 р. триває підготовка сімейних лікарів за програмою, затвердженою Міністерством охорони здоров'я України», – такі дані про історію розвитку сімейної медицини на теренах колишнього СРСР представлені у Вікіпедії.

Підставою для реформування професійної діяльності дільничних лікарів (терапевтів та педіатрів) у системі первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) та проведення експерименту з підготовки лікарів загальної практики стали постанова Ради Міністрів СРСР «Основні напрямки розвитку охорони здоров'я населення і перебудови охорони здоров'я СРСР у XII п'ятирічці і на період до 2000 р.» від 19.11.1987 р. № 1318 та наказ МОЗ СРСР «Про проведення експерименту з підготовки лікарів загальної практики» від 08.12.1987 р. № 1284.

Поверхневий аналіз цієї інформації дає змогу зробити попередній висновок, що ідея впровадження інституту сімейного лікаря бере свій початок з «доукраїнських» часів. Це свідчить про певні проблеми у відомій радянській системі охорони здоров'я, створеній М.О. Семашко, – найкращій у світі моделі за результатами конференції ВООЗ (м. Алма-Ата, Казахстан, 1978 р.). Навіть більше – авторитетна світова медична інституція рекомендувала модель Семашка як форму організації ПМСД для інших країн, у тому числі й для тих, на які ми сьогодні рівняємося.

Слід зауважити, що основою радянської охорони здоров'я була система надання амбулаторно-поліклінічної допомоги. Дільничний лікар був її центральною дійовою особою. М.О. Семашко зазначав: «Дільничний принцип дає можливість лікарю краще знати свою ділянку, умови праці та побуту свого населення, виявляти осіб, які часто і тривало хворіють, знати своїх пацієнтів, проводити не тільки лікувальні, але й профілактичні заходи, мати кращі методи боротьби з виникненням і поширенням інфекційних хвороб. Дільничний лікар у такому випадку стає домашнім лікарем, другом сім'ї». Створюючи посади дільничних лікарів, радник В.І. Леніна з медичних питань М.О. Семашко вважав, що це буде фактично сімейний лікар, який несе відповідальність за всіх мешканців на певній дільниці.

Проблеми моделі Семашка і мотивації щодо запозичення інституту сімейного лікаря були детально описані академіком РАМН І.М. Денисовим у статті «Развитие семейной медицины – основа реорганизации первичной медико-санитарной помощи населению Российской Федерации», опублікованій у 2007 р. у журналі «Главврач».

На думку вченого, система організації роботи поліклініки та умови діяльності дільничного лікаря в останні десятиліття не сприяли становленню його як кваліфікованого домашнього лікаря. Причиною цьому стала хвиля надмірної спеціалізації на рівні поліклінік, яка зруйнувала ідею створення спеціальності «домашній лікар» і привела до появи посади дільничного терапевта, який сьогодні надає хворим тільки терапевтичну допомогу й лише з обмеженого переліку захворювань. Цьому сприяла поява в поліклініках численного кола фахівців – пульмонологів, нефрологів, ендокринологів, алергологів, ревматологів, геронтологів, гастроентерологів та ін. Контролюючі органи, перевіряючи роботу дільничного лікаря, помічаючи недоліки в діагностиці та лікуванні, вважали основною причиною його помилок те, що він не направив хворого на консультацію до фахівця вузького профілю. Надалі дільничний терапевт почав направляти хворих до фахівців для «підстраховки», навіть за відсутності реальної потреби.

Окрім того, багато лікувально-профілактичних функцій та лікарських маніпуляцій (складових базової підготовки дільничного лікаря-терапевта) були передані іншим спеціалістам амбулаторно-поліклінічної ланки, що призвело до втрати спадкоємності (послідовності) в роботі дільничного лікаря-терапевта та інших спеціалістів при визначенні індивідуальної тактики збереження здоров'я пацієнта. Дільничний терапевт перестав бути центральною фігурою в первинній ланці охорони здоров'я і координатором «медичного маршруту пацієнта». Знизився його авторитет і зменшилася довіра до нього. Диференціація медичних спеціальностей в амбулаторно-поліклінічних закладах перетворила дільничного лікаря на свого роду диспетчера. Відсутність механізмів впливу на сім'ю, неадекватне ставлення пацієнтів до свого здоров'я і багато інших чинників не дали можливості втілити в життя ідею створення посади дільничного лікаря як центральної фігури охорони здоров'я. Поліклініка припинила відповідати за здоров'я пацієнта.

Обґрунтовуючи необхідність переходу до продукту капіталізму сімейної медицини, академік І.М. Денисов зауважив: «Не потрібно розглядати інститут сімейної медицини лише як найбільш економічний і раціональний спосіб організації медичної допомоги. Це механічний підхід. До людини, її здоров'я та хвороб необхідно мати інтегральний підхід. Це і є завдання лікаря загальної практики (сімейного лікаря)».

Капітуляція «переможців»

Аналізуючи аргументи мотиваційної частини щодо запровадження процесу вдосконалення надання ПМСД, слід звернути увагу на беззастережну капітуляцію країни-переможця в організації надання первинного рівня медичної допомоги перед цивілізацією зиску і капіталу всього за 9 років після всесвітнього визнання моделі Семашка найкращою. З'ясувалося, що продукт гуманізму виявився нестійким до процесів спеціалізації. Головна структурна одиниця амбулаторно-поліклінічної допомоги СРСР – дільничний лікар – перетворився на дільничного терапевта, який, делегувавши свої повноваження фахівцям вузького профілю, втратив авторитет, довіру та повагу у суспільства, залишивши пацієнта нічийним. Але справжньою катастрофою стала втрата інтегрального підходу в лікуванні хвороб. Невідомою також визнана доля самого інтегрального мислення, яке, залишивши первинний рівень, зникло у невідомому напрямку.

Відсутність інтегрального підходу у лікуванні хвороб та втрата інтересу до пацієнта з боку лікаря стали актуальними проблемами, які, на думку вищого медичного керівництва країни, можна вирішити лише завдяки сімейному лікарю – фахівцю, наділеному повноваженнями медичного нагляду за громадянином, в обов'язки якого входить лікування чітко визначеного спектра захворювань і проведення певного переліку обов'язкових маніпуляцій.

На сьогодні можна почути багато зворушливих висловлювань з вуст медичних функціонерів про те, як за кордоном сімейний лікар супроводжує людину від дня її народження до самої смерті (промовисте свідчення про рівень розуміння сімейної медицини), проте донині не відомо, в якій мірі сімейний лікар залишається джерелом інтегрального терапевтичного підходу на Заході. Більше того, Західна Європа та Північна Америка є епіцентром фахового подрібнення, і за логікою в цих країнах мали б відбутися аналогічні процеси занепаду та девальвації загальної медичної практики.

«Перемога» сімейної медицини в США

Те, що процеси спеціалізації невпинно ведуть до занепаду «врачєванія», було відомо давно. За даними професора Роберта Веллейс (Університет Айови), у США до середини XX ст. майже всі лікарі займалися загальною практикою без обмежень. Аналогічна ситуація протягом XIX – початку XX ст. спостерігалася і в країнах Європи. Зруйнував порядок речей стрімкий розвиток медичної науки. Величезний об'єм накопичених знань примусив лікарів звузити спектр послуг: консультувати пацієнтів тільки з певним типом захворювань та проводити лише окремі види процедур. Вони створювали профільні організації залежно від обраної ними професійної сфери. До середини XX ст. налічувалося близько 24 таких колегій, і багато американських лікарів, відмовившись від загальної лікарської практики, виявили бажання отримати сертифікат фахівця. Ця тенденція підкріплювалася соціальними та економічними факторами: робота спеціаліста вузького профілю вважалася більш престижною в очах громадськості, краще оплачувалася порівняно з такою лікарів загальної практики. До 1950-х років не більше третини випускників вищих медичних навчальних закладів США отримували спеціалізацію лікаря загальної практики, причому цей показник продовжував знижуватися.

У відкритих джерелах, перекладених на українську/російську мову, можна знайти багато інформації про прозріння американського народу, яке позначилося сплеском громадянської активності та «перемогою» сімейної медицини, яка у 1969 р., хоча й останньою (!) серед усіх інших спеціальностей, але все ж таки отримала формальне визнання шляхом створення Американського комітету загальної практики. Проте переможні реляції апологетів загальної медичної практики не повинні заважити розумінню логіки простих ринкових відносин. Ведучи мову про прозріння американців, передусім йдеться про сімейних лікарів, які доклали чимало зусиль задля того, щоб вибороти собі «місце під сонцем» у конкурентній боротьбі з фахівцями вузького профілю, довівши свою необхідність пацієнтам та уряду. До речі, суспільна необхідність – це обов'язкова вимога для здобуття почесного звання представника вільної професії.

Недосліджені сторінки радянської медицини

Наблизитися до визначеності у питанні доцільності чи недоцільності впровадження в Україні інституту сімейного лікаря можливо лише після чесного та об'єктивного аналізу радянського періоду розвитку медичної практики, принаймні тієї її частини, яка має відношення до обговорюваної теми.

Повертаючись у минуле, слід відзначити безпрецедентний крок радянської системи у напрямку доступності медичної допомоги усім без винятку верствам населення. Проблема доступності була вирішена шляхом створення «правил гри», які дали змогу вивести в медичну

КОЛОНКА ШЕФ-РЕДАКТОРА

сферу через соціальні ліфти необхідну кількість потрібної якості людей, структурувати їх у медичній ієрархії та примусити працювати на умовах служіння. З метою запобігання комерціалізації медичної діяльності був створений потужний державний репресивно-наглядовий апарат.

Щодо якості лікування, то важливу роль відігравала спеціалізація в освіті та практиці, про що свідчить організація акушерської допомоги, яка наочно продемонструвала різницю в якості обслуговування вагітних: якщо в Австралії у 70-80-х роках XX ст. пологи під наглядом лікаря загальної практики були нормою, то в європейській частині СРСР – надзвичайною подією. На цьому прикладі важливо розуміти, що різниця у підходах до медичного супроводу роділлі пояснювалася передусім різницею в ефективності використання фінансових ресурсів (кількість та якість медичної допомоги на витрачений карбованець), яка в СРСР принципово відрізнялася у кращий бік від країн, які зазвичай називаються економічно розвиненими. Аналогічні приклади можна навести й в інших сферах.

Таким чином, процеси спеціалізації не обійшли стороною й СРСР. Більше того, країна «світлого майбутнього» навіть була в їх авангарді поряд з такими державами, як США, Канада, Австралія та ін. На рівні ПМСД дільничний лікар де-факто став кардіопульмонологом, передавши велику кількість повноважень спеціалістам вузького профілю. Технічний прогрес та спеціалізація ускладнили систему і, насправді, сприяли переміщенню амбітних і здібних людей у сегмент вузькопрофільної допомоги. Рушійною силою цього процесу були й егоїзм пізнання, і творча енергія, і прагнення до досконалості, і престиж, і честолюбство.

Необмежені можливості в розпорядженні національним багатством та перерозподілі національного доходу в інтересах трудового народу дозволило СРСР перестрибнути кілька сходинок у напрямку спеціалізації медичної допомоги, тоді як у більшості країн світу ці процеси розвивалися тривалим природно-еволюційним шляхом у міру зростання індивідуальної платоспроможності громадян.

Таким чином, важливо розуміти, що медична допомога роділлі, дитині, надана лікарем загальної практики, – це вимушений крок, зумовлений фінансовою неспроможністю пацієнта, а глобальні проблеми радянської та пострадянської медицини ніяк не пов'язані зі спеціалізацією. Ці проблеми носили й носять інституційний характер і стали похідними формування ринкових відносин у бюджетній соціальній сфері, що, висловлюючись медичною термінологією, є патологічним явищем. Спеціалізація та сімейна медицина є лише ширмами для прикриття набагато більшого і глибшого соціального процесу, який відбувся в українській медицині та ідеологічні засади якого були закладені ще за радянських часів. Ідеться про сегрегацію за соціальним походженням, яка була невід'ємною частиною виникнення ринкових відносин у бюджетній сфері, та фахову дисперсію.

Сегрегація традиційно вважається негативним явищем, але, як і інші демонізовані бренди, не є абсолютним злом. До того ж на Заході можна знайти безліч прикладів дискримінації, яка у більшості випадків здійснювалася за гендерними та расовими ознаками. Але відсічення за допомогою корупційних механізмів від прибуткових напрямків на ринку медичних послуг найбільш моральної частини медичної спільноти архітекторами побудови справедливого суспільства виглядає дещо неочікуваним. Вивчення цих подій допоможе зрозуміти активну промоцію інституту сімейного лікаря надзвичайно вузьким колом так званих медичних управлінців, яка відбувається за мовчазною згодою медичного істеблішменту.

Отже, в міру втрати здатності репресивно-наглядової системи пригнічувати комерційні прагнення в радянській медицині встановлювалися нові непублічні «правила гри», які сприяли невпинній підготовці потрібних ринку фахівців. Дільничний терапевт та дільничний педіатр до цього переліку не увійшли, оскільки, будучи орієнтовані на профілактику хвороб, були позбавлені неофіційної ринкової складової оплати праці, що сприяло маргіналізації і порушенню процесів самовідтворення у державному секторі.

Не менш драматично розгорталася ситуація і в ринковому секторі медичної сфери. Нелегальне становище виявилося не дуже сприятливим для процесів інституціалізації і напрацювання правил та норм поведінки в умовах «заробляння коштів на людській біді». Фаховим медичним середовищам не вдалося отримати економічну та юридичну суб'єктність та створити справжні професійні асоціації, які б відпрацювали критерії допуску осіб до комерційної діяльності у такій делікатній сфері, як медична (негативна кадрова селекція), і, що не менш важливо, захищали б ринок від кадрового перенасичення.

Важливо зазначити, що перенасичення будь-якого ринку, у т. ч. й медичного, неодмінно призводить до захисного закриття системи. У свою чергу, будь-які закриті системи завжди підлягають ентропії. Причиною розпаду буде негативна енергія внутрішнього соціального конфлікту, що, власне, і є тим самим порушенням самовідтворення.

Доля інтегрального мислення

Усі вищеописані процеси мали й продовжують мати безумовний негативний вплив на інтереси пацієнта, оскільки визначення багатьох потрібних професійних навичок та людських рис у лікаря, у т. ч. здатності до інтегрального та стратегічного мислення, не може відбуватися у середовищі, що занепадає, навіть у тому випадку, коли за такі якості будуть конкурувати або про них турбуватимуться чиновники на всіх рівнях. Не менш важливо розуміти, що здатність до інтегрального мислення можна розвинути в обмеженої кількості осіб. У країнах, де інститут сімейної медицини утворився еволюційним шляхом і які ми звикли називати розвиненими, ці особи давно перемістилися на вторинний чи третинний рівень надання медичної допомоги за результатами більш успішного навчання. У цьому місці доречно визначити один принциповий момент: на Заході в сферу сімейної медицини потрапляють найменш успішні представники медичної спільноти. Щоб у цьому переконатися, достатньо поїхати до Варшави і поцікавитися їхньою організацією медичного простору. Саме тому навряд чи можна собі уявити ситуацію, коли б у США на лікарів амбулаторій загальної практики або середовище парамедиків покладалися найвищі очікування щодо масштабності мислення та здатності робити максимальну кількість правильних висновків з мінімальної кількості інформації.

Ще важче припустити, що у США лікарі за рекомендацією Всесвітньої організації охорони здоров'я або за законодавчим актом Конгресу намагалися б інсталювати в свою медичну систему модель Семашка з метою знайти турботливого опікуна для пацієнта та забезпечити інтегральний підхід до лікування його захворювань.

Таким чином, на запитання: «Чому в Україні втрачено інтегральний підхід у лікуванні хвороб?», можна сміливо відповісти, що він зник разом з людьми, здатними до інтегрального мислення. Якщо на Заході вони перейшли на інші рівні надання медичної допомоги, то в Україні вони або виїхали за кордон, або змінили сферу діяльності.

Замість висновків

В Україні впровадження інституту сімейного лікаря має низку особливостей:

- починаючи з 1996 р., жодний медичний університет не скористався самоврядними повноваженнями і поряд з відкриттям стоматологічних та фармацевтичних факультетів не оголосив набір абітурієнтів з метою підготовки сімейних лікарів ні на комерційній, ні на державній основі;
- навряд чи вдасться відшукати в країні хоча б одного абітурієнта, який би виявив готовність витрачати власні кошти та час на здобуття такої «потрібної» спеціальності, як сімейний лікар;
- ніхто з апологетів та ідеологів сімейної медицини не має бажання отримувати лікування у сімейного лікаря особисто та лікувати у такого спеціаліста власних дітей або внуків, а також не бачить у майбутньому своїх нащадків сімейними лікарями.

В українській медицині, насправді, існує багато проблем, але навряд чи їх вдасться вирішити за допомогою новітніх медико-політичних маніпуляцій, розроблених новітніми медичними політтехнологами, які інститут сімейного лікаря замінюють на інститут земського ескулапа. Те, що впроваджується в Україні, не може називатися сімейною медициною, оскільки сімейний лікар – це продукт ринку, а не фантазій кабінетних мудреців.

У контексті обговорюваної проблеми окремо слід зупинитися на дискримінаційній природі характеру запроваджуваних реформ. Видатний німецький філософ кінця XVIII – початку XIX ст. Йоганн Готтліб Фіхте визначав поведінку людини у соціумі залежно від її ставлення до свободи. Вільна людина, на його думку, завжди виховує вільних людей і формує навколо себе простір свободи. За переконанням Й.Г. Фіхте, маніпуляція людиною та експлуатація її вад чи необізнаності з метою досягнення корисливих цілей (навіть найблагородніших) є аморальними та неприпустимими. Вільна людина завжди поважає свободу іншої і не має потреби у рабах. Натомість раб завжди намагається посіяти навколо себе рабство. Цілком очевидно, що будь-яку діяльність людини або групи осіб можна розглядати через цю філософську призму.

Не вдаючись до глибоких асоціативних зв'язків між реформами ПМСД та філософією Фіхте, все-таки можна констатувати, що впровадження інституту сімейного лікаря брутально порушує свободу як пацієнтів, так і лікарів, а отже, всього суспільства в цілому. Складається враження, що держава, монополізувавши ринок медичних послуг за рахунок платників податків (перерозподілу бюджетних коштів на первинний рівень), упроваджуючи адміністративні обмеження, намагається перешкодити громадянам спілкуватися з лікарями вторинної та третинної ланок, намагаючись примусити пацієнтів задовольнятися низьким рівнем допомоги. Чого лише вартий курс на знищення педіатрії! У свою чергу, підготовка та принципи формування пулу сімейних лікарів абсолютно не відповідають нормам моралі та знаходяться за межами справедливості: якщо на Заході цей процес відбувається в рамках інтелектуального відбору, то в Україні медичний істеблішмент використовує сімейну медицину як інструмент для професійної деградації обдарованої частини медичної спільноти, при цьому намагаючись перекласти на них медичну рутину, перетворюючи частину своїх колег на рабів.

Таким чином, твердження про те, що процеси спеціалізації руйнують здатність до інтегрального підходу в лікуванні хвороб або є причиною втрати інтересу лікаря до пацієнта, є безпідставними. Спеціалізація є глобальним і неминучим процесом у світовій медицині, а проблеми, які існують в українській медицині ще з часів СРСР, пов'язані з сегрегацією, негативною кадровою селекцією та відходом від елементарних норм суспільної моралі. Проблеми фрагментації системи, порушення її самовідтворення безпосередньо пов'язані з якістю «людського матеріалу». При вирішенні цієї проблеми вторинний та третинний рівні медичної допомоги будуть ущільнювати великі об'єми медичної інформації, роблячи якісні узагальнення, і спрямовувати їх до медичних університетів, даючи змогу студентам формувати цілісне уявлення не лише про хвороби, але й про світ. Допоки на освітній рівень студентам будуть передаватися не якісні узагальнення, а вульгарні спрощення з найвищих рівнів медичної соціальної піраміди, ні пацієнт, ні його хвороби не будуть розглядатися інтегрально.

Анатолій Якименко

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

Рак шейки матки и цервикальный скрининг

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) остается особо актуальной проблемой в мире и одной из наиболее часто встречающихся опухолей женских половых органов – эта патология занимает в различных странах 2-3-е место в структуре онкогинекологических заболеваний, уступая раку молочной железы и раку тела матки. Значительная вариабельность заболеваемости и смертности от РШМ в различных государствах связана с наличием национальных программ цервикального скрининга в стране и процентом охвата женского населения: согласно рекомендациям ВОЗ широта охвата целевой аудитории населения должна быть не менее 80% для обеспечения эффективности любой скрининговой программы. Основными особенностями РШМ в настоящее время являются омоложение возраста заболевания, связанное с более ранним началом половой жизни, повышение процента аденокарцином в структуре РШМ до 20%, увеличение заболеваемости после 55 лет.

Основы вторичной профилактики РШМ были заложены Г. Папаниколау в 40-х годах прошлого столетия, когда он предложил использовать цитологические исследования эпителия шейки матки для своевременного выявления предраковых состояний и их эффективного лечения, что позволяет избежать развития злокачественных процессов в шейке матки. Со времени введения цитологическое исследование позволило в некоторых странах мира с хорошо организованным скринингом снизить заболеваемость и смертность от РШМ более чем на 50%. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения, РШМ продолжает занимать одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости женской половой сферы. Признание вируса папилломы человека (ВПЧ) этиологическим фактором развития данного вида рака привело к разработке первичного метода профилактики – вакцин, призванных сформировать иммунные механизмы защиты от вируса и тем самым предотвратить развитие рака. Однако данный метод профилактики будет эффективен при повсеместной вакцинации, которая на данный момент во многих странах мира еще не введена на государственном уровне. Это определяет актуальность наличия эффективных скрининговых программ, направленных на своевременное выявление предраковых состояний как наиболее актуального и действенного инструмента борьбы с РШМ на современном этапе медицины.

Лабораторные методы составляют основу цервикального скрининга и постоянно совершенствуются, позволяя не только оценивать характер изменений эпителия шейки матки (цитологическое исследование), но и выявлять этиологический фактор развития РШМ (ВПЧ), определять конкретный генотип и оценивать вирусную нагрузку, дифференцировать эписомальную и интегрированную стадии вируса. Кроме того, лабораторная диагностика позволяет оценить факторы риска развития РШМ: состояние иммунной системы, гормональный фон, выявлять другие инфекционные агенты и оценивать состояние биоценоза влагалища. В данной статье рассматривается только цитологическое исследование как основа цервикального скрининга.

Цитологический метод диагностики

Цитологические исследования мазков, взятых с поверхности шейки матки (зоны трансформации и цервикального канала), позволяют оценить эпителий шейки матки и выявить наличие интраэпителиальных поражений различной степени злокачественности. Отцом цервикальной цитологии считается Георгиус Папаниколау, который в 1928 г. опубликовал первую статью «Новая диагностика рака». В этой работе он представил способ тестирования, позволяющий выявлять РШМ на ранних стадиях, а в 1943 г. совместно с Herbert Traut опубликовал монографию «Диагностика рака тела матки на основе мазка, взятого из влагалища», где описал данную методику цитологического исследования и применил разработанный им метод окрашивания, который по настоящее время связывают с его именем – окраска по Папаниколау. Это дало основу для формирования скрининговых программ в последующие десятилетия в различных странах мира. Программы позволили снизить заболеваемость и смертность от РШМ на 50-70%. Однако широкое использование традиционной цитологии показало имеющиеся недостатки:

• высокий процент получения некачественных мазков, требующих повторного забора материала;

• сложности качественной оценки клеточного материала (малое количество клеток или избыток клеток, наслоение клеток, механическое повреждение клеток, неправильная фиксация, присутствие клеток крови). Все это приводит к тому, что либо не удается своевременно выявить клетки с предраковыми изменениями в результате наличия обильного фона, либо нет возможности корректно оценить характер изменений в результате наслоения клеток и других факторов влияния.

Диагностическая чувствительность цитологического мазка в среднем составляет около 60%, а это значит, что в 40% результаты не соответствуют степени имеющихся изменений (являются ложноотрицательными). Это привело к поиску более эффективных методов получения качественного мазка, и в 1996 г. в США была впервые предложена жидкостная цитология (Liquid Based Cytology – LBC). Данный метод цитологии основан на том, что собранные клетки эпителия шейки матки помещают в специальную жидкую среду и направляют в лабораторию, где мазок готовится при помощи специального оборудования и затем проводится окрашивание.

Жидкостная цитология устраняет некоторые проблемы традиционной цитологии, что обеспечивает повышение диагностической чувствительности цитологического скрининга:

• сохраняет весь образец, полученный с поверхности шейки матки;

• влажная фиксация в консервирующей жидкости усиливает четкость клеточных структур и исключает появление артефактов при высушивании на воздухе;

• помогает получить тонкий репрезентативный монослойный препарат, позволяющий своевременно выявить единичные клетки с предраковыми изменениями и обосновать дополнительное обследование;

• дает возможность готовить дополнительные препараты (до 5), если первый оказался неудовлетворительным;

• образец может быть использован для проведения вспомогательных исследований: выявления инфицирования ВПЧ, определения маркеров пролиферации p16/ki-67 и других маркеров.

Однако клиницисту необходимо учитывать, что качество цитологического исследования в обеспечении эффективности вторичной профилактики (независимо от того, какой метод приготовления мазка используется) зависит от следующего:

• строгого соблюдения правил подготовки;

• качества взятия материала (соблюдения техники получения материала специальными инструментами);

• качества окраски;

• квалификации цитолога;

• стандартизации формирования и выдачи заключений.

Правила подготовки к цитологическому исследованию

В руководстве European guidelines for quality assurance incervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology 2007 г. указаны факторы, которые могут повлиять на качество получаемого мазка и которые необходимо исключить перед взятием материала для обеспечения эффективности цитологического тестирования:

• менструация, кровянистые выделения;

• воспалительный процесс во влагалище, наличие инфекции;

• менее 24 ч после полового контакта;

• тяжелая атрофия (менопауза);

• беременность, послеродовой период (до 6-8 нед после родоразрешения) и лактация;

• физические манипуляции или воздействие химических и/или медикаментозных веществ: вагинальный осмотр, применение кремов, жидкостей, любрикатов, препаратов местного действия, спринцевания (менее чем за 24 ч до взятия мазка), кольпоскопия и проведение проб с уксусной кислотой и раствором Люголя (менее чем за 24 ч), забор цервикального мазка (менее чем за 3 нед), операции на шейке матки (менее чем за 3 мес).

Все вышеперечисленные факторы могут повлиять на качество цитологического мазка и привести к получению некорректного цитологического заключения.

Правила получения и обработки материала для цитологического исследования

Цитологическая диагностика будет эффективной при получении материала не только зоны трансформации, но и эпителия цервикального канала. Именно наличие клеток этих зон говорит о качестве мазка и позволяет цитологу наиболее адекватно провести оценку характера изменений и дать цитологическое заключение. Для взятия материла должны применяться только специальные инструменты, гарантирующие получение клеток со всех указанных зон и обеспечивающие информативность препарата: щетка Валлаха (cervix brush), cervex-brushcombi, цитобраш (щетка эндоцервикальная). При направлении на цитологическое исследование или интерпретации полученных результатов особое внимание необходимо обращать на тип зоны трансформации у женщины. Согласно руководству наиболее адекватный материал можно взять только при 1 или 2 типе зоны трансформации, при 3 типе есть высокая вероятность получения недостаточного материала из цервикального канала и, соответственно, некорректности оценки наличия и степени патологических изменений.

После взятия материал наносится на стекло (в случае традиционной цитологии) и высушивается на воздухе, а в случае жидкостного цитологического исследования материал помещается в жидкую консервирующую среду с последующим формированием мазка в условиях лаборатории. После получения мазков в лаборатории проводится окрашивание – наиболее эффективным в мире признано окрашивание мазков по Папаниколау, так как именно данные краски позволяют хорошо прокрасить структуры клетки, в первую очередь ядро.

Формирование заключения цитологического исследования

Одним из факторов, обеспечивающих эффективность цитологического исследования в рамках цервикального скрининга, является указание в направлении, помимо паспортных данных о пациентке, сведений о диагнозе, дате последней менструации или длительности менопаузы, проводимом лечении (заместительной гормональной терапии, приеме оральных контрацептивов). Все эти данные позволят адекватно оценить характер изменений эпителия шейки матки и выдать адекватное цитологическое заключение.

В лаборатории цитолог в первую очередь оценивает удовлетворительность качества взятия материала: согласно руководству критериями полноценного для интерпретации мазка является наличие 8000-12000 клеток плоского эпителия для традиционной цитологии или 5000 для жидкостной при условии наличия не менее 10 клеток цилиндрического или метаплазированного эпителия. После оценки адекватности мазка цитолог на основании характера клеточных изменений формирует цитологическое заключение в соответствии с принятыми классификациями. Сегодня в мире существует несколько классификаций:

• для цитологических мазков: по Папаниколау; системе Бетесда (The Bethesda system – TBS);

• для гистологических препаратов: классификация ВОЗ; классификация CIN.

На сегодняшний день основными мировыми руководствами по цитологическому скринингу рекомендовано выдавать цитологические заключения в соответствии с системой Бетесда 2001 г., которая выделяет следующие категории изменений:

• NILM: Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (отрицательные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности).

Для оценки плоского эпителия шейки матки:

• ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения);

• ASC-H: Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL);

• LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion (интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности);

• HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion (интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности);

• Squamous cell carcinoma (инвазивная плоскоклеточная карцинома).

Для оценки цилиндрического эпителия шейки матки:

• AGC-US: Atypical glandular cells of undetermined significance (атипичные клетки железистого эпителия неясного значения);

• AGC favor neoplastic: Atypical glandular-cells, favour neoplastic (атипичные клетки железистого эпителия с подозрением на неоплазию);

• AIS: Endocervical adenocarcinoma in situ (эндоцервикальная аденокарцинома in situ);

• adenocarcinoma (аденокарцинома).

Одной из особенностей данной классификации является выделение категорий ASC-US/ASC-H для плоского эпителия и AGC-US/AGC favor neoplastic для железистого эпителия, которые позволяют своевременно заподозрить возможное наличие предраковых состояний и обосновать необходимость более углубленного обследования женщины. Выдача заключения цитологического исследования в соответствии с TBS позволяет:

• стандартизировать формат цитологических заключений во всем мире для возможности обмена опытом тактики ведения различных типов патологии;

• выделить категории ASC-US/ASC-H для плоского эпителия и AGC-US/AGC favor neoplastic и в связи с этим повысить диагностическую чувствительность цитологического скрининга.

Выводы

В настоящее время цитологическое исследование во многих странах мира остается основным методом скрининга РШМ: использование традиционного цитологического исследования или более чувствительной жидкостной цитологии зависит от возможностей в каждой отдельной стране. Несмотря на явное преимущество и доказанную эффективность в профилактике РШМ цитологического мазка при проведении скрининговых исследований по сравнению с другими методами диагностики РШМ, цитологическое исследование имеет и существенные недостатки, которые могут усложнить работу гинеколога и повлиять на своевременность лечения. В первую очередь это недостаточная диагностическая чувствительность, обусловленная высокой зависимостью от качества полученного материала.

Стремление увеличить эффективность программы скрининга и признание ВПЧ как этиологического фактора развития РШМ привело к разработке молекулярных методов выявления вируса с учетом основных эффектов воздействия вируса на клетку, которые имеют высокую диагностическую чувствительность по сравнению с цитологическим исследованием. Современные стратегии цервикального скрининга объединили эти два метода: недостаточная диагностическая чувствительность цитологического исследования дополнена высокой чувствительностью ВПЧ-тестирования. Клиницисту сочетание этих двух методов предоставит возможность своевременно выявить начальные, предраковые стадии и провести лечение, что позволит снизить заболеваемость и смертность от РШМ у женщин Украины.

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР

сінево
медична лабораторія

Понад 150 лабораторних центрів у 37 містах України

>15'000 ЛІКАРІВ ОБРАЛИ «СІНЕВО»

Міжнародний контроль якості

Найкраще світове обладнання

Автоматизований лабораторний процес

Більше ніж 1500 лабораторних тестів

4040 **Пакет № 129**
«Цервікальний скринінг»
(2 показники; ПАП-тест на основі рідинної цитології, ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68; ПЛР (у/г зіскоб, генотипування в кількісному форматі, Real-time)

4042 **Пакет № 151**
«Цервікальний скринінг з p16 та ki-67»
(3 показники; ПАП-тест на основі рідинної цитології, маркери проліферації p16 та ki-67, ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68; ПЛР (у/г зіскоб, генотипування в кількісному форматі, Real-time)

0 800 50 70 30
безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab

Мальтофер®

Железа (III) гидроксида полимальтозат

Оригинальный препарат железа из Швейцарии Fe 3+

Идеальный партнер в лечении железодефицитной анемии[1]

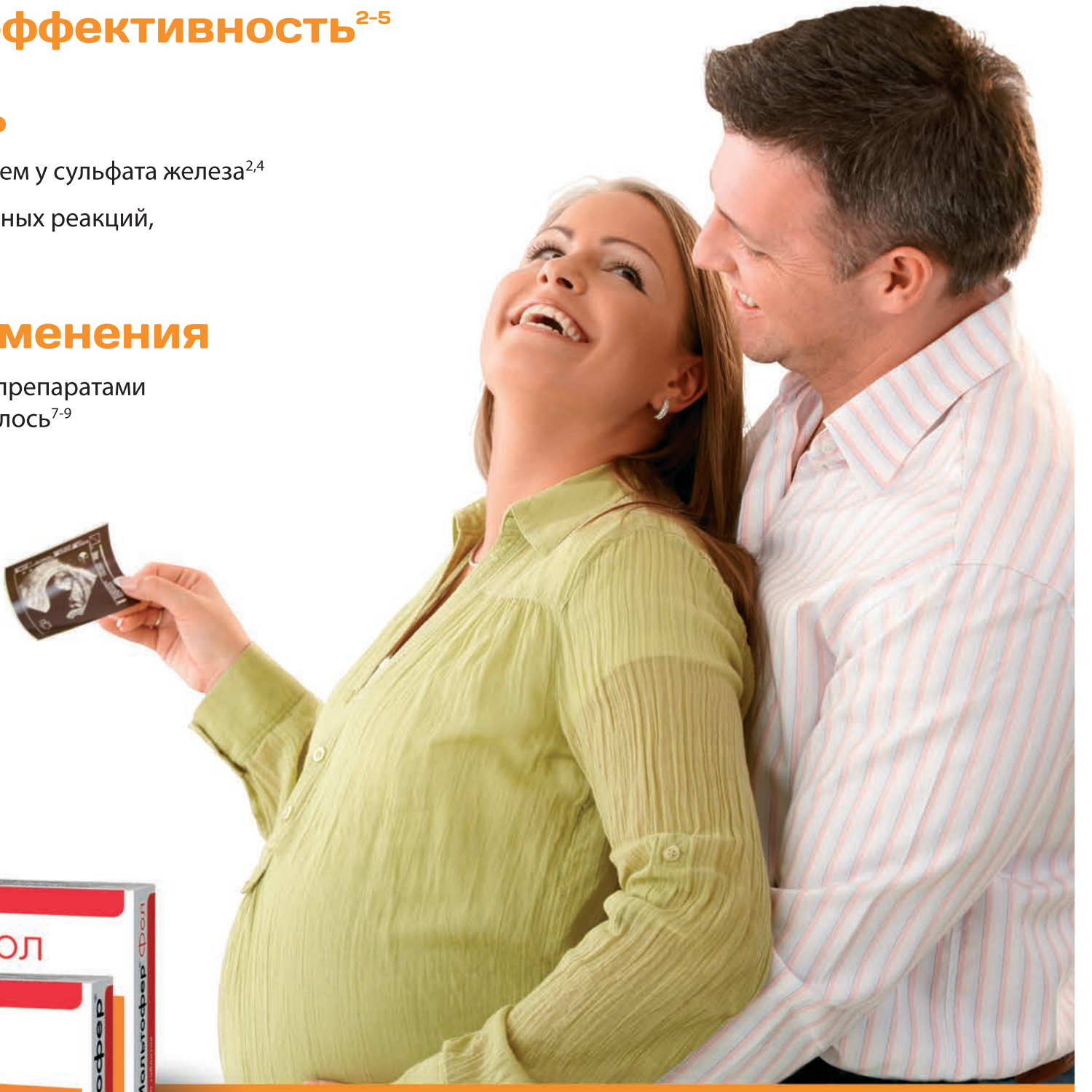
Доказанная эффективность[2-5]

Безопасность

- Токсичность в 10 раз ниже, чем у сульфата железа[2,4]
- Минимальная частота побочных реакций, меньше отказов от терапии[6]

Удобство применения

- С пищей и лекарственными препаратами взаимодействие не наблюдалось[7-9]



Литература: 1. Карпенко Н., «Лечение железодефицитной анемии при беременности»., «Здоровье Украины»., Тематический номер: гинекология, акушерство, репродуктология., №4., 2012 г. **2.** Toblli, J.E., Brignoli, R. Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 431–438. **3.** Hajnaczky, K., Demeter, J., Székely, P., Udvardi, E. Our Experiences Gained in the Tolerability Study of Maltofer® Chewing Tablet in the Prevention and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Magyar Nöorvosok Lapja 65, 1, 2002. **4.** Geisser and Müller Drug Research(1987) 37,100–104. **5.** Ortiz R., Toblli JE, Romero JD, et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Epub ahead of print. **6.** Jacobs, P., Wood, I., and Bird A.R. (2000) Better tolerance of iron polymaltose complexcompared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. Hematology, Vol. 5: 77–83. **7.** Burckhardt-Herold, S., Klotz, J., Funk, F., Büchi, R., Petrig-Schaffland, J., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose complex and Commonly Used Drugs. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 360–369. **8.** Funk, F., Canclini, C., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex and Commonly Used Medications. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 370–375. **9.** Geisser, P. In vitro Studies on Interactions of Iron Salts and Complexes with Food-Stuffs and Medicaments. Drug Research 1990; Vol. 57(6A): 439–452. **10.** Инструкции по медицинскому применению препаратов Мальтофер® и Мальтофер® ФОЛ.

MALT-FPA-112013-016

Действующее вещество: 1 таблетка содержит: 357 мг железа (III) гидроксида полимальтозат, что эквивалентно 100 мг железа. **Лекарственная форма.** Таблетки жевательные. **Фармакотерапевтическая группа.** Антианемические средства. Препараты железа (III) для перорального применения. Код АТС B03A B05. **Показания.** Лечение латентного дефицита железа (ЛДЖ) и клинически выраженного дефицита железа (железодефицитная анемия — ЖДА). Профилактика дефицита железа во время беременности, в период кормления грудью, у женщин в репродуктивном периоде, у детей, подростков, взрослых (например, вегетарианцев и людей пожилого возраста). **Фармакологические свойства.** *Фармакодинамика.* Препарат содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III). Этот макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в желудочно-кишечный тракт. Структура препарата сходна с природным соединением железа — ферритином. Благодаря такому сходству железо (III) попадает из кишечника в кровь путем активного всасывания. Железо, которое всосалось, связывается с ферритином и сохраняется в организме, преимущественно в печени. Позднее в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает прооксидантными свойствами, присущими простым солям железа. Препарат железа имеет вид полимальтозного комплекса гидроксида Fe^{3+}. Извне многоядерные центры гидроксида Fe^{3+} окружаются множеством нековалентно связанных молекул полимальтозы, образуя комплекс с общей молекулярной массой 50 тысяч Дальтон, который является настолько большим, что его диффузия через мембраны слизистой оболочки кишечника приблизительно в 40 раз ниже, чем у гексагидрата Fe^{2+}. Восприимчивость к окислению липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности снижается. **Побочные реакции.** *Со стороны пищеварительного тракта.* Очень редко (< 1/10000): боль в животе, тошнота, запор, метеоризм, диарея, боль в эпигастральной области, диспепсия, рвота. *Со стороны иммунной системы.* Очень редко (< 1/10000): анафилаксия, крапивница, сыпь, экзантема, зуд. *Другие.* На фоне лечения препаратом Мальтофер® возможен темный цвет испражнений, обусловленный выделением железа, которое не всосалось. Это не имеет клинического значения. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р.С. МЗ Украины** № UA/5869/02/01 от 13.04.12, UA/5870/01/01 от 11.05.12. **Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.**

Takeda

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г. Тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929. www.takeda.ua