



№ 2 (18)
червень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 89326

Здоров'я[®] України[©]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Гінекологія

Акушерство

Репродуктологія



Член-корреспондент НАМН
України

Владимир Медведь

**Нарушения функции печени
у беременных: влияние
на течение беременности,
состояние плода и исход родов**

Читайте на сторінці **24**

Доктор медицинских наук,
профессор

Ирина Вовк

**Влияние барьерных методов
контрацепции на инфекции,
передающиеся половым
путем: мифы и реальность**

Читайте на сторінці **17**

Доктор медицинских наук,
профессор

Юлия Давыдова

**К вопросу о пользе и
безопасности применения
препаратов внутривенного
железа в акушерской
практике**

Читайте на сторінці **10**

Доктор медичних наук

Ірина Жабченко

**Сучасні погляди на
профілактику та лікування
інфекцій сечовивідних шляхів
у вагітних**

Читайте на сторінці **5**

Кандидат медичних наук

Аліса Лиманська

**Вагітність і механічні протези
серця: сучасні уявлення
та антикоагулянтна терапія
згідно з рекомендаціями
Європейської асоціації
кардіологів**

Читайте на сторінці **32**

Венюфер[®]

Заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс

Без
декстрану

Коли безпека має значення

ОРИГІНАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ

- Не містить декстрану¹
- Високий профіль безпеки²⁻³
- Швидке поповнення дефіциту заліза^{1,4,9-11}

1. Інструкція для медичного застосування препарату. 2. Geisser, P., Baer, M. and Schaub, E. (1992) Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. Drug research, Vol. 42: 1439-1452. 3. Crichton RB, Danielson BG, Geisser P. Iron therapy with a special emphasis on intravenous administration. 4th Ed. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2008. 4. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19 Suppl 2:ii1-47. 5. Macdougall, I.C., Nephrol Dial Transplant (2000) 15: 1743-1745. 6. Macdougall IC, Bailie G, Richardson D, et al.: Worldwide safety profile of iron sucrose injection (Venofer): Analysis of 1,004,477 patients from 1992 to 2001. Presented at: ASN World Congress Nephrology, October 13-17, 2001, San Francisco, CA. 7. Van Wyck, D.B., Am J Kid Dis (2000) 36: 88-97. 8. Richardson, D. et al., Nephrol Dial Transplant (2001) 16: 115-119. 9. Breyman C. Iron deficiency and anaemia in pregnancy — Modern aspects of diagnosis and therapy. Blood Cells Mol Dis 2002; 29(3):506-16. 10. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia — North American Clinical Trial. Am J Kidney Dis 2001; 37(2): 300-7. 11. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. Scand J Gastroenterol 2004; 39: 454-8.

Діюча речовина. 1 мл розчину містить 20 мг заліза (у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу — 540 мг). **Лікарська форма.** Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антианемічні засоби. Препарати заліза. Код АТС B03A C02. **Показання.** Залізодефіцитні стани: при необхідності швидкого поповнення заліза; пацієнтам, які не переносять або не дотримуються регулярного прийому пероральних препаратів заліза; при наявності активних запальних захворювань травного тракту, коли пероральні препарати заліза неефективні. **Фармакологічні властивості.** Активний компонент сахарози заліза складається з багатоядерних центрів заліза (III) гідроксиду, оточених зовні великою кількістю нековалентно зв'язаних молекул сахарози. Комплекс був розроблений для забезпечення контрольованим чином засвоєного заліза для транспортування заліза та збереження протеїнів в організмі (трансферин та феритин відповідно). **Побічні реакції.** До найбільш розповсюджених небажаних реакцій на препарат, про які повідомлялося, увійшли дисгевзія, гіпотонія, пріексія й озноб, реакції в місці введення препарату та нудота, що спостерігалися у 0,5%-1,5% пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.п. МОЗ України:** №UA/8015/01/01 від 05.07.2013. **Виробник.** Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія/Vifor (International) Inc., Switzerland. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату, інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

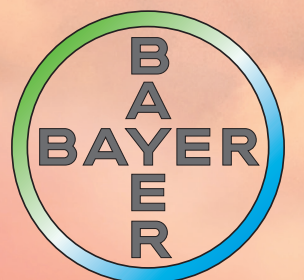
ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г,
тел.: (044) 390 0909, факс (044) 390 2929; www.takeda.ua



VENO-FPA-082015-009



Клінічно доведено, що прийом Елевіту на 92% зменшує ризик розвитку дефектів нервової трубки*



*Czeizel AE. Primary Prevention of Neural-Tube Defects and Some Other Major Congenital Abnormalities // Paediatric Drugs November 2000, Volume 2, Issue 6, p. 437-449.
Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9996/01/01 від 01.08.2014. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

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

Сучасні погляди на профілактику та лікування інфекцій сечовивідних шляхів у вагітних

Останніми роками увагу акушерів-гінекологів усе частіше привертають інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), які часто вперше виявляються під час вагітності. Насамперед це пов'язано з частотою виникнення цієї патології, а також з ускладненнями, що виникають під час вагітності, пологів і післяпологового періоду.

Серед особливостей організму вагітної жінки є гормональний дисбаланс на фоні фізіологічної імуносупресії гуморальної та клітинної ланок імунітету, формування імунотолерантності як у матері, так і у плода. Це є плідним підґрунтям для інфікування або активації латентної інфекції під час вагітності. Сучасній науці відомо до 2500 різноманітних інфекцій, і кожна з них теоретично може викликати акушерські та перинатальні ускладнення. У популяції жінок репродуктивного віку частота ІСШ становить 2-5% [11]. У вагітних жінок ІСШ є частим ускладненням і становить, за даними деяких авторів, від 4 до 18% [7, 11, 13, 14]. За результатами численних рандомізованих досліджень встановлено, що за наявності ІСШ збільшується ризик передчасних пологів, плацентарної дисфункції, передчасного розриву плодових оболонок, хоріоамніоніту [2, 3, 14]. Крім того, гострі ІСШ у вагітних, імовірно, сприяють частішому розвитку гіпертензивних розладів, а також виникненню хронічної ІСШ у майбутньому. ІСШ є причиною народження недоношених або функціонально незрілих дітей, а також дітей із затримкою внутрішньоутробного росту й ознаками внутрішньоутробної інфекції [2, 3, 15, 16]. З'ясовується роль ІСШ під час вагітності як однієї з причин народження дітей із вродженими вадами розвитку, затримкою розумового розвитку та дитячим церебральним паралічем [7]. У післяпологовий або післяопераційний період у жінок відзначається високий ризик розвитку інфекційних ускладнень [2].

Джерелом ІСШ є прояв автоагресії власних мікробних середовищ, а саме мікрофлора, що колонізує періуретральну ділянку і належить здебільшого до сімейства ентеробактерій, а також до коагулазонегативних стафілококів. Збудником, який найчастіше викликає ІСШ, залишається *Escherichia coli* (близько 80%), друге місце посідає *Staphylococcus saprophyticus* (до 10%), значно рідше висівають *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, а також грампозитивну флору — стрептококи груп В і Д, *Staphylococcus epidermidis* [4, 5]. Запальний процес у сечовивідній системі вагітної жінки розвивається висхідним шляхом, а саме — розпочинається з уретри та сечового міхура, внаслідок чого розвивається гострий цистит. Далі, враховуючи наявність міхурово-сечоводно-мискового рефлюксу, відбувається інфікування ниркової миски з адгезією збудника до епітелію, і найчастіше розвивається гестаційний пієлонефрит [1].

Вагітність є фактором ризику розвитку або активації як неускладнених, так і ускладнених інфекцій. До таких інфекцій належить безсимптомна бактеріурія (ББУ), яка є одним із поширених проявів ІСШ у вагітних жінок, що характеризується бактеріальною колонізацією сечовивідних шляхів без явних клінічних симптомів [6]. Кількісним критерієм ББУ є виявлення 10^5 або більше колоній будь-якого мікроорганізму в 1 мл сечі (дослідження проводять двічі з інтервалом не менше 24 г). Бактеріурія під час вагітності сприяє розвитку пієлонефриту (28% порівняно

з 1,4% у невагітних жінок), пов'язана з серйозним ризиком акушерської та перинатальної патології, а також необхідністю тривалої адекватної терапії [13, 17].

Доведено, що частота гострих маніфестних ІСШ, зокрема найнебезпечнішої форми — пієлонефриту, залежить від виявлення та лікування у вагітних ББУ: у разі активного лікування менше ніж у 5% таких жінок клінічно розвивається ІСШ, за відсутності лікування — у 16-57% [10]. Необхідно зазначити, що лише у 1-2% вагітних жінок, у яких був негативний результат бактеріологічного дослідження сечі під час першого звернення, у подальшому розвинулася гостра ІСШ [8, 10].

Ураховуючи щорічне прогресуюче зростання частоти інфікування, необхідність розроблення більш патогенетично й етіологічно обґрунтованих методів лікування та профілактичних заходів, спрямованих на попередження реінфекції сечостатевої системи, є очевидною. Беручи до уваги той факт, що лікування бактеріурії на ранніх термінах вагітності попереджає розвиток пієлонефриту в 70-80% випадків, а невиношування вагітності — у 5-10%, стає безпечною необхідністю своєчасне ефективне лікування ББУ задля попередження розвитку ускладнених форм ІСШ.

Сьогодні важлива роль у процесах ускладненого перебігу та хронізації інфекційних процесів у сечовивідних шляхах (СВШ) належить імунотолерантності чиннику. При ІСШ процес часто трансформується у хронічний за рахунок порушень уродинаміки при ВВР сечостатевої системи; дисбалансу вегетативної регуляції та діяльності; зниження місцевої імунотолерантності слизової оболонки СВШ.

ІСШ можуть викликати процес аутосенсibilізації, можливі також перехресні реакції *E. coli* та антигенів тканини нирки при пієлонефриті. За латентного перебігу хронічного пієлонефриту спостерігаються істотні порушення імунореактивності у вигляді кількісного та якісного дефіциту Т-клітинної ланки імунітету, зниження функціональної активності фагоцитів тощо. Вагітність, яка сама собою є імунотолерантним станом, може сприяти поглибленню значущих порушень та активним проявам ІСШ.

Водночас дуже актуальною проблемою сьогодення є резистентність патогенних мікроорганізмів до антибіотиків, що створює додаткові труднощі при лікуванні гострих інфекційних процесів. Наявність вагітності обмежує лікаря у виборі антибактеріальних препаратів, а наявність резистентності виявленої мікрофлори до дозволених під час вагітності препаратів іноді майже унеможлиблює етіологічно обґрунтоване лікування.

Так, за даними European Medicines Agency та European Centre of Disease Prevention & Control (2014) у США щороку реєструється до 2 млн випадків захворювань, викликаних саме антибіотикорезистентними бактеріями (АБРБ), що потребує додаткових витрат на лікування (понад \$20 млрд). Близько 25 тис. смертей у Європі щороку безпосередньо пов'язані з АБРБ, а загальні витрати на лікування складають майже 1,5 млрд. У зв'язку з такою ситуацією щорічно невинно зменшується кількість нових антибіотиків, ухвалюваних FDA.

На думку низки дослідників, за неускладнених ІСШ достатньо ліквідувати виражене запалення, надаючи організму можливість самому подолати інфекцію. J. Bleidorn і співавт. (2010) як альтернативу

антибіотикам пропонують використовувати нестероїдні протизапальні засоби. Однак під час вагітності ця група препаратів не застосовується, що вимагає пошуку нових шляхів профілактики гострих ІСШ, які не викликали б появу штамів АБРБ і водночас мали адекватну протизапальну та антибактеріальну дію без шкідливого впливу на плід.

Сучасні погляди на проблему ІСШ у вагітних базуються на останніх даних щодо формування біоплівки (БП) АБРБ як системи захисту, розповсюдження інфекційних агентів та протидії антибіотикам.

БП — це вогнище інфекції, що складається з одного виду бактерій або асоціації різних видів, які мають свою структуру, принципи життєдіяльності та життєзабезпечення, системи захисту від механізмів захисту хазяїна та антимікробних засобів. У глибоких шарах БП мікроби витримують дози антибіотиків, що в десятки та сотні разів перевищують терапевтичні концентрації.

E. coli, яка посідає пріоритетне місце в етіології ІСШ (висівається в сечі хворих у 75-90%), у дослідженнях *in vitro* в 63% випадків демонструвала здатність формувати БП (P. Submanian et al., 2012). Отже, цьому патогену повною мірою притаманні всі властивості БП щодо формування штамів АБРБ.

До біохімічних механізмів АБРБ належать: модифікація мішені дії; інактивація антибіотика; активне виведення антибіотика з мікробної клітини (ефлюкс); порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини; формування метаболічного «шунта».

Формування резистентності зумовлюється генетично шляхом набуття нової генетичної інформації та зміни рівня експресії власних генів. Локалізація кодуєчих генів — важливий елемент АБРБ, оскільки саме вона визначає епідеміологію резистентності. Розрізняють плазмідну локалізацію, що відповідає за швидке внутрішньотам міжвидове розповсюдження резистентності, та хромосомну, яка забезпечує розповсюдження резистентного клону.

За даними Е.А. Прилепської та А.В. Зайцева (2015), БП сприяє розвитку АБРБ за рахунок:

- феномена кворумної сигналізації (*quorum sensing*);
- різних видів міграції (пульсування, обертання за поверхню, викид бактерій БП, викид потоку БП, відщеплення частини сформованої БП).

Клітини *E. coli* можуть відокремлюватися від БП, збільшуючи гідрофобність своєї клітинної поверхні.

Отже, наші знання про велику низку факторів вірулентності основних збудників ІСШ у вагітних — уропатогенних штамів *E. coli* (а саме: здатність активно розвиватися та отримувати енергію як в аеробних, так і в анаеробних умовах; продукування ендо-, екзо- та цитотоксинів; наявність факторів адгезії, колонізації та інвазії; антилізоцимна й антикомплементарна активність; здатність пригнічувати фагоцитоз; наявність гістопошкоджуючих ферментів та їх метаболітів; гемоліз; синтез коліцинів і сидерофорів тощо) та новітні дані щодо БП, резистентності до антимікробних препаратів і кодування багатьох із перелічених властивостей плазмідами з подальшим формуванням численної популяції, агресивної по відношенню до організму хазяїна флори, вимагають пошуку нових шляхів профілактики активації ІСШ у вагітних.



І.А. Жабченко

На наш погляд, таким компромісом між антибактеріальною терапією та просто спостереженням за перебігом ББУ у вагітних, коли концентрація збудника в сечі $<10^5$ колоній в 1 мл сечі, а в анамнезі жінки є вказівки на певні негаразди в сечовивідних шляхах, має виступати фітотерапія. Такий підхід дозволить, по-перше, попередити перехід ББУ до стадії, коли вже (за настановами клінічного протоколу МОЗ України) є необхідним застосування антибіотиків, а по-друге, зняти певне психологічне напруження в тієї частини жінок, що вкрай негативно ставляться до використання цієї групи препаратів під час вагітності.

Фармацевтичний ринок України сьогодні має багато фітопрепаратів і біологічно активних добавок урологічної спрямованості. При виборі засобу слід враховувати його безпечність і можливість застосування у вагітних, спектр лікувальних ефектів, зручність для пацієнтки, обґрунтованість використання саме при виявленні конкретного збудника та швидкий і тривалий антибактеріальний ефект.

Література

1. Маркін Л.Б., Попович А.І., Шатилов К.Л. Рациональное фармакологическое лечение бактериурии у беременных // Львовский клинический вестник. — 2013. — № 4 (4). — С. 27-30.
2. Дядик О.І., Багрий А.Е., Ярова Н.Ф. та ін. Інфекції сечовивідних шляхів при вагітності. Повідомлення 2 // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2000. — № 4. — С. 61-65.
3. Елохіна Т.Є., Орджонікідзе Н.В., Смельянова О.І., Пустотін О.А. Нові підходи до профілактики захворювань сечовивідних шляхів у вагітних // Мед. кафедра. — 2003. — № 1. — С. 88-94.
4. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение неосложненных инфекций мочевых путей (современная концепция) // Врачеб. сословие. — 2005. — № 7. — С. 2-7.
5. Березняков И.Г. Особенности диагностики и лечения инфекций нижних мочевых путей у женщин // Мед. аспекты здоровья женщины. — 2006. — № 1. — С. 38-43.
6. Кулаков В.И., Анкирская А.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных: Пособие для врачей // Клин. микробиология и антимикробная терапия. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 218-223.
7. Кречмер С., Хромек Д., Демесова Д. Лікування інфекцій нижніх відділів сечовивідних шляхів у вагітних // Клин. микробиология і антимікробна терапія. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 371-375.
8. Оказание помощи при осложненном течении беременности и родов: руководство для врачей и акушеров (пер. с англ.). — Женева: ВОЗ, апрель 2002. — 104 с.
9. Наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2006 р. про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції». — К., 2006. — 12 с.
10. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Дж. и др.: Пер. с англ. — СПб.: Петрополис, 2003. — 480 с.
11. Bukhari S.S., Livsey S. Urinary Tract Infection: Presentation and Diagnosis // Med. Progress. — 2000. — № 1. — P. 10-14.
12. D'Souza Z., D'Souza D. Urinary tract infection during pregnancy-dipstick urinalysis vs. culture and sensitivity // J. Obstetr. & Gyn. — 2004. — Vol. 24, № 1. — P. 22-24.
13. Hill J.B., Sheffield J.S., McIntire D.D., Wendel G.D. Acute pyelonephritis in pregnancy // Obstetr. & Gyn. — 2005. — Vol. 105, № 1. — P. 18-23.
14. Junger P., Chauveau D. Pregnancy and Kidney Disease: Comprehensive review // Kidney Int. — 1997. — Vol. 52. — P. 871-875.
15. O'Neill M.S., Hertz-Picciotto I., Pastore L.M. Weatherley BD Have studies of urinary tract infection and preterm delivery used the most appropriate methods? // Paediatr. & Perinatal. Epidemiol. — 2003. — Vol. 17. — P. 226-233.
16. Yaris F., Kadioglu M., Kesim M. et al. Urinary tract infections in unplanned pregnancies and fetal outcome // Europ. J. of Contracept. & Reproduct. Health Care. — 2004. — Vol. 9. — P. 141-146.
17. Millar L.X., Cox S.M. Urinarytract infections complicating pregnancy // Infect. Dis. Clin. North Am. — 1997. — Vol. 11. — P. 13-26.

Вагітна жінка потребує у 2–3 рази більше магнію!¹

Дефіцит магнію
під час вагітності
дуже небезпечний
і може супроводжуватися:¹

- уповільненням росту плода
- передчасними пологами
та викиднем



Прояви дефіциту магнію у вагітної¹

- **Стан підвищеної нервово-психічної збудливості:** дратівливість, схильність до стресу, прояви тривожності, безсоння, астенія
- **Ознаки підвищеної м'язової збудливості:** болі у попереку, судоми (частіше литкових м'язів), підвищення тонуусу матки

До зачаття рідко яка жінка турбується про рівень магнію в організмі, тому дефіцит магнію у вагітних дуже поширений. Нормального раціону харчування може виявитися недостатньо для задоволення зростаючої потреби в магнії у вагітної жінки.¹ МАГНЕ-В₆ — оригінальний французький препарат від компанії Санофі, спеціально призначений для лікування підтвердженого дефіциту магнію.^{2,3}

МАГНЕ-В₆ допомагає нормалізувати вміст магнію в організмі^{2,3}



Дорослим:

6–8 таблеток, поділених
на 2–3 прийоми на добу
(під час їди, запиваючи
великою кількістю води)²



Дорослим:

3–4 ампули, поділені
на 2–3 прийоми на добу
(під час їди, розчинивши
в ½ склянки води)³

¹ Громова О.А., Торшин І.О. Магний и пиридоксин: основы знаний. — 2009.

² Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В₆, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ України № 406 від 13.07.2011. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5476/02/01 від 13.07.2011.

³ Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В₆, розчин для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 632 від 03.10.2011. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5476/01/01 від 03.10.2011. Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. А також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua www.stressa-net.com.ua

SAUA.MGR.15.03.0018.

3M ICT

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Сучасні погляди на профілактику та лікування інфекцій сечовивідних шляхів у вагітних І.А. Жабченко	5
Особливості ендоскопічного лікування холедохолітазу у жінок в післяпологовому періоді І.Л. Насташенко, В.Л. Дронова, М.І. Насташенко	39-41
Вплив Гепаргіну на реалізацію репродуктивної функції в жінок із хронічними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів А.Є. Дубчак, О.В. Мілевський, О.І. Довгань	42-43
Рак грудной железы и беременность: обзор литературы Ж. Рафаэль, М.Э. Трудю, К. Шан	48-49
Лабораторные аспекты эффективности цитологического скрининга О.В. Рыкова	50

ГІНЕКОЛОГІЯ

Эффективность диклофенака в обезболивании после гинекологических операций на малом тазу: сравнительное исследование	8-9
Здоровье женщины – главная ценность	13
Проблема невынашивания беременности и преждевременных родов: от научных открытий – к рождению доношенного ребенка	14-16
Влияние барьерных методов контрацепции на инфекции, передающиеся половым путем: мифы и реальность И.Б. Вовк, О.Ю. Борисюк	17-19
Выбор оптимального метода лечения бактериального вагиноза Ю.В. Давыдова, Е.В. Шевчук, Т.В. Волошина	20-21
Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела О.В. Булавенко, Н.П. Дзись, О.В. Фурман	22-23
Рациональная антибиотикотерапия урогенитальных инфекций – залог сохранения репродуктивного здоровья женщины Т.А. Струк	31
Клотримазол как фармацевтический препарат: прошлое, настоящее, будущее П.Д. Кроули, Х.К. Галлагер	34-35
Современные подходы к антибиотикотерапии в условиях гинекологического стационара	45

АКУШЕРСТВО

К вопросу о пользе и безопасности применения препаратов внутривенного железа в акушерской практике Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник, Л.П. Бутенко	10-11
Нарушения функции печени у беременных: влияние на течение беременности, состояние плода и исход родов В.И. Медведь, И.Н. Грицай, А.О. Исламова	24-26

Медикаментозное обеспечение регионарной анестезии в родах	
А.А. Жежер.....	29

ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ ТА ВАГІТНІСТЬ: ПРАКТИКУМ

Важливість і механічні протези серця: сучасні уявлення та антикоагулянтна терапія згідно з рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів	
А.Ю. Лиманська	32-33

AHOHC

**Прес-реліз науково-практичної
конференції з міжнародною участю
«Актуальні питання охорони
материнства та дитинства в Україні»
24-25 вересня 2015 року, м. Київ**



Навіть у ці тяжкі часи, які переживає Україна, питання охорони материнства та дитинства не можуть лишатися поза увагою держави, суспільства, медичної науки та практики, адже вони визначають не тільки сьогодення, а й майбутнє країни. Охорона репродуктивного здоров'я, створення найбільш сприятливих умов для народження здорових дітей, попередження інвалідності, зниження перинатальної та материнської смертності мають особливу суспільну значущість, є критеріями ефективності діяльності органів і організацій охорони здоров'я.

Асоціація акушерів-гінекологів України повідомляє, що 24-25 вересня 2015 року у м. Києві (Будинок кіно, вул. Саксаганського, 6) відбудеться науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» та пленум Асоціації.

Організаторами конференції є Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Асоціація акушерів-гінекологів України, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.А. Шупика й Український державний інститут репродуктології.

На урочистому відкритті конференції плануються виступи представників МОЗ України, Адміністрації Президента України, почесних зарубіжних гостей, президента Асоціації акушерів-гінекологів України, академіка В.М. Запорожана. У рамках конференції будуть представлені доповіді провідних вітчизняних і зарубіжних фахівців у галузі акушерства та гінекології.

До участі запрошуються головні (позаштатні) спеціалісти з акушерства та гінекології управлінь (головних управлінь) охорони здоров'я ОДА, Київської міської державної адміністрації, практичні лікарі, представники профільних кафедр медичних університетів, академій та інститутів МОЗ і НАМН України.

Науково-практичну конференцію внесено в Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2015 р., затверджений МОН України.

Буде представлено інформацію про новітню продукцію провідних фармацевтичних фірм і компаній-виробників медичної техніки.

До участі в роботі наукових форумів ААГУ традиційно запрошуються провідні спеціалісти світу для обміну досвідом з українськими колегами та координації подальшої спільної роботи з метою покращення якості та безпеки надання медичної допомоги жінкам і новонародженим.

Матеріали конференції буде надруковано у «Збірнику наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України».

Заповнити анкету, зареєструватися на участь у конференції та отримати інформацію про публікацію матеріалів у збірнику наукових праць можливо на сайті Асоціації акушерів-гінекологів України **aagu.com.ua**.

[illegible]

Эффективность диклофенака в обезболивании после гинекологических операций на малом тазу: сравнительное исследование

Ведение послеоперационной боли является неотъемлемой составляющей современной хирургической практики. Гинекологические операции на органах малого таза, как правило, вызывают умеренную или интенсивную послеоперационную боль [1]. Для обезболивания применяются различные аналгетические препараты, обладающие разными механизмами действия. Во всем мире предпочтение отдается неопиоидным аналгетикам, поскольку они лишены побочных эффектов опиоидов и, соответственно, не требуют интенсивного послеоперационного мониторинга. Комбинирование аналгетиков разных классов может обеспечить аддитивный обезболивающий эффект по сравнению с использованием одного препарата.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как диклофенак, реализуют свое действие через подавление синтеза простагландинов путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типа примерно в равной степени [2], в то время как эффекты парацетамола *in vivo* схожи с таковыми селективных ингибиторов ЦОГ-2 [3]. Диклофенак, вводимый в виде внутримышечной (в/м) инъекции, обладает высокой эффективностью в послеоперационном обезболивании даже при больших хирургических вмешательствах [4, 5]. Парацетамол для внутривенного (в/в) введения – более новый препарат, приобретающий популярность для уменьшения острой послеоперационной боли [6]. В последние годы наблюдается тенденция к комбинированию различных НПВП с парацетамолом в ведении острой послеоперационной боли [7, 8], однако терапевтическая польза такого подхода остается неоднозначной [9, 10]. Принимая во внимание то, что комбинация диклофенака и парацетамола ранее не изучалась, целью настоящего исследования было сравнить аналгетические эффекты диклофенака, парацетамола и их комбинации у пациенток, подвергающихся гинекологическим операциям на малом тазу, и на основании полученных результатов сформировать стратегии ведения послеоперационной боли с использованием неопиоидных аналгетиков.

Материалы и методы

Настоящее проспективное рандомизированное двойное слепое клиническое испытание проводилось в Институте последипломного медицинского образования и научных исследований (IPGMER) и было одобрено локальным этическим комитетом.

После получения информированного согласия 90 женщин (I или II физиологическая группа по классификации Американского общества анестезиологов – ASA; возраст от 20 до 50 лет; вес 40–70 кг; рост 152–182 см; без значимых системных заболеваний), которым планировалась тотальная абдоминальная гистерэктомия с двусторонней сальпнгоовариэктомией или без нее (предполагаемая продолжительность операции >1 ч, но <2 ч, под общим наркозом), рандомизировали в три группы. Критериями исключения были аллергия на исследуемый препарат в анамнезе или наличие других противопоказаний. Пациенток, находившихся под общим наркозом >2 ч, также исключали. Исследование проводилось с 1 июня 2012 г. по 31 мая 2013 г.

Группа Д получала диклофенак 75 мг/3 мл в/м в ягодичную область, группа П – парацетамол 1 г/100 мл в/в на протяжении 15 мин, группа ДП – оба препарата после начала хирургического вмешательства и затем через 8 и 16 ч.

Больных наблюдали в течение 24 ч после операции. Пациентки и наблюдавшие их врачи не имели доступа к информации о том, какой препарат назначается. Интенсивность боли оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 2; 4; 6; 12; 18 и 24 ч после хирургического вмешательства. Также регистрировали пульс, артериальное давление, сатурацию кислородом, диурез и побочные эффекты. Если пациентка сообщала о боли интенсивностью >3 баллов по ВАШ, назначался трамадол 100 мг в/в. Больных, нуждавшихся в трамадоле за 2 ч до операции, из исследования исключали. Необходимость в дополнительном обезболивании оценивали во всех трех группах через 2; 4; 6; 12; 18 и 24 ч от начала хирургического вмешательства.

Анестезию осуществляли по стандартной методике в соответствии с локальным протоколом. В качестве премедикации пациентки получали рантидин 50 мг в/в, фентанил 2 мкг/кг в/в и гликопирролат 0,2 мкг в/в; наркоз индуцировали пропофолом 2 мг/кг и рокурнием 0,9 мг/кг. После прямой ларингоскопии и эндотрахеальной интубации анестезию поддерживали изофлураном 0,5–1,5% в сочетании с оксидом азота и кислородом в соотношении 5:3. Введение рокурония 0,2 мг/кг повторяли при необходимости на основании данных нейромышечного мониторинга. Решение о повторном введении фентанила принимал анестезиолог, учитывая вариабельную продолжительность действия препарата (30–45 мин). За исключением фентанила, другие длительно действующие аналгетики (как опиоидные, так и неопиоидные) не использовались. Мышечную релаксацию нормализовали путем введения неостигмина 0,05 мг/кг и гликопирролата 0,2 мг/1 мг неостигмина. В конце операции и затем каждые 8 ч на протяжении послеоперационного периода пациенткам вводили ондансетрон 4 мг.

Первичной конечной точкой была потребность в дополнительной анальгезии трамадолом в течение 24 ч. Вторичные конечные точки включали оценку по ВАШ до назначения дополнительной анальгезии, время до первого требования дополнительной анальгезии, оценку по шкале удовлетворенности пациентом (PSC) до назначения дополнительной анальгезии и неблагоприятные

события. ВАШ представляла собой шкалу от 0 до 10, дополнительный аналгетик назначали при оценке >3 баллов. Удовлетворенность пациента оценивали от 0 до 3 баллов (0 – низкая, 3 – очень высокая) [11].

Статистический анализ

На основании стандартного отклонения предполагаемой разницы между группами 0,6 (по данным предыдущих исследований) при статистической силе 80% и ошибке 1 типа (α) <5% рассчитали необходимый размер выборки – по 34 пациентки в каждой группе. В целом исследование успешно завершили 30 больных в каждой группе. Для анализа использовали тест χ^2 , точный тест Фишера и дисперсионный анализ

(ANOVA). Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$. Расчеты проводили на программном обеспечении PASW[®] SPSS Statistics for Windows (версия 18.0.0) и GraphPad Prism[®] Instat (версия 5.0).

Результаты

Всего в исследование включили 102 пациентки, в окончательный анализ вошли 90 участниц. 12 женщин были исключены из-за нарушений протокола исследования.

По характеристикам, включая возраст, рост, вес и длительность операции, пациентки трех групп не отличались (табл. 1).

Исследуемые препараты назначали в начале операции и затем через 8 и 16 ч. Оценки по ВАШ и PSC определили послеоперационно через 2; 4; 6; 12; 18 и 25 ч в каждой из трех групп (табл. 2) и сравнили с помощью анализа ANOVA. PSC проанализировали у всех 30 больных в каждой группе, в то время как ВАШ – только у пациентов, не получавших дополнительной анальгезии, поскольку применение трамадола могло исказить оценку по ВАШ (табл. 2).

В группе П средняя потребность в трамадоле на протяжении 24 ч составила 56,67±62,60 мг. В группах Д и ПД этот показатель значительно снижался до 20,0±40,68 мг (табл. 1), при этом в группе ПД потребность в трамадоле не уменьшалась по сравнению с группой Д. Пациентов, запрашивавших дополнительное обезболивание, было значительно больше в группе П по сравнению с группами Д и ПД (в обоих случаях $p = 0,016$).

Таблица 1. Характеристики пациентов, длительность операции, суммарная потребность в трамадоле и процент больных, нуждавшихся в трамадоле, в трех группах терапии			
	Группа П (n=30)	Группа Д (n=30)	Группа ПД (n=30)
Возраст, лет	40,27±4,394	40,37±4,351	40,20±4,715
Рост, см	159,5±9,6	158,9±8,7	160,1±9,8
Вес, кг	55,20±5,095	55,30±5,227	54,80±5,610
Длительность операции, мин	104,23±6,574	104,33±7,545	102,50±7,075
Суммарная потребность в трамадоле, мг	56,67±62,606	20,00±40,684*	20,00±40,684**
Пациенты, нуждавшиеся в трамадоле, n (%)	15 (50)	6 (20)***	6 (20)****
* $p = 0,014$ (группы Д vs П); ** $p = 0,014$ (группы ПД vs П); *** $p = 0,016$ (группы Д vs П); **** $p = 0,016$ (группы ПД vs Д).			

Таблица 2. Оценки ВАШ и PSC через 2; 4; 6; 12; 18 и 24 ч после операции			
	Группа П	Группа Д	Группа ПД
PSC 2 ч	1,80±0,764 (n=26)	2,27±0,604 (n=26)*	2,11±0,577 (n=27)
PSC 4 ч	2,00±0,791 (n=18)	2,04±0,624 (n=24)	2,13±0,680 (n=24)
PSC 6 ч	1,71±0,686 (n=18)	1,71±0,550 (n=24)	1,83±0,565 (n=24)
PSC 12 ч	1,56±0,629 (n=17)	1,58±0,504 (n=24)	1,75±0,608 (n=24)
PSC 18 ч	1,53±0,640 (n=16)	1,46±0,509 (n=24)	1,58±0,504 (n=24)
PSC 24 ч	1,53±0,640 (n=15)	1,46±0,509 (n=24)	1,58±0,504 (n=24)
ВАШ 2 ч	1,08±1,129 (n=26)	0,88±0,909 (n=26)	1,15±0,989 (n=27)
ВАШ 4 ч	0,94±0,725 (n=18)	0,38±0,576 (n=24)**	0,54±0,588 (n=24)***
ВАШ 6 ч	1,33±0,767 (n=18)	0,50±0,590 (n=24)****	0,63±0,576 (n=24) #
ВАШ 12 ч	0,76±0,831 (n=17)	0,42±0,504 (n=24) **	0,38±0,495 (n=24) ***
ВАШ 18 ч	0,63±0,885 (n=16)	0,50±0,511 (n=24)	0,42±0,504 (n=24)
ВАШ 24 ч	0,93±0,704 (n=15)	0,54±0,658 (n=24) *****	0,38±0,576 (n=24) §
* $p = 0,018$ (группы Д vs П); ** $p = 0,003$ (группы Д vs П); *** $p = 0,045$ (группы ПД vs П); **** $p = 0,003$ (группы Д vs П); # $p = 0,001$ (группы ПД vs П); ** $p = 0,049$ (группы Д vs П); *** $p = 0,048$ (группы ПД vs П); ***** $p = 0,048$ (группы Д vs П); § $p = 0,01$ (группы Д vs П).			

Показатели PSC до назначения до-полнительной анальгезии представлены в таблице 2; значимые различия между группами отсутствовали.

Интенсивность боли, оцениваемая по ВАШ, была значительно ниже в группах Д и ПД по сравнению с группой П с 4-го по 12-й час после завершения операции. При этом группы Д и ПД между собой не различались (табл. 2).

Анализ ANOVA, основанный на суммарной потребности в трамадоле, проценте пациентов, нуждавшихся в дополнительной анальгезии (трамадоле), и оценке по ВАШ через 24 ч после операции, показал, что в группах Д и ПД обезболивающий эффект был выражен сильнее, чем в группе П ($p=0,014$) (рис.).

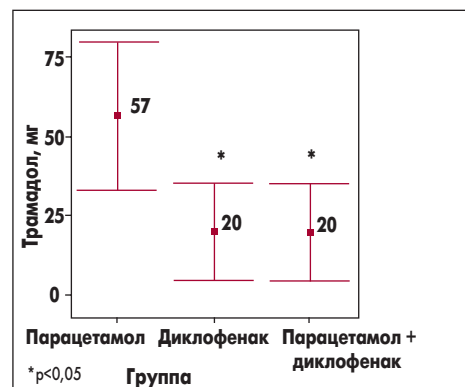


Рис. Потребность в дополнительной анальгезии (трамадоле) в группах П, Д и ПД

Побочные эффекты, такие как тошнота, рвота и аллергический бронхоспазм, наблюдались у очень небольшого количества пациентов (3,33%), получавших исследуемые препараты. По частоте легких побочных эффектов группы терапии не различались. Ни одного случая тяжелых побочных реакций на исследуемые препараты не зарегистрировано.

Обсуждение

Применение неопиоидных анальгетиков в послеоперационной анальгезии является стандартной практикой во всем мире, поскольку при этом снижается частота опиоид-индуцированных побочных эффектов [12, 13]. Комбинация двух неопиоидных анальгетиков может обеспечивать дополнительную пользу при условии достижения аддитивного эффекта. Настоящее исследование было выполнено с целью сравнения эффективности таких препаратов в послеоперационной анальгезии. Насколько известно авторам, это первое исследование, в котором сравнивались парацетамол в/в, диклофенак в/м и их комбинация.

Механизм действия диклофенака не ограничивается блокадой ЦОГ и включает также ингибирование тромбоксан-простагландинных рецепторов (что влияет на высвобождение и захват арахидоновой кислоты), ингибирование липоксигеназы и активацию антиноцицептивного сигнального пути оксида азота и циклического гуанозинмонофосфата [2]. Действие парацетамола, в свою очередь, опосредуется ингибированием ЦОГ-2-зависимых сигнальных путей, функционирующих с медленной скоростью. Парацетамол проявляет центральный анальгетический эффект благодаря активации нисходящих серотонинергических сигнальных путей, однако его основное действие заключается в ингибировании синтеза простагландинов [3].

В настоящем исследовании в группах диклофенака и комбинации парацетамола и диклофенака потребность в дополнительном обезболивании трамадолом была значительно ниже по сравнению

с группой парацетамола. В то же время комбинированная терапия не превосходила диклофенак, следовательно, комбинация парацетамола и диклофенака не обеспечивает дополнительных преимуществ в послеоперационной анальгезии. По вторичным конечным точкам группы в целом не различались.

Hynes и соавт. в исследовании с участием 120 пациентов, подвергавшихся тотальному эндопротезированию коленного сустава, сравнивали 2 дозы парацетамола 1 г в/в и диклофенака 75 мг в/м и не выявили существенных различий на протяжении 10 ч наблюдения [15]. Tuzuner и соавт. изучали эффекты парацетамола 1 мг в/в, диклофенака 75 мг в/м и лорноксикама 8 мг в/в у 60 пациентов, подвергавшихся хирургическому удалению третьего моляра; как показали результаты, оценки боли в трех группах были сопоставимы [16]. В исследовании Onsul и соавт. 30 пациентов после бимаксиллярной остеотомии получали парацетамол 1 г в/в или диклофенак 75 мг в/м; интенсивность послеоперационной боли была сравнимой в обеих группах [17]. В исследовании Munishanker и соавт. 78 пациенток, подвергающихся плановому кесареву сечению под спинальной анестезией, получали перорально парацетамол, диклофенак или их комбинацию; при необходимости мог назначаться морфин. Потребность в последнем в группе комбинированной терапии была на 38% ниже по сравнению с группой парацетамола [18]. Hyllested и соавт. в обзорной статье указывают на необходимость дальнейших исследований, чтобы окончательно установить, обеспечивает ли добавление парацетамола к НПВП дополнительную пользу без повышения частоты побочных эффектов [19]. В настоящем исследовании с участием пациенток, подвергавшихся гинекологическим хирургическим вмешательствам на малом тазу, диклофенак для в/м введения значительно превосходил парацетамол для в/в введения в отношении опиоидсберегающего эффекта: трамадол в качестве дополнительного анальгетика требовался 50% больных групп парацетамола и 20% пациенток группы диклофенака.

Таким образом, диклофенак для в/м введения может считаться неопиоидным анальгетиком выбора при отсутствии абсолютных противопоказаний для его назначения. Комбинирование парацетамола и диклофенака не рекомендуется вследствие потенциального повышения частоты побочных эффектов и стоимости терапии при отсутствии дополнительной терапевтической пользы.

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациенток, подвергавшихся гинекологическим хирургическим вмешательствам на малом тазу, диклофенак для в/м введения в отношении обезболивания и опиоидсберегающего эффекта значительно эффективнее парацетамола для в/в введения, при этом комбинация парацетамола и диклофенака не обеспечивает дополнительной пользы по сравнению с диклофенаком в монотерапии.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Pal A., Biswas J., Mukhopadhyay P. et al. Diclofenac is more effective for post-operative analgesia in patients undergoing lower abdominal gynecological surgeries: A comparative study. *Anesth Essays Res.* 2014 May-Aug; 8 (2): 192-196.



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Ю.В. Давидова**, д.м.н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєнківа**, 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 фізіатрії 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	Свідоцтво KB № 17674-6524P від 04.04.2011 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 89326
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Олена Терещенко	
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Антон Вовчек	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Анна Аксьонова	
	Інна Мартиненко	
	Олена Дудко	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
ДИЗАЙНЕРИ	Максим Маліков	
	Ірина Лесько	
	Наталія Дехтар	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Олександр Воробйов	
	Наталія Семенова	
	Юлія Башкірова	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Інна Головка	
	Зоя Маймескул	
	Миросяслава Табачук	Підписано до друку 03.07.2015 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
	Технічний директор	
	Сергій Бадеха	

Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии, **А.А. Огородник, Л.П. Бутенко**, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

К вопросу о пользе и безопасности применения препаратов внутривенного железа в акушерской практике

Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении, достигнутые за последние 20 лет, анемия продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Так, в 2010 году глобальный показатель распространенности анемии составил 32,9%, достигнув 2,2 млрд человек; при этом железодефицитная анемия (ЖДА) является наиболее частой патологией [1, 2, 7].

Анализируя причины такой распространенности анемии, ряд авторов пришли к выводу, что пероральные препараты железа (в основном сульфаты железа, исторически преобладающие в клинических рекомендациях разных стран), рутинно рассматривающиеся как вариант недорогой и эффективной терапии, **эффективны лишь при условии соблюдения их приема**, невзирая на побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1-4, 7].

С другой стороны, наличие воспалительных заболеваний кишечника, терминальной стадии заболевания почек, массивных акушерских кровотечений, аномальных маточных кровотечений, геморрагической наследственной телеангиэктазии, а также предстоящие обширные хирургические вмешательства (major surgery), бариатрическая хирургия предполагают неэффективность пероральных препаратов вследствие:

- невозможности за короткое время перед предполагаемым оперативным вмешательством восполнить уровень гемоглобина до физиологического уровня;
- вредности препарата при ухудшении основной патологии;
- увеличения частоты и тяжести развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

В этих условиях методом выбора является применение внутривенного железа (ВВЖ). В настоящее время 5 препаратов доступны в Соединенных Штатах Америки и 6 – в Европе. Опыт применения ВВЖ, основываясь на результатах опубликованных данных, свидетельствует о его эффективности и низкой частоте развития побочных эффектов (менее 1:200 000 введений) [3, 4].

Однако стоит остановиться на том, что имеет место сохраняющееся предубеждение против использования парентерального железа, в значительной степени основанное на опыте применения предыдущих препаратов, которые больше не доступны и которые были связаны с недопустимо высокой частотой возникновения анафилактических реакций.

В то же время препараты крови очень дороги. Так, в 2000-2001 гг. стоимость в Великобритании трансфузий для одного взрослого пациента составила 635 фунтов стерлингов для эритроцитарной массы, 378 – для свежезамороженной плазмы, 347 – для тромбоконцентрата, 834 – для криопреципитата, за последующие десять лет после этого исследования цена на вышеуказанные препараты крови значительно выросла [9, 11, 12].

В США обеспечение препаратами крови для хирургических пациентов, включая основные процессы подготовки и переработки, расходы на персонал, расходные материалы, прямые и не прямые затраты, составляет от 522 до 1183 долларов США [11, 12].

В Великобритании служба переливания крови предоставляет одну дозу эритроцитарной массы за 130 фунтов стерлингов, однако общая стоимость обеспечения и трансфузии препаратов крови в 2000-2001 гг. составила 898 млн фунтов стерлингов с последующим ежегодным повышением на 17% [11, 12].

Необходимо признать, что трансфузиология является дорогостоящим мероприятием, поэтому продолжают разработки подходов к тому, чтобы избежать столь высоких затрат и ненужного переливания препаратов крови там, где это возможно. Имеют место и такие потенциальные риски, как несовместимость, инфицирование, перегрузка железом у пациентов, получающих трансфузии в течение длительного периода времени [7, 9, 13].

С точки зрения управления рисками, разрабатывая индивидуальный план ведения пациента в акушерской и хирургической практике, стоит принимать во внимание многочисленные факторы, приведенные в таблице 1.

С целью избежать ненужных гемотрансфузий, их осложнений, а также для улучшения клинических исходов оказания родовспоможения, хирургического вмешательства были разработаны основные принципы «Patient Blood Management» (Управление системой крови пациента – УСК). Данная стратегия включает в себя три основных компонента:

- оптимизацию объема крови и эритроцитарной массы;
- минимизацию потери крови;
- оптимизацию толерантности пациента к анемии.

При правильном применении УСК результаты лечения пациентов значительно улучшаются, а акценты при проведении манипуляций делаются на совершенствовании и сохранении собственной крови пациента. Вследствие лучшего управления пациентом, как правило, требуют меньше переливаний компонентов донорской крови, таким образом, удается избежать осложнений, связанных с гемотрансфузиями [5, 6, 8, 10, 12].

Также следует отметить тот факт, что большее распространение анемия находит среди женской части популяции. Такая ситуация обусловлена многими причинами, к которым относят менструальные потери крови, пищевые привычки, беременность, грудное вскармливание и т.д.

Особого внимания заслуживает ведение беременности и родоразрешение на фоне анемии, которая может быть как фоновой до наступления беременности, так и возникать на разных сроках гестации.

Не секрет, что даже при наличии абсолютного здоровья у беременной, железодефицит и анемия могут приводить к самым трагическим последствиям как для матери, так и для плода. Недостаток железа и, как следствие, развитие



Ю.В. Давыдова

ЖДА могут иметь как краткосрочные, так и отсроченные во времени негативные последствия для здоровья новорожденного.

Особенно чувствительны к гипоксии тканей, обусловленных анемией, пациенты, относящиеся к группе высокого риска невынашивания беременности.

С учетом высоких рисков, связанных с вынашиванием беременности, родами и ведением послеродового периода, а также высокой вероятности развития осложнений, связанных с ухудшением общего состояния беременной, нами выделены следующие положения УСК.

С точки зрения перспективы гемотрансфузии следующие категории пациентов находятся в зоне повышенного риска (табл. 2).

Если у данных женщин анемия выявляется менее чем за 3 недели до предполагаемого родоразрешения, с целью минимизации рисков последствий кровотечения и гемотрансфузии рекомендуется проведение терапии препаратами ВВЖ.

В отделении акушерских проблем экстрагенитальной патологии НАМН Украины с этой целью используется препарат Венофер. Расчет дозы проводится по формуле Ганзони, но не более 600 мг в неделю. Через неделю от введения расчетной дозы проводится контроль эффективности лечения по результатам развернутого анализа крови. Во всех случаях применения препарата Венофер отмечено повышение уровня гемоглобина. Еще через 7 дней проводится повторный контроль развернутого анализа крови и показателя ферритина, чтобы определить состояние депо железа и дальнейшую необходимость восполнения данного депо. Подобная стратегия применялась у 48 пациенток с анемией, тяжелой экстрагенитальной патологией, у которых предполагалось родоразрешение путем операции кесарева сечения по акушерским, экстрагенитальным или сочетанным показаниям, в том числе у беременных с тяжелой кардиальной патологией (оценка по шкале ZAHARA >2,5 балла). Родоразрешение беременных с тяжелой сердечной недостаточностью проводилось в условиях Национального центра сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова.

Исходная концентрация гемоглобина составила 85,6±6,4 г/л. Расчет доз Венофера в каждом случае проводился индивидуально. Ни в одном случае не было побочных реакций. Повышение уровня гемоглобина через 1 неделю после окончания лечения составило в среднем 13,4±2,1 г/л, а через 2 недели – 17,2±2,3 г/л. Учитывая, что средняя кровопотеря при кесаревом сечении с применением методик, снижающих кровопотерю (применение аргон-плазменного коагулятора, внутривенное введение карбоцицина и т.д.) составила 580±120 мл, по результатам контроля

Таблица 1. План управления рисками при коррекции анемии в акушерской и хирургической практике

Управление рисками	Управление «системой крови пациента»
Стадия анализа (предвидения, stage of mitigation)	Наличие анемии хронического заболевания Комплаентность пациента в отношении пероральных форм железа Необходимость проведения хирургического вмешательства менее чем за 3 недели от получения результата, свидетельствующего о наличии анемии
Стадия подготовки (stage of preparation)	Рассмотрение вопроса о проведении терапии препаратами ВВЖ
Стадия реакции (stage of response)	Проведение хирургического вмешательства, родоразрешения, оценка необходимости дополнительного введения препаратов ВВЖ или гемотрансфузии
Стадия оценки (stage of evaluation)	Реабилитация пациента, отсутствие данных, свидетельствующих о тяжелой анемии

Таблица 2. Группы беременных, находящихся в зоне повышенного риска гемотрансфузии

Женщины с повышенным риском акушерского кровотечения	Женщины с нарушениями системы гемостаза	Женщины, у которых ожидаются затруднения при гемотрансфузии вследствие наличия комплексных антител или редких фенотипов эритроцитов
Модифицируемые риски: • предлежание плаценты • многоводие • многоплодие • преэклампсия • HELLP-синдром • плановое кесарево сечение Немодифицируемые факторы (возникшие в родах): • преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты • оперативные пособия во втором периоде родов • глубокие разрывы родовых путей • слабость родовой деятельности • urgentное кесарево сечение	Модифицируемые риски: • прием антикоагулянтов (относительно модифицируемый риск) • преэклампсия • HELLP-синдром • болезнь Виллебранда • болезнь Верльгофа • носитель гена гемофилии • дефицит фактора XI • острая жировая дистрофия печени	• Ранее имевшие место осложнения при гемотрансфузии • Фенотипирование редких типов эритроцитов
В клинике экстрагенитальной патологии: • неоперированный врожденный порок сердца «синего» типа • онкологическая патология, выявленная во время беременности и потребовавшая проведения химиотерапии • механический протез клапанов сердца, особенно в митральной позиции • наличие в анамнезе лимфогранулематоза, лимфобластного или миелобластного лейкоза, миелопролиферативного заболевания • первичная легочная гипертензия • высокая легочная гипертензия на фоне врожденного порока сердца • портальная гипертензия с выраженным расширением вен пищевода • беременные после стентирования коронарных сосудов и принимающие антикоагулянты		

Таблица 3. Риски гемотрансфузионных осложнений		
Трансфузионный риск	Расчетный уровень риска (от минимального до максимального)	Расчет Calman
Перегрузка объемом при трансфузии (ятрогенный)	1 на 100 трансфузий	Высокий
Острое повреждение легких при трансфузии	1 на 1200-190 000 трансфузий	От низкого до минимального
Гемолитические реакции	Отсроченные 1 на 2500-11 000 Острые 1 на 76 000 Фатальные менее 1 на 1 800 000	Низкий Очень низкий Ничтожный
Анафилактические реакции (вследствие IgA-дефицита)	1 на 20 000-50 000	Очень низкий
Бактериальный сепсис при переливании тромбоцитарной массы	1 на 75 000	Очень низкий
Бактериальный сепсис при переливании эритроцитарной массы	1 на 500 000	Минимальный
Гепатит В	1 на 468 000	Минимальный
Гепатит С	Менее 1 на 1 000 000	Ничтожный
ВИЧ	Менее 1 на 1 000 000	Ничтожный
Человеческий Т-лимфотропный вирус (тип 1 или 2)	Менее 1 на 1 000 000	Ничтожный

гемоглобина принималось решение о введении Венофера в послеродовой период. Расчет доз также проводился по формуле Ганзони. При выписке на 7-14-й день послеродового периода ни у одной родильницы не отмечен уровень гемоглобина ниже 100 г/л, а всем женщинам с низким уровнем ферритина рекомендовано проведение дальнейшей терапии анемии полимальтозным комплексом железа (препарат Мальтофер) в дозе 100 мг 2 раза в сутки с последующим контролем гемоглобина и переходом на поддерживающую дозу в 100 мг 1 раз в сутки.

Для введения препарата Венофер в клинике экстрагенитальной патологии имеются следующие рекомендации:

- разведение и введение препарата проводится подготовленной акушеркой под контролем акушера-гинеколога;
- имеется специальная укладка, в которой доступны препараты для купирования серьезной анафилактической реакции.

При выборе метода лечения мы руководствовались модулем 5 Рекомендаций «Patient Blood Management», посвященных разделу «Акушерство и родовспоможение» (Obstetrics and Maternity).

Кроме того, нами проанализированы данные по результатам лечения более миллиона пациентов по всему миру, которые показали высокую эффективность введения препарата Венофер и наличие побочных эффектов лишь в 0,007% случаев (гипотензия, тошнота, головная боль, отек, привкус железа), а также риск возникновения серьезных анафилактических реакций — в 0,002% [7, 12, 13].

Однако при сопоставлении рисков серьезных анафилактических реакций с осложнениями гемотрансфузии (табл. 3) становится очевидным необходимость тщательного подхода к применению ВВЖ и разработки индивидуального плана родоразрешения с минимизацией кровопотери [13].

Выводы

1. На сегодня проблема анемии беременных является актуальной и требует взвешенного подхода к диагностике и лечению.

2. В ряде случаев есть необходимость применения внутривенных препаратов железа (непереносимость ионных пероральных препаратов железа, анемия хронического заболевания, тяжелые осложнения со стороны ЖКТ после применения ионных препаратов железа, некомплайентность пациентки, необходимость быстрой коррекции анемии ввиду риска кровопотери при родоразрешении, плановом кесаревом сечении менее чем за 3 недели от диагностирования анемии).

3. Анализ имеющихся данных позволяет судить о высокой эффективности препарата Венофер в лечении анемии беременных, что позволяет избежать в ряде случаев гемотрансфузий, а вместе с ними — и тяжелых трансфузионных осложнений.

4. Проведенный анализ литературных источников позволяет судить о достаточно низкой частоте побочных осложнений и анафилактических реакций при применении препарата Венофер.

5. С целью минимизации рисков кровотечения при необходимости применения гемотрансфузии следует использовать стратегию «Patient Blood Management», что позволяет модифицировать управляемые риски и подобрать правильную тактику родоразрешения и коррекции анемии.

Список литературы

1. Avni T., Bierber A., Grossman A. et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis // Mayo Clinic Proc. — 2015. — Vol. 90 (1). — P. 12-231.
2. De Benoist B., McLean E., Egli I., Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. — World Health Organisation, 2008.
3. Chertow G., Mason P., Vaage-Nilsen O. et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron // Nephrol. Dial Ransplant. — 2006. — Vol. 21 (2). — P. 378-382.
4. Critchley J., Dunder Y. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low-molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review // Transfus Alternat. Transfus. Med. — 2007. — Vol. 9 (1). — P. 8-36.
5. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. 28 June 2013. — Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144874.pdf.
6. Hussain I., Bhoyroo J., Butcher A. et al. Direct comparison of the safety and efficacy of ferric carboxymaltose versus iron dextran in patients with iron deficiency anemia // Anemia. — 013 Aug 29 [Epub ahead of print].
7. Kassebaum N., Jasasaria R., Naghavi N. et al. A systemic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 // Blood. — 2014. — Vol. 123 (5). — P. 615-624.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence: Clinical guideline 39: Anaemia management in people with chronic kidney disease (CKD). 2006. — <http://guidance.nice.org.uk/CG39>, last accessed February 3 2011.
9. Okam M., Mandell E., Hevelone N. et al. Comparative rates of adverse events with different formulations of intravenous iron // Am. J. Hematol. — 2012. — Vol. 87. — E123-E124.
10. Prescrire International Translated from Rev Prescrire. — 2014. — Vol. 34 (365). — P. 182-183.
11. Shander A., Hofmann A., Ozawa S. et al. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals // Transfusion. — 2010. — Vol. 50. — P. 753-765.
12. Varney S.J., Guest J.F. The annual cost of blood transfusions in the UK // Transfus Med. — 2003. — Vol. 13. — P. 205-218.
13. Wysowski D., Swartz L., Borders-Hemphill V. et al. Use of parenteral iron products and serious anaphylactic-type reactions // Am. J. Hematol. — 2010. — Vol. 85 (9). — P. 650-654.



Анкета читателя

Здоров'я України

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Гинекология, акушерство, репродуктология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб

моб

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Гинекология, акушерство, репродуктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Гинекология, акушерство, репродуктология»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

Дайджест

Влияние бессимптомной колонизации влагалища *Candida albicans* на исход беременности

Как известно, вагинальные инфекции являются одним из причинных факторов преждевременных родов. В июне 2015 г. австрийские ученые представили данные исследования, в ходе которого было изучено влияние бессимптомной колонизации влагалища *Candida albicans* на ранних сроках беременности на ее исход. Согласно дизайну исследования в период с 2005 по 2014 г. 8447 женщин с одноплодной беременностью сроком 10-16 нед были рутинно включены в программу антенатального скрининга и лечения инфекций, в рамках которой у них были взяты мазки из влагалища. Мазки были окрашены по Граму и исследованы микроскопически, после чего исследователи выполнили ретроспективный анализ данных. Женщинам, у которых был диагностирован кандидоз влагалища, была назначена противогрибковая терапия клотримазолом и рекомендовано повторное обследование через 4-6 нед. В случае рецидива противогрибковое лечение назначали повторно. Женщины с нормальной или промежуточной вагинальной микрофлорой расценивались как не подвергающиеся воздействию *Candida albicans*. Кроме того, пациентки, у которых в процессе исследования были диагностированы бактериальный вагиноз и трихомониаз, также получали соответствующую терапию. Основными исходами, которые оценивались в данном исследовании, являлись показатели частоты бессимптомных вагинальных инфекций, преждевременных родов, а также частота рождения младенцев с низкой массой тела.

Согласно полученным результатам у 6708 (79,4%) обследованных женщин была обнаружена нормальная или промежуточная вагинальная микрофлора, тогда как у 1142 (13,5%) – диагностирована асимптомная инфекция, вызванная *Candida albicans*. В этой группе у 185 (2,2%) женщин при повторном исследовании вагинальных мазков был выявлен рецидив кандидоза. По сравнению с женщинами с нормальной или промежуточной вагинальной микрофлорой, которые не подвергались воздействию *Candida albicans*, у беременных с рецидивирующим кандидозом в итоге отмечалась более высокая частота преждевременных родов (11,9 в сравнении с 9,5%) и рождения детей с низкой массой тела (10,8 в сравнении с 8%). Достоверность результатов подтверждена данными многоуровневой модели ($p=0,02$).

Таким образом, рецидивирующая бессимптомная колонизация влагалища *Candida albicans* на ранних сроках беременности ассоциирована с преждевременными родами и рождением ребенка с низкой массой тела. Поэтому рутинный скрининг и проведение соответствующего лечения кандидоза могут способствовать улучшению исхода беременности.

Farr A. et al. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Jun 18

Применение транексамовой кислоты в целях предотвращения послеродового кровотечения

Послеродовое кровотечение (ПРК) является достаточно частым и потенциально опасным для жизни осложнением родов. На сегодняшний день существует несколько потенциальных возможностей предотвращения ПРК, однако важность проведения дальнейших исследований в данной области бесспорна, поскольку в акушерской практике сохраняется потребность в более безопасных, простых в использовании и экономически эффективных режимах профилактического лечения. В связи с этим особое внимания заслуживает такой широко применяемый антифибринолитический препарат, как **транексамовая кислота** (ТК). Ее эффективность и безопасность в профилактике ПРК в сравнении с плацебо, отсутствием какой-либо терапии или применением утеротоников была оценена в ходе недавно проведенного метаанализа, в котором были использованы данные регистра клинических исследований группы Кокрановского сотрудничества по беременности и родам (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group) с последующим рассмотрением библиографических ссылок, представленных в найденных исследованиях. Критериям отбора соответствовали все опубликованные, неопубликованные и продолжающиеся в настоящее время рандомизированные контролируемые исследования, в которых оценивалось применение ТК в монотерапии или в комплексе

с утеротониками в третьем периоде родов или во время кесарева сечения (КС) с целью профилактики ПРК.

Было отобрано 12 исследований, в которых в целом приняли участие 3285 здоровых женщин с низким риском возникновения кровотечения. В 9 исследованиях (2453 женщины) участникам выполняли плановое КС, в 3 (832 женщины) – роды состоялись самостоятельно. Все участницы получали рутинную профилактику утеротониками в соответствии с местными рекомендациями в дополнение к ТК или плацебо либо на фоне отсутствия вмешательства. В целом включенные в метаанализ исследования имели умеренный риск систематической ошибки в плане генерирования случайных последовательностей, сокрытия распределения, маскирования, избирательной отчетности и неполных данных. Качество данных также оценивалось по системе GRADE.

У женщин, получавших ТК, кровопотеря более 400, 500 и 1000 мл отмечалась реже по сравнению с группой плацебо (относительный риск (ОР) 0,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,42-0,63; шесть исследований; 1398 женщин; среднее качество доказательств) или группой, не получавшей дополнительную терапию (ОР 0,40; 95% ДИ 0,23-0,71; шесть исследований; 2093 женщины; среднее качество доказательств). ТК эффективно снижала частоту кровотечения с кровопотерей более 1000 мл у женщин, перенесших КС (ОР 0,43; 95% ДИ 0,23-0,78; четыре исследования; 1534 женщины), но этого не отмечалось в группе женщин, у которых состоялись вагинальные роды (ОР 0,28; 95% ДИ 0,06-1,36; два исследования; 559 женщин). Однако эффект ТК в случае кровопотери >400 или 500 мл был более выраженным в группе женщин с вагинальными родами, чем у женщин, которым выполнялось КС. Средний объем кровопотери (от момента родов до двух часов после них) оказался меньше у женщин, получавших ТК, в сравнении с группой плацебо или группой без дополнительного лечения (среднее различие (СР) 77,79 мл; 95% ДИ 97,95-57,64; пять исследований; 1186 женщин), при этом данный эффект был одинаков после вагинальных родов и после КС. Кроме того, у женщин, получавших ТК, реже выполнялись дополнительные хирургические вмешательства (среднее качество доказательств) и переливания крови. Легкие побочные эффекты, такие как тошнота, рвота и головокружение, чаще отмечались на фоне использования ТК. Влияние ТК на показатели материнской смертности, тяжелых осложнений, а также тромбоэмболических событий остается неопределенным.

Авторы метаанализа пришли к заключению, что применение ТК (в дополнение к утеротоническим средствам) способствует снижению объема послеродовой кровопотери, а также обеспечивает профилактику ПРК и гемотрансфузий после вагинальных родов или КС у женщин с низким риском ПРК. Нет достаточного количества доказательств для того, чтобы сделать выводы о серьезных побочных эффектах, хотя при использовании ТК отмечалось повышение частоты развития незначительных побочных эффектов.

Novikova N. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 16

Осложнения беременности, связанные с ожирением и депрессией

В последнее время ожирение и депрессия становятся все более распространенными патологическими состояниями во время беременности, ассоциированными с неблагоприятными перинатальными исходами. Несмотря на частое сочетание этих двух факторов риска у одной женщины, их комбинированное влияние на состояние здоровья матери и осложнения при родах изучено недостаточно. В этой связи представляют значительный интерес результаты недавно завершеного ретроспективного когортного исследования, проведенного канадскими учеными с целью изучения влияния сочетания избыточной массы тела/ожирения и депрессии на исходы беременности. В данное исследование были включены женщины с одноплодной беременностью на сроке свыше 20 нед. В качестве первичных исходов рассматривался комбинированный показатель осложнений беременности (например, гестационная гипертензия, преэклампсия, преждевременный разрыв плодных оболочек и т.п.), а также комбинированный показатель осложнений при родах (кесарево сечение, плечевая дистоция, послеродовое кровотечение и т.п.).

В целом исследуемая популяция включала 70 605 женщин, из которых 50,3% имели избыточную массу тела/ожирение. О депрессии сообщалось у 5% женщин с нормальной массой тела и у 6,2% – с избыточной массой тела или ожирением. Как показал анализ полученных результатов, у женщин с избыточной массой тела/ожирением и депрессией наблюдалось наибольшее количество осложнений беременности (16% – у женщин с нормальной массой тела, не страдающих депрессией; 22% – у женщин с нормальной массой тела, страдающих депрессией; 22% – у женщин с избыточной массой тела/ожирением без депрессии и 29% – у женщин с избыточной массой тела/ожирением и депрессией, $p<0,001$), а также осложнений при родах (44, 49, 50, 53% соответственно, $p<0,001$). Кроме того, у женщин с избыточной массой тела/ожирением и депрессией отмечался наибольший риск сочетанных осложнений во время беременности (ОР 1,55; 95% ДИ 1,35-1,77) и в до/послеродовом периодах (ОР 1,27; 95% ДИ 1,13-1,42) с учетом поправки на потенциальные искажающие факторы.

Учитывая вышеизложенные данные, в случае выявления у женщины сочетания таких распространенных патологий, как ожирение и депрессия, требуется брать во внимание высокий риск развития осложнений и неблагоприятного исхода беременности и проводить целенаправленное консультирование таких пациенток на этапе планирования беременности и во время ее протекания.

Lutsiv O. et al. Sociol Health Illn. 2015 May; 37(4): 594-609

Беременность у женщин с искусственными клапанами сердца: данные наблюдационного регистра ROPAC

Как известно, беременные женщины с искусственными клапанами сердца относятся к группе повышенного риска развития тромбозов, при этом необходимость в адекватной антикоагулянтной терапии подвергает их другим видам риска, таким как риск возникновения кровотечения, а также фетотоксичности (при приеме определенных антикоагулянтов). Недавно международная группа ученых проанализировала данные современного проспективного наблюдационного мирового Регистра беременности и заболеваний сердца (Registry Of Pregnancy And Cardiac disease, ROPAC) и описала исходы беременности у 212 пациенток с механическими клапанами сердца (МКС) в сравнении с таковыми у 134 женщин с тканевыми клапанами сердца (ТКС) и у 2620 пациенток без клапанных протезов (БКП). Согласно полученным данным материнская смертность в группе МКС составила 1,4%, в группе ТКС – 1,5% ($p=1,000$), а в группе БКП – 0,2% ($p=0,025$) случаев. Тромбоз механического клапана сердца осложнил течение беременности у 10 (4,7%) пациенток с МКС, у пяти из них тромбоз произошел в первом триместре беременности, и все они были переведены на лечение препаратами гепарина.

Геморрагические осложнения отмечались у 23,1% пациенток с МКС, у 5,1% пациенток с ТКС ($p<0,001$) и у 4,9% женщин в группе БКП ($p<0,001$). Только у 58% пациенток с МКС беременность протекала без серьезных осложнений, в то время как в группах ТКС и БКП этот показатель составил 79% ($p<0,001$) и 78% ($p<0,001$) соответственно. По сравнению с препаратами гепарина применение в первом триместре беременности антагонистов витамина К было ассоциировано с более высокой частотой самопроизвольного прерывания беременности (28,6 в сравнении с 9,2%, $p<0,001$) и поздней (после 28 нед беременности) внутриутробной гибели плода (7,1 в сравнении с 0,7%, $p=0,016$).

На основании полученных данных авторы исследования сделали вывод, что высокий риск развития осложнений во время беременности и значительно повышенные показатели материнской смертности у женщин с МКС обуславливают необходимость централизованного подхода к оказанию медицинской помощи таким пациенткам, а также проведения углубленного консультирования на этапе планирования беременности.

Van Hagen I.M. et al. Circulation. 2015 Jun 22

Подготовил **Антон Вовчек**

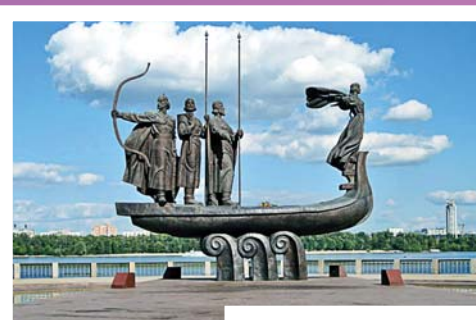
Здоровье женщины — главная ценность



«Женщины – прежде всего!» – именно эта фраза стала девизом и лейтмотивом научно-практической конференции с международным участием «Диагностика и терапия эндокринных нарушений

у женщин от менархе до менопаузы», которая состоялась 24 апреля 2015 года в г. Киеве. Данное мероприятие проходило в режиме телемоста, в нем приняли участие не только украинские ученые и врачи из различных городов, но и зарубежные специалисты в области акушерства и гинекологии.

В рамках конференции свои доклады представили такие известные специалисты международного уровня, как профессор Тобиас Де Вилльерс (Tobias De Villiers) (ЮАР), профессор Джон С. Стивенсон (John C. Stevenson) (Великобритания) и доктор медицинских наук Игор Худич (Igor Hudic) (Босния и Герцеговина). Проведение конференции такого масштаба стало возможным благодаря поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии наук Украины, Общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины», а также всесторонней информационной, технической и технологической поддержке известной международной фармацевтической компании «Абботт» (Abbott). Программа мероприятия включала два симпозиума: первый был посвящен наиболее актуальным вопросам сохранения репродуктивного здоровья женщин, второй – рассмотрению инновационных подходов к диагностике, профилактике и лечению климактерических нарушений.



Жінки ПОНАД УСЕ



В этот солнечный весенний день в конференц-зале гольф-клуба на Оболонской набережной в Киеве царил теплая и дружественная атмосфера. Несмотря на специфику профиля профессиональной деятельности каждого из участников конференции и языковой барьер, был очевиден общий настрой на командную работу, всестороннее рассмотрение заявленных в программе мероприятия вопросов и взаимную поддержку. В общей сложности конференция продолжалась более 7 часов, но к моменту ее завершения свое место не покинул ни один из присутствующих. Несомненно, это является ярким свидетельством того, что та информация, которая была представлена вниманию участников конференции, действительно для них интересна и актуальна в повседневной работе, а также подтверждением высокого профессионального уровня приглашенных докладчиков.

Честь открытия столь важного мероприятия была предоставлена академику НАМН Украины, директору ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», президенту Ассоциации педиатров Украины, доктору медицинских наук, профессору Юрию Геннадьевичу Антипкину:

— Сегодняшняя конференция посвящена крайне актуальной проблеме — сохранению репродуктивного здоровья женщин. Очень важно, что информация, представленная в ходе данной конференции, благодаря режиму телемоста будет доступна не только присутствующим в зале, а еще и множеству специалистов в области акушерства и гинекологии из других городов Украины. Хотелось бы выразить особую благодарность организаторам за возможность проведения данного мероприятия не только на государственном, но и на международном уровне.

В качестве ведущего научно-исследовательского учреждения нашей страны ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» в последние десятилетия занимается проблемой сохранения репродуктивного здоровья женщины на высочайшем научном и клиническом уровне, и наработки наших ученых успешно внедряются в практику. Так, в Украине недавно была реализована первая национальная программа по вопросам планирования семьи. За первые пять лет реализации этой программы в Украине были созданы 25 областных и 240 городских центров планирования семьи, а также открыты более 600 кабинетов в центральных районных больницах. В скором времени после запуска этого масштабного общенационального проекта была начата реализация и остальных программ, направленных на улучшение демографической ситуации в Украине посредством разработки и применения рациональных подходов к контрацепции, лечения бесплодия, проведения генетических консультаций, а также просвещения населения в вопросах семьи и брака. На данный момент в Украине уже реализуется национальная программа по сохранению репродуктивного здоровья нации.

Достижения в результате проведения этих программ, несомненно, обогатили нашу отечественную науку и клиническую медицину, дали возможность определить те основные вопросы, которые требуют дальнейшего изучения на научно-практическом уровне. Хотелось бы подчеркнуть, что, несмотря на весомые достижения в лечении нарушений репродуктивной функции, нашей основной задачей должно стать изучение вопросов профилактики нарушений репродуктивного здоровья. Согласно данным, собранным

в рамках реализации указанных программ, в Украине у каждой пятой женщины молодого возраста наблюдаются нарушения репродуктивной функции. Эти тревожные показатели обязывают нас направить все усилия на изучение вопроса профилактики нарушений репродуктивного здоровья уже начиная с детского и подросткового возраста. Научная работа в этом направлении успешно ведется в нашем институте под руководством ведущего отечественного специалиста в области гинекологии, члена-корреспондента НАМН Украины, заслуженного деятеля науки и техники Украины, заместителя директора по научной работе, заведующей отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Татьяны Феофановны Татарчук.

Также участников видеоконференции поприветствовал член-корреспондент НАМН Украины, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Акушерство и гинекология», заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский. В своем выступлении он особо подчеркнул актуальность проблемы сохранения репродуктивного здоровья женщин, всесторонне рассматриваемой в рамках данного мероприятия, и пожелал его участникам плодотворной работы во время заседаний и дискуссий.

Следует отметить, что программа видеоконференции действительно охватывала широкий спектр вопросов сохранения здоровья женщин в различные возрастные периоды: в своих выступлениях докладчики уделили пристальное внимание и проблемам становления репродуктивной функции у девочек-подростков, и коррекции гормональных нарушений у женщин репродуктивного возраста, и решению проблем невынашивания беременности и преждевременных родов, и, конечно же, проблемам женщин зрелого возраста, связанным с наступлением менопаузы.

Так, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук открыла работу

конференции программным докладом, посвященным рассмотрению современного состояния проблемы репродуктивного здоровья подростков и молодых женщин в Украине. В частности, особое внимание было уделено таким сложным вопросам, как подростковая беременность, а также нарушения менструального цикла и маточные кровотечения у девочек-подростков. Во второй части видеоконференции Т.Ф. Татарчук подробно осветила весь спектр медицинских аспектов, связанных с наступлением менопаузы, и особенностями течения этого периода у женщин в Украине.

Значительный интерес аудитории вызвали и другие доклады, с которыми выступили известные отечественные акушеры-гинекологи. Так, теоретические и практические аспекты роли имплантации в обеспечении гомеостаза фетоплацентарного комплекса подробно раскрыла в своем выступлении заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Жук. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и лечении недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла осветила заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Ольга Васильевна Булабенко. О том, как обеспечить профилактику гестационной эндотелиопатии во время беременности, участникам конференции рассказал доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук Дмитрий Геннадьевич Коньков. Значение прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и цитокинового профиля подробно рассмотрел в своем выступлении известный зарубежный специалист в области акушерства и гинекологии, сотрудник отдела акушерства и гинекологии Университета г. Тузла (Босния и Герцеговина), доктор Игор Худич, а заведующая кафедрой клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко осветила особенности персонализированного подхода к выбору гестагенной терапии в практике акушера-гинеколога. Вопросам влияния гормональных изменений, происходящих в организме женщины в период менопаузы, на состояние костной ткани посвятила свой доклад известный отечественный ученый, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины» Зинаида Михайловна Дубоссарская. Зарубежные гости — профессор Тобиас Де Вилльерс (ЮАР) и профессор Джон С. Стивенсон (Великобритания) — осветили в своих выступлениях последние достижения в области заместительной гормональной терапии у женщин в менопаузальном периоде и вопросы, связанные с ее сердечно-сосудистой безопасностью.

Проведение подобных научно-практических конференций, безусловно, дает отечественным специалистам в области акушерства и гинекологии возможность повысить свой профессиональный уровень, получить новые знания, из первых уст услышать об инновациях в области лечения и профилактики гинекологических заболеваний и обменяться опытом с коллегами, в том числе зарубежными. Все это дает надежду на то, что общими усилиями мы значительно продвинемся на пути сохранения репродуктивного здоровья наших женщин. Ведь женщины — прежде всего!

От редакции: учитывая то, насколько интересные выступления отечественных и зарубежных ученых прозвучали в рамках этой научно-практической конференции, мы приняли решение ознакомить с ними как можно большее количество украинских врачей и уже начиная с этого тематического номера будем публиковать обзоры данных докладов. Первый такой материал, посвященный вопросам профилактики прерывания беременности и преждевременных родов, читайте на странице 14 нашей газеты.

Подготовил **Антон Вовчек**



Проблема невынашивания беременности и преждевременных родов:

от научных открытий — к рождению доношенного ребенка

В рамках научно-практической конференции с международным участием «Диагностика и терапия эндокринных нарушений у женщин от менархе до менопаузы», которая состоялась 24 апреля в г. Киеве и о которой мы рассказали вам на 13 странице нашей газеты, было уделено особое внимание рассмотрению столь важной проблемы современного акушерства, как ведение женщин с угрозой преждевременных родов. О фундаментальных гормональных и иммунологических механизмах, играющих ключевую роль в успешном вынашивании беременности (в частности, о значении прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ) и цитокинового профиля), подробно рассказал в своем выступлении известный зарубежный специалист в области акушерства и гинекологии, сотрудник отдела акушерства и гинекологии Университета г. Тузла (Босния и Герцеговина), доктор Игор Худич (Igor Hudic). Свое логическое продолжение с позиции клинической фармакологии данная тема получила в докладе заведующей кафедрой клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации (ИПКСФ) Национального фармацевтического университета (г. Харьков, Украина), доктора медицинских наук, профессора Анны Владимировны Зайченко, которая раскрыла особенности персонализированного подхода к выбору гестагенной терапии в практике акушера-гинеколога. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор этих интереснейших выступлений.



Сотрудник отдела акушерства и гинекологии Университета г. Тузла (Босния и Герцеговина), доктор Игор Худич:

— Преждевременные роды являются одной из основных проблем современного акушерства и перинатологии. В последние 20-30 лет частота преждевременных родов в большинстве развитых стран составляет около 5-7% от всех родов. Некоторые литературные данные указывают на то, что частота преждевременных родов незначительно увеличилась за последние несколько лет, но частота родов на сроке до 32 недель остается на уровне 1-2%, то есть практически без изменений. Общему росту числа случаев преждевременных родов способствуют такие факторы, как генетические и эндокринные нарушения, инфекционные заболевания, ауто- и аллоиммунные нарушения, патологии матки, а также возрастающая частота многоплодной беременности и более широкое использование вспомогательных репродуктивных технологий.

Что же лежит в основе физиологического течения беременности и последующего рождения доношенного ребенка?

На сегодня считается, что ключевым фактором, благодаря которому не происходит иммунологическое отторжение плода, является так называемый прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, главная роль которого состоит именно в создании физиологической иммуносупрессии.

Как известно, плод содержит 50% отцовских антигенов, чужеродных для организма матери, которые в норме не распознаются иммунной системой, и, соответственно, отторжение плода не происходит. Однако в том случае, если во время беременности в иммунной системе матери отмечаются какие-либо нарушения и она активируется, плод воспринимается ее организмом как чужеродный, что приводит к прерыванию беременности. Именно на этом этапе ключевую роль играет синтез ПИБФ, биологическая функция которого является защитной для плода. Как гласит теория Вегманна (Wegmann), «физиологическая беременность зависит от преобладания противовоспалительных Th2-цитокинов», к которым относится целый ряд интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-15); их функция заключается в оказании иммуносупрессивного воздействия на организм матери.

При достаточном уровне эндогенного прогестерона происходит активация прогестероновых рецепторов, расположенных на лимфоцитах, что приводит к синтезу ПИБФ, который обеспечивает подавление

продукции воспалительных Th1-цитокинов (γ -ИНФ, ФНО- α , ФНО- β , ИЛ-2, ИЛ-12), тем самым смещая баланс Th1/Th2 в сторону преобладания Th2 (рис. 1).

Концентрация ПИБФ, помогающего скрыть антигены плода от материнской иммунной системы, нарастает с увеличением срока гестации, а ее снижение приводит к реализации иммунного ответа на чужеродные фетальные антигены и как следствие — к прерыванию беременности. На сегодняшний день доказана прямая корреляция между концентрацией ПИБФ в организме беременной и исходом беременности (Polgar et al., 2004).

Таким образом, нормальный уровень эндогенного прогестерона является «ключом» к сохранению беременности. Понимание фундаментальной роли прогестерона и стимулированного им синтеза ПИБФ может стать очередным подтверждением необходимости использования гестагенов как активаторов иммуносупрессивных механизмов сохранения беременности.

Учитывая сложность гормональных и иммунологических процессов, происходящих во время беременности, а также роль ПИБФ и его воздействие на концентрацию Th1- и Th2-цитокинов, нами было проведено проспективное клиническое исследование, цель которого заключалась в сравнении концентрации ПИБФ, противовоспалительных (ИЛ-10) и провоспалительных (γ -ИНФ, ИЛ-2, ИЛ-12) цитокинов в сыворотке крови женщин с угрозой преждевременных родов ($n=30$) с аналогичными показателями у женщин с нормальным течением беременности ($n=20$), а также в оценке их влияния на исходы беременности (Hudic et al., 2011). Срок беременности у пациенток обеих групп составлял от 24 до 33 недель. Измерение концентрации ПИБФ, про- и противовоспалительных цитокинов осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ELISA). Как показал анализ полученных результатов, средняя концентрация ПИБФ в образцах



Рис. 1. Роль ПИБФ в физиологической иммуносупрессии и сохранении беременности

сыворотки крови пациенток с угрозой преждевременных родов была значительно ниже, чем в группе здоровых беременных женщин. В то же время в группе женщин с угрозой преждевременных родов мы наблюдали значительно меньший уровень ИЛ-10, а также более высокий уровень ИЛ-6 и γ -ИНФ по сравнению с контрольной группой. Данные результаты показывают, что измерение концентрации ПИБФ, уровня Th1- и Th2-цитокинов в крови во время беременности реально осуществимо и может быть важным подспорьем в понимании иммунологических причин угрозы преждевременных родов у конкретной пациентки. Таким образом, в ходе этого исследования мы клинически доказали взаимосвязь концентрации ПИБФ, противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в крови с угрозой преждевременных родов. Поэтому целью нашего последующего исследования стало изучение влияния дополнительного приема гестагенов (дидрогестерона) на течение и исходы беременности у женщин с угрозой преждевременных родов.

В данном исследовании приняли участие 80 беременных с симптомами угрозы преждевременных родов. Первая группа пациенток (группа дидрогестерона — препарат Дуфастон[®]) включала 50 беременных с симптомами угрозы преждевременных родов, которые получали парентеральные токолитики (гексопреналин) в комбинации с Дуфастоном в дозе 80 мг/сут на протяжении 10 суток, затем — 60 мг/сут до 37-й недели беременности. Вторая группа (контрольная) включала 30 пациенток с симптомами угрозы преждевременных родов, получавших только парентеральные токолитики (гексопреналин). Контроль уровней ПИБФ, Th1- и Th2-цитокинов проводился с использованием образцов мочи и сыворотки крови (забор венозной крови проводили до начала лечения и через 10 дней после него).

В результате проведенной терапии с применением дидрогестерона (Дуфастон[®]) у пациенток основной группы нам удалось добиться значительного повышения концентрации ПИБФ и ИЛ-10, а также значительного снижения уровня γ -ИНФ в сыворотке крови по сравнению с исходными показателями. В то же время изменение уровня концентрации ПИБФ и ИЛ-10 и γ -ИНФ в контрольной группе было незначительным. В итоге частота преждевременных родов в группе, получавшей Дуфастон[®], была достоверно ниже, а средний срок гестации на момент родов увеличился примерно на две недели. Совсем недавно нами также было убедительно продемонстрировано прогностическое значение сывороточного уровня ПИБФ в отношении риска преждевременных родов (I. Hudic et al., 2015).

Эффективность дидрогестерона (Дуфастон[®]) была продемонстрирована в ходе еще нескольких исследований, изучавших его роль как в профилактике угрозы преждевременных родов (40 мг дидрогестерона), так и в терапии (60 мг дидрогестерона) (I. Hudic et al., 2011; A.E. Schindler, 2015). Кроме того, в ходе исследования применения дидрогестерона при гестационной гипертензии и преэклампсии было показано, что при применении в дозе 30 мг/сут он приводит к снижению систолического и диастолического артериального давления и обеспечивает надлежащий кровоток в яичниках, матке и плаценте (Zainul et al., 2014, A.E. Schindler, 2015).

Таким образом, на основании полученных на сегодня научных данных и результатов клинических исследований можно сделать следующие выводы.

- Концентрация ПИБФ в крови коррелирует с исходом беременности, и преждевременные роды можно прогнозировать по снижению уровня ПИБФ.

Проблема невынашивания беременности и преждевременных родов:

от научных открытий — к рождению доношенного ребенка

Продолжение. Начало на стр. 14.

беременности нужен только прогестагенный эффект и активация определенной группы генов (около 1800 генов). Способность дидрогестерона связываться с прогестероновыми рецепторами в 1,5 раза выше, чем у прогестерона, поэтому он может обеспечить необходимые для сохранения беременности гестагенные и иммуотропные эффекты (A.E. Schindler, 2009) (рис. 2).

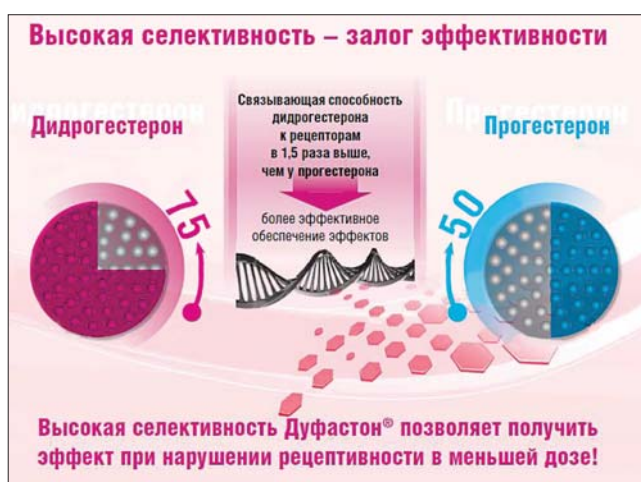


Рис. 2. Сродство дидрогестерона к прогестероновым рецепторам

Помимо высокой селективности и более выраженного связывания с прогестероновыми рецепторами, в отличие от обычного микронизированного прогестерона дидрогестерон характеризуется рядом других благоприятных фармакологических свойств: высокой биодоступностью (28%), предсказуемой фармакокинетикой, отсутствием риска передозировки, подавления синтеза эндогенного прогестерона и синдрома отмены. Дидрогестерон применяется исключительно перорально и представлен на рынке только в виде оригинального препарата Дуфастон[®], тогда как микронизированный прогестерон представлен также в виде целого ряда генериков, в биоэквивалентности и качестве которых далеко не всегда можно быть уверенным. Безопасность Дуфастона тщательно изучена и задокументирована. Так, систематический анализ данных о врожденных пороках развития у детей, рожденных женщинами, получавшими дидрогестерон во время беременности в период с 1977 по 2005 гг. (в общей сложности более 10 млн беременностей), продемонстрировал отсутствие доказательств повышенного риска пороков развития плода при использовании дидрогестерона (A. Queisser-Luft, 2009).

Согласно данным метаанализа, проведенного H.A. Carp (2012, 2015) и включавшего данные

21 исследования (1380 пациенток), частота нежелательных явлений и побочных действий при приеме дидрогестерона (Дуфастон[®]) минимальна, и он не оказывает побочного действия на организм матери. Кроме того, в группе применения дидрогестерона отмечалась большая масса тела новорожденных, баллы по шкале Апгар на 1-й минуте жизни были выше, а частота задержки роста — ниже, чем в группе контроля. В большинстве работ, включенных в анализ, особо подчеркивалось отсутствие врожденных аномалий.

Как свидетельствуют данные многочисленных клинических исследований, при угрозе прерывания беременности терапия с включением дидрогестерона более эффективна, чем стандартное лечение: отмечаются достоверно более высокие показатели пролонгации беременности (95,9 против 86,3%; $p=0,037$, M.H. Omar, 2005), меньшая частота выкидышей (17,5 против 25%; $p<0,05$, M.Y. El-Zibdeh, 2009) и более высокий показатель успешного родоразрешения в срок (87,5 против 71,6%; $p<0,05$, R.U. Pandian, 2009). Кроме того, в ряде исследований была продемонстрирована более высокая эффективность дидрогестерона в сравнении с микронизированным прогестероном. Так, в проведенном K. Czajkowski (2007) исследовании, оценивавшем пульсацию спиральных артерий и индекс гемодинамического сопротивления, терапия дидрогестероном (30 мг/сут на протяжении 6 нед) сопровождалась уровнем прерывания беременности 8,3% по сравнению с 13,8% при применении вагинального микронизированного прогестерона в дозе 300 мг/сут на протяжении 6 нед. Схожие результаты были получены в исследовании D. Pelinescu-Onciul (2007): на фоне терапии дидрогестероном (40 мг/сут до 16-й нед) частота прерывания беременности составляла 7% по сравнению с частотой 18,7%, которая наблюдалась в предыдущем исследовании авторов, проведенном с участием женщин, получавших микронизированный прогестерон.

В заключение следует подчеркнуть, что дидрогестерон (Дуфастон[®]) — это единственный гестагенный препарат иммунологического действия, что подтверждено в официальных международных исследованиях. Он увеличивает синтез ПИБФ лимфоцитами и применяется не для пополнения мифического «дефицита» прогестерона, а для системной блокады интерлейкинового каскада (В.Е. Радзинский, 2008), что является прямым доказательством эволюции современного подхода к использованию гестагенов — от заместительной терапии к патогенетическому лечению.

Подготовил **Антон Вовчек**

Дайджест

Индукция родов с помощью простагландинов: данные метаанализа

Ученые из Великобритании провели метаанализ с целью оценки эффективности и безопасности применения простагландинов для индукции родов. В качестве источников информации была использована база данных исследований Группы по беременности и родам Кокрановского сотрудничества (которая включает результаты широкого генерического поиска для всех исследований при беременности и после родов), а также базы данных CENTRAL, Medline, Embase, база данных экономической оценки NHS, CINAHL, значимые журналы, материалы конференций и регистры продолжающихся исследований. В метаанализ включали рандомизированные клинические исследования (РКИ) простагландинов или аналогов простагландинов, использовавшихся с целью ускорения созревания шейки матки в третьем триместре беременности или для индукции родов в сравнении с плацебо либо отсутствием лечения, альтернативной дозой или путем введения простагландина либо различным типом простагландина. Оценивавшимися исходами являлись серьезная неонатальная заболеваемость (определенная исследователем) или перинатальная смерть; серьезная материнская заболеваемость (определенная исследователем) или смерть; роды через естественные родовые пути, не завершившиеся в течение 24 ч, кесарево сечение и маточная гиперстимуляция с изменениями частоты сердечных сокращений у плода. В целом в обзор было включено 280 РКИ (48 068 женщин). О случаях смерти матерей или новорожденных, а также о серьезной заболеваемости сообщалось редко, и они были обобщены в форме описания. По сравнению с плацебо вероятность невозможности достичь родоразрешения через естественные родовые пути была наименьшей для вагинального мизопростала (≥ 50 мкг) (ОР 0,06; 95% ДИ 0,02-0,12), с абсолютной вероятностью события, равной 39% (95% ДИ 1-94%). По сравнению с плацебо вероятность кесарева сечения была наименьшей при применении титрованного раствора мизопростала для перорального применения (< 50 мкг) (ОР 0,65; 95% ДИ 0,49-0,83), с абсолютной вероятностью события, равной 15% (3-40%). Таким образом, согласно полученным авторами результатам низкая доза (< 50 мкг) титрованного раствора мизопростала для перорального применения была связана с вероятностью выполнения кесарева сечения, тогда как вагинальный мизопростол (≥ 50 мкг) характеризовался самой высокой вероятностью достижения вагинальных родов в течение 24 часов. Как подчеркивают авторы обзора, данные результаты имеют важные практические последствия для целого ряда действующих в настоящее время национальных и международных рекомендаций по индукции родовой деятельности и будущих исследований в этой области.

Alfirevic Z. et al. // BMJ. — 2015 Feb 5. — Vol. 350. — h217.

Употребление рыбы во время беременности и развитие мозга плода: систематический обзор доказательной базы

Как известно, рыба является источником нескольких нутриентов, которые имеют большое значение для нормального развития плода. Рекомендации, выпущенные в Австралии, Европе и США, поощряют употребление рыбы в пищу во время беременности. Однако потенциальная возможность контаминации рыбы тяжелыми металлами требует тщательного рассмотрения диетологических рекомендаций, касающихся ее употребления в пищу во время беременности. Недавно ученые из Австралии выполнили критический обзор литературы по включению рыбы в рацион беременных, уделяв особое внимание ассоциации между исходами, связанными с неврологическим развитием детей, и употреблением их матерями рыбы во время беременности. В данный обзор были включены статьи, опубликованные в рецензируемых журналах в период с января 2000 г. по март 2014 г. В обзор вошли исследования с участием здоровых беременных женщин, которые рожали доношенных детей и количественно оценивали употребление в пищу рыбы или морепродуктов; также критерием включения исследования в обзор являлось наличие сведений о последующем неврологическом развитии родившихся у них детей. В базах данных Medline, Scopus, Web of Science, ScienceDirect и в Кокрановской библиотеке был проведен поиск с использованием следующих терминов: беременная, неврологическое развитие, когнитивная функция, рыба и морепродукты. Из 279 найденных документов 8 были включены в окончательный обзор. Ввиду гетерогенности методологии и оценивавшихся исходов было проведено качественное сравнение результатов исследований. Этот обзор указывает на то, что преимущество диет, обеспечивающих употребление умеренного количества рыбы во время беременности, перевешивает потенциальное отрицательное воздействие на неврологическое развитие потомства. Важно, чтобы беременные употребляли в пищу рыбу с низким содержанием ртути.

Starling P. et al. // Nutrients. — 2015 Mar 18. — Vol. 7 (3). — P. 2001-2014.

Подготовила **Елена Терещенко**

“Подводя итоги, хотелось бы отметить, что данные, представленные в докладах, свидетельствуют в пользу высокой эффективности и безопасности применения дидрогестерона с целью профилактики угрозы прерывания беременности и преждевременных родов. Таким образом, сегодня с уверенностью можно говорить о том, что рациональное применение препарата Дуфастон[®] в акушерской практике является одним из основных факторов, способных реально снизить риск прерывания беременности и преждевременных родов, а значит — дать возможность очень многим малышам появиться на свет в положенный срок, избежав всех тех рисков и осложнений, которые связаны с недоношенностью.”

І.Б. Вовк, д. мед. н., професор; **О.Ю. Борисюк**, к. мед. н., ст. науч. сотрудник,
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Влияние барьерных методов контрацепции на инфекции, передающиеся половым путем: мифы и реальность

Каждый день в мире около миллиона человек заражаются какой-либо инфекционной болезнью, передающейся половым путем (ИППП), в том числе вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Борьба с ИППП остается актуальной проблемой для здравоохранения Украины. Половым путем передается более 30 бактериальных, вирусных и паразитарных патогенных возбудителей. Наиболее распространенными ИППП являются трихомоноз, сифилис, гонорея, хламидиоз и ВИЧ-инфекция. Многочисленные исследования указывают на прямую связь между заболеваемостью ИППП и репродуктивным здоровьем.

ИППП представляют собой большую группу гетерогенных по клиническим и эпидемиологическим проявлениям заболеваний, объединенных путем передачи, а также комплексом морально-этических проблем, которые их сопровождают.

Классические ИППП (трихомоноз, сифилис, гонорея, хламидиоз) часто возникают в комбинации с иными тяжелыми социально опасными инфекциями — ВИЧ/СПИДом, туберкулезом, вирусным гепатитом В, С, что усиливает их негативное влияние на репродуктивное здоровье и наносит немалый экономический ущерб. В мировом масштабе ИППП представляют огромное бремя для здоровья и экономики, особенно в развивающихся странах, где на их долю приходится 17% экономических потерь, обусловленных плохим состоянием здоровья.

По данным В.Н. Волкославской, А.Л. Гутнова, в Украине в 2009 году было зарегистрировано 201 870 новых случаев ИППП. При этом официальная статистика отражает, по разным оценкам, 10–40% от реального количества случаев ИППП. Заболеваемость гонореей снизилась в 2 раза, трихомонозом — на 35%. В то же время отмечается рост заболеваемости СПИДом от 12,6 на 100 тыс. населения в 2000 году до 43,0 — в 2009 году; урогенитальным хламидиозом — от 67,5 на 100 тыс. населения до 72,0; генитальным герпесом — от 17,4 в 2000 году до 26,0 — в 2009 году.

Согласно данным Государственной службы по вопросам противодействия ВИЧ-инфекции/СПИДу, на 01.02.2015 г. всего с 1987 года в Украине официально было зарегистрировано 265 443 новых случая ВИЧ-инфекции (из них 44 627 — детей). Начиная с 1987 года и по июль 2014 года от СПИДа в Украине умерло 34 892 человека, из них 406 случаев — детская смертность. Информация приведена без учета АР Крым, г. Севастополь и Донецкой области, которые не предоставляются по статистике эпидемии с апреля 2014 года.

Украина остается «лидером» в Европе по масштабам распространения ВИЧ-инфекции. По оценкам экспертов UNAIDS, по состоянию на 01.01.2014 г. в Украине с ВИЧ-инфекцией живет до 270 тысяч человек. И только каждый второй знает о своем диагнозе.

Начиная с 2008 года украинцы чаще всего инфицируются при незащищенном сексе. Если в 2005 году через сексуальные контакты было инфицировано 33% людей, у которых была обнаружена ВИЧ-инфекция, то в 2012 году этот процент вырос до 51%. Впервые больше половины новых случаев передачи ВИЧ-инфекции произошло через незащищенный секс. Большинство случаев инфицирования ВИЧ в Украине сегодня регистрируются у молодых людей в возрасте от 15 до 30 лет.

По данным официальной статистики, в 2012 году темпы распространения ВИЧ-инфекции оказались ниже, чем в 2011 году. Это стало результатом национальных программ по работе с уязвимыми группами и масштабных информационных кампаний по профилактике ВИЧ/СПИДа. В 2013–2015 годах из-за сокращения программ по борьбе со СПИДом темпы эпидемии снова начали расти.

В настоящее время в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) стратегии предупреждения/снижения риска ИППП включают воздержание, взаимную моногамию с неинфицированным партнером, использование презервативов при вступлении в половую связь, которая не приводит к передаче биологической жидкости или клеточно-клеточной передаче.

Согласно широкомасштабному исследованию американских ученых Института здоровья, проведенному в 1998–2000 гг., доказано, что ВИЧ-инфекция не передается при правильном использовании презерватива. В ходе исследования установлено, что презерватив надежно защищает и от гонококковой инфекции. В отношении других половых инфекций, увы, ученые не нашли четких доказательств. Презерватив не защищает от инфекций, локализация которых может находиться вне зоны защиты презерватива. Это сифилис, генитальный герпес, папилломавирусная

инфекция, контагиозный моллюск, лобковый педикулез, чесотка, тропические ИППП (мягкий шанкр, донованоз, венерическая лимфогранулема).

С момента опубликования нашумевшего доклада «Научные доказательства эффективности использования презервативов для предотвращения заражения заболеваниями, передающимися половым путем» (2003) было проведено немало исследований, посвященных этой проблеме, из которых можно сделать несколько коротких выводов, а именно:

- по сравнению с докладом рабочей группы 2000 года появились данные о неполной эффективности презервативов в отношении ВИЧ-инфекции;
- не подтвердились данные о полной эффективности презервативов при гонококковой инфекции;
- так же, как и в докладе, не подтвердилась полная эффективность защиты от хламидийной инфекции при использовании презервативов;
- появились сообщения об эффективности мужских презервативов для предотвращения заражения женщин генитальным герпесом и папилломавирусной инфекцией;
- нет доказательств полной эффективности презерватива для предотвращения инфицирования генитальными микоплазмами.

Многочисленные исследования были посвящены исследованию эффективности использования презерватива при различных ИППП.

Так, S. Weller, K. Davis (Cochrane Database Syst Rev. 2002) приводят данные о том, что постоянное использование презервативов при гетеросексуальных контактах снижает заражение ВИЧ только на 80%.

Lee Warner, Daniel R. Newman и соавт. (2004) приводят данные, что при известном источнике заражения в случае постоянного использования презерватива заражение гонореей и хламидиозом наступает в 30,3% случаев, при непостоянном — в 42,7%, при неизвестном источнике заражения — в 23,8% и 25,2% случаев соответственно. Те же авторы (2008) сообщают, что в 16,2% случаев инфицирование гонореей и хламидиозом происходит без таких причин, как позднее одевание презерватива, разрыв презерватива, раннее снятие презерватива или его соскальзывание.

L. Rachel, P. Winer, J.P. Hughes (2006) сообщили, что инфицирование женщин папилломавирусной инфекцией при постоянном использовании их партнерами презерватива наступала в 37,8% случаев, а у женщин, половые партнеры которых не использовали презерватив, — в 89,3%. Интересно заметить, что постоянное использование презервативов половыми партнерами женщин с CIN-I в течение 2 лет увеличивало процент регрессии CIN. Регрессия CIN в группе использующих презерватив наступила в 53% случаев против 35% — у женщин, чьи половые партнеры не использовали презерватив.

A. Wald, A.G.M. Langenberg (2005) пришли к выводу, что в 25% случаев использование мужских презервативов предотвращает заражение генитальным герпесом женщин, но не мужчин. В более позднем исследовании (2005) те же авторы сообщают о более низком риске заражения генитальным герпесом в группах, постоянно использующих презерватив, по сравнению с группами, где он применялся непоследовательно.

W. Pingmin, P. Yueru, Z. Jiwen (2005) сообщили о выявлении у 16,67% проституток, постоянно использовавших мужской презерватив, генитальных микоплазм (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) против 77,78% никогда его не использовавших и 34,72% — использовавших его нерегулярно.

M.J. Steiner, T. Hylton-Kong, J.P. Figueroa и соавт. (2006) установили, что инфицирование хламидийной, гонококковой инфекцией и трихомониазом среди группы мужчин, использующих выборочно популярные марки презервативов, составляет 21%, что не является значимым по сравнению с группой мужчин, применявших любые «стандартные» презервативы (17% инфицирования).



І.Б. Вовк

Основными причинами неполной эффективности использования презервативов для предотвращения половых инфекций и беременности, по общему мнению, являются:

- неправильное использование презерватива;
- механические повреждения презерватива — разрыв и соскальзывание;
- нарушение проницаемости стенок (мембраны) презерватива для вирусов и бактерий.

Наиболее волнующим вопросом является последний, так как, по данным разных исследователей, заражение ИППП происходит при правильном использовании и без нарушения целостности презерватива. Точная статистика затруднена тем, что к сведению принимаются только сообщения пациентов без весомых объективных доказательств. В интернет-сообществе распространено мнение о наличии «дырок» в латексных презервативах. Основанием послужили результаты исследований ученых из Технологического института (г. Санкт-Петербург), в 1996 году с помощью электронной аппаратуры доказавших, что в презервативах имеются отверстия диаметром до 1000 нм (для примера, размер телец хламидий — 300 нм); аналогичные работы есть и на Западе. Поэтому был проведен ряд экспериментальных исследований с целью определить, проницаема ли мембрана презерватива для вирусов и бактерий.

Для исследования проникновения вирусов через мембрану презерватива используется метод, предложенный C.D. Lytle, L.B. Routson и W.H. Суг в 1992 году. В основе метода лежит определение ϕ chi бактериофага X174, имеющего размер 25 нм (сравним с размерами вирусов), концентрация которого измерялась в среде внутри латексного презерватива и вне его после испытания презерватива в предложенном авторами приборе при заданных параметрах, имитирующих половой акт, — давление, температура, длительность экспозиции. B. Voeller, J. Nelson, C. Day (1994) исследовали несколько марок латексных презервативов. Все презервативы марки Protex Contrasept Plus давали утечку бактериофага. Другие испытываемые презервативы давали просачивание бактериофага от 0,9% до 22,8%. Например, презервативы марки The Ramses Non-Lubricated давали утечку в 0,9% случаев, Mentor — в 4%, a LifeStyles Conture — в 6,3%. C.D. Lytle, L.B. Routson, G.B. Seaborn и соавт. (1997) определили значимое просачивание бактериофага у 2,6% испытываемых латексных и полиуретановых презервативов и не нашли статистически значимой разницы между ними. O.E. Sierra, M.A. Gaona de Hernandez, G.J. Rey (2005) обнаружили просачивание бактериофага X174 в 4 полиолефиновых презервативах из 60 и в 1 латексном презервативе из 20.

Однако доказательств того, что мембрана презерватива проницаема для живых микроорганизмов, в лабораторных условиях недостаточно для утверждения того, что презервативы неэффективны в случае их прямого применения при половом акте. Поэтому M.L. Lawson, M. Maculoso, A. Bloom и соавт. (1998) после изучения трех маркеров спермы — кислой фосфатазы (AP), простатоспецифического антигена (PSA) и человеческого плазменного антигена спермы (MHS-5) — пришли к выводу о целесообразности применения PSA для изучения барьерных функций презерватива. PSA имеет молекулярный вес 30 kDa, что сравнимо с молекулярной массой вирусов, и его уровень в вагинальном отделяемом несравненно меньше, чем в сперме (незначительное содержание PSA у женщин связано с наличием рудиментарной женской простаты — железы Скена). После этого открытия появились исследования, показывающие, что мембрана презервативов в ряде случаев проницаема для PSA. В ходе экспериментов перед половым актом (обычно за 2 суток) замерялся уровень PSA во влагалище, который сравнивался с уровнем PSA после полового акта с использованием презерватива. T.L. Walsh,

Продолжение на стр. 18.

Влияние барьерных методов контрацепции на инфекции, передающиеся половым путем: мифы и реальность

Продолжение. Начало на стр. 17.

R.G. Freziers, A.L. Nelson и соавт. (1999) обнаружили высокий уровень PSA в посткоитальном вагинальном отделяемом в 2% случаев после полового акта с целым презервативом, частота обнаружения резко возросла до 41% при использовании презервативов с намеренно сделанным единичным проколом диаметром 1 мм. T.L. Walsh, R.G. Freziers, K. Peacock и соавт. (2003) обнаружили значимый уровень PSA в 17 образцах посткоитального вагинального отделяемого без признаков спермы из 830 исследований. Те же авторы в 2004 году обнаружили высокий уровень PSA в посткоитальном вагинальном отделяемом в 1,2% случаях при тестировании трех марок латексных презервативов с соблюдением условий их целостности.

Таким образом, проведенные статистические, экспериментальные и клинические исследования доказывают, что латексные презервативы не являются средствами защиты для предотвращения половых инфекций со 100% эффективностью, но их правильное использование может значительно снизить риск инфицирования.

Для достижения целей тысячелетия в области развития ВОЗ осуществляет глобальную стратегию профилактики ИППП и борьбы с ними, которая предусматривает поддержку разработки новых технологий для профилактики ИППП, в частности биомедицинских мер борьбы с ИППП. Особое внимание уделяется поиску безопасных, эффективных местных спермицидных контрацептивов, обладающих бактерицидными и вирулицидными свойствами в отношении наиболее социально значимых ИППП.

По мнению экспертов ВОЗ, профилактика ИППП и борьба с ними должны являться неотъемлемой частью комплексных услуг по обеспечению сексуального и репродуктивного здоровья в рамках проекта «Глобальная стратегия профилактики ИППП и борьбы с ними, 2006-2015 гг.».

Таким образом, поиск новых путей повышения эффективности как презервативов, так и спермицидных контрацептивов является перспективным направлением снижения распространенности и надежной профилактики ИППП, прежде всего СПИД-ассоциированных.

По критериям ВОЗ, современные методы контрацепции должны не только предупреждать нежелательную беременность, но и предоставлять возможность защиты от ИППП.

Внутриматочные и гормональные контрацептивы являются эффективными, однако они не могут уберечь от заражения. В связи с этим в мире получил распространение метод двойной защиты, сочетающий гормональную и барьерную контрацепцию.

Однако существуют средства, которые изначально сочетают в себе как контрацептивные, так и антимикробные свойства.

На выбор метода контрацепции оказывают влияние многие факторы, например, возраст женщины, ритм половой жизни, количество половых партнеров, наличие соматической патологии, противопоказаний к использованию отдельных способов контрацепции и др.

Действие барьерных контрацептивных средств основано на создании препятствий для проникновения сперматозоидов в цервикальный канал и полость матки женщины. Обычно после окончания полового акта сперматозоиды попадают в полость матки через 2-10 минут, но иногда это может происходить и через несколько часов. Как мужчины, так и женщины могут использовать различные механические (шеечные колпачки, влагалищные диафрагмы, кондомы и мужские кондомы) и химические (спермициды, которые воздействуют на активность сперматозоидов и влагалищную экосреду) контрацептивные средства.

В настоящее время все большее внимание репродуктологов и практических врачей привлекает использование химических средств контрацепции (спермицидов), которые применяются женщинами интравагинально, поскольку существует неотложная потребность в клинических исследованиях новых методов, которые не только помогают регулировать рождаемость, но и вместе с тем являются защитой от ИППП, таких как ВИЧ и хламидиоз.

Очевидно, что получение такого метода контрацепции двойного назначения возможно при разработке безопасных и эффективных спермицидов, которые активны также в отношении широкого спектра патогенных организмов.

Современные спермициды состоят из двух компонентов: спермоубивающего химического вещества и так называемого основания, или носителя. Оба компонента играют

важную роль в обеспечении контрацептивного эффекта. Носитель обволакивает шейку матки и уменьшает контакт между спермой и шейкой матки.

В настоящее время известно более 60 химических веществ и соединений с доказанной спермицидной активностью. Наиболее изученными среди них являются бензалкония хлорид, октоксидол, менфегол. Время контрацептивного действия — от 15 мин до 1-8 ч в зависимости от лекарственной формы. Спермициды выпускаются в виде вагинальных пенных таблеток, растворимых свечей, пленок, мазей, кремов, гелей, желе, аэрозолей (пен).

Для базейнства спермицидов активными ингредиентами являются ноноксидол-9, октоксидол, менфегол и хлорид бензалкония — сильнодействующие сурфактанты, основным механизмом спермицидного действия которых служит разрушение клеточной мембраны сперматозоидов. Выпускаются также спермициды, содержащие вместо сурфактанта вещества, ингибирующие активность ферментов. А-ген или sup-a-ген является активным ингредиентом таких спермицидов. Существуют также ртутные соединения в виде спермицидов, однако ввиду возможных частых токсических побочных явлений их применение ограничено.

Среди представленных на рынке Украины спермицидов наиболее распространены препараты с бензалкония хлоридом в качестве активного ингредиента. Многочисленные зарубежные исследования клинического использования этих спермицидов показали их высокую эффективность, безопасность и удобство использования, что определяет их выбор, удовлетворенность пациента и возможность длительного использования.

Бензалкония хлорид, обладая высокой диффузионной способностью, покрывает влагалище защитной пленкой, замедляет двигательную способность сперматозоида и вызывает разрыв мембраны.

Кроме того, по данным D. Marmor (2001), бензалкония хлорид оказывает антисептическое, бактерицидное и противовирусное действие в отношении основных возбудителей ИППП. Так, к нему чувствительны гонококки, энтерококки, стафилококки, коринебактерии, хламидии, микоплазмы, трихомонады, гарднереллы, грибы рода *Candida*, вирусы герпеса, гепатита В, цитомегаловирусы, возбудитель ВИЧ-инфекции. В то же время бензалкония хлорид не влияет на сапрофитную флору влагалища.

Исследованиями R. Kirkman, E. Chantler (2003) доказано влияние бензалкония хлорида на вирусы герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирус СПИДа.

Результаты многочисленных исследователей, в частности M.A. Wainberg, B. Spira, G. Bleau, R. Thomas (1990), Kawana и соавт. (1997), библиотеки Кокрановского сообщества (2013), свидетельствуют о том, что бензалкония хлорид в концентрации 0,05% *in vivo* в течение 5 мин подавляет ВИЧ-1 инфекцию в секретах половых органов серопозитивных пациентов.

Канадские исследователи P. Bourbon (1986), M. Laverdiere (1985), J. Breuillaud (1985) убедительно показали высокую активность бензалкония хлорида в подавлении роста золотистого стафилококка, что позволяет избежать возможности развития синдрома токсического шока у больных, принимающих этот препарат.

По данным двойного слепого рандомизированного исследования A. Siboulet, J.M. Bohbot, F. Catalan, Ant. Siboulet (1996) доказано уменьшение различных ИППП в среднем на 42% при применении контрацептивных свечей на основе бензалкония хлорида. В частности, по данным этих же исследователей, констатируется явное уменьшение случаев гонореи: в период наблюдения насчитывалось 86 случаев гонореи, а в период профилактики их было всего 30 (т.е. на 65,1% меньше). Отмечена значительная разница до и после профилактики в отношении возбудителя хламидиоза: насчитывалось 179 случаев у 108 женщин, подвергшихся однократному или многократному заражению до профилактики; во время профилактики их было 98 случаев у 77 пациенток, т.е. отмечено уменьшение на 45,3%. Заслуживает внимания также влияние бензалкония хлорида на возбудителей микоплазмоза. Так, в течение периода наблюдения 155 случаев *Mycoplasma* обнаружены у 99 пациенток, а в течение периода профилактики — 116 случаев у 89 пациенток, т.е. уменьшение на 25,2%.

В целом констатируется значительное уменьшение кандидоза после профилактики: от 193 кандидозов, найденных в начале, до 121 случая впоследствии у 94 женщин (уменьшение на 37,3%).

Значительно уменьшилось число пациентов с вагинальным трихомомиозом: до профилактики насчитывалось 98 случаев у 75 больных, во время периода профилактики 44 случая у 43 пациенток, что свидетельствует об уменьшении на 54,1%.

Вирулицидный эффект бензалкония хлорида отмечен у пациенток с генитальным герпесом. Перед исследованием насчитывалось 97 случаев герпеса у 45 женщин. Во время периода профилактики определялось еще 75 случаев герпеса у 40 больных, в то же время частота этих поражений уменьшилась (22,7%). Среди 45 женщин с герпесом у 17 наблюдались «рецидивы»: от 2 до 12 раз во время периода наблюдения. Отмечалось улучшение у пациенток с «повторным» герпесом.

Использование препаратов бензалкония хлорида более чем в 50% случаев позволило отказаться от использования антибактериальной терапии при возникновении неспецифических вагинитов. Значительно снижается риск заражения ИППП.

По данным авторов, также были выявлены дополнительные терапевтические эффекты спермицида на основе бензалкония хлорида (свечи Эротекс) при наличии воспалительных заболеваний у женщин. Бактериологическое исследование, выявившее до начала исследования наличие патогенной кокковой флоры у 30% женщин, после использования препарата Эротекс показало снижение частоты их выявляемости более чем в 2 раза. При бактериоскопии влагалищных выделений у пациенток отмечено уменьшение количества лейкоцитов в 75% случаев. Таким образом, при наличии неспецифических вагинитов, кольпитов назначение такого барьерного контрацептива, как Эротекс на основе бензалкония хлорида, оказывает терапевтический эффект, что очень важно с лечебной точки зрения. В таких случаях женщина не нуждается в назначении других дополнительных средств.

Таким образом, бензалкония хлорид обладает выраженным бактерицидным и вирулицидным действием.

Отличительное свойство каждого спермицида зависит в основном от его носителя. Спермицидные вещества выпускаются в виде кремов или желе, пены, тающих свечей, пенищихся свечей, пенищихся таблеток или растворимых пленок. Кремы и желе можно использовать отдельно, а также вместе с диафрагмой или цервикальным колпачком. Контрацептивная пена предназначена для независимого применения. При использовании спермицидных свечей и таблеток начало полового сношения возможно только спустя 10-15 мин после введения спермицидного вещества во влагалище, для того чтобы произошла дисперсия. Спермицидные пленки, выпускающиеся в тонких стерильных упаковках длиной примерно 5 см, являются наиболее удобными и портативными, но их правильное введение требует умения и соблюдения 15-минутного интервала.

При правильном использовании метода вероятность наступления беременности в течение первого года использования спермицидов составляет приблизительно 3%, что по эффективности сравнимо с гормональной контрацепцией. Среди типичных потребителей риск беременности за первый год применения метода составляет приблизительно 21%.

Спермициды можно использовать как дополнительный метод контрацепции в дни овуляции, сочетая их с диафрагмой, презервативом или другими барьерными методами, а также как основной метод в неблагоприятные для зачатия дни.

Спермициды, помимо их основного предназначения (снижать действие сперматозоидов), могут использоваться в качестве дополнительной смазки — лубриканта — при половом акте, если у женщины наблюдается сухость влагалища.

Спермициды рекомендуют использовать женщинам при случайных половых контактах.

Удобство именно этого метода в данном случае заключается в том, что женщина сама сможет проконтролировать свое предохранение. А если при этом использовать еще и презерватив — вероятность предохранения от беременности равна фактически 100%.

Спермициды подходят женщинам, которым противопоказаны гормональные таблетки или внутриматочные методы контрацепции. Их можно применять при кормлении грудью.

Данные препараты используют в качестве дополнительной меры предохранения в случае, если женщина пропустила прием гормональных таблеток.

Также спермициды рекомендуют использовать в начале приема комбинированных пероральных контрацептивов и в качестве дополнительной защиты при пропуске приема таблеток.

Сочетание контрацептивных методов дает возможность увеличить надежность и ослабить побочные действия и неудобства. Широко применяются комбинации презервативов с химическими средствами контрацепции. Влагалищные диафрагмы, шеечные колпачки и презервативы могут смазываться перед употреблением контрацептивными пастами, гелем. Спермициды, прерванный половой акт и презервативы хорошо сочетаются с физиологическим способом контрацепции.

Спермициды могут применяться с презервативами не только для обеспечения надежной и эффективной контрацептивной защиты, но также для предохранения от ИППП. Доказано, что спринцевание спермицидом после полового акта не является надежным контрацептивным методом, так как сперматозоиды способны проникнуть в канал шейки матки через несколько секунд после эякуляции.

В наибольшей степени эффективность спермицидов по профилактике венерических заболеваний проявляется при их сочетании с механическими средствами защиты (презервативами, колпачками).

Применение спермицидов и влагалищных барьерных средств особенно показано для временной контрацепции и является одним из оптимальных способов предохранения от беременности для пар, которые способны применять этот метод правильно и последовательно.

Основные преимущества спермицидов и барьерных средств контрацепции:

- спермициды и контрацептивные губки легко применимы, методом их применения легко овладеть без консультации врача;
- женщина может использовать барьерные средства или спермициды без оповещения полового партнера;
- спермициды и барьерные средства могут храниться у пациента «под рукой» для немедленного предохранения от беременности;
- спермициды и барьерные средства можно использовать постоянно или в середине менструального цикла для повышения эффективности внутриматочной спирали (ВМС), в виде промежуточного метода контрацепции до введения ВМС или барьерного метода для женщин, подозревающих экспульсию ВМС;
- спермициды могут быть применены в виде неотложной меры при разрыве презерватива во время полового сношения. В таком случае необходимо быстрое введение аппликатора спермицида;
- спермициды можно использовать в виде смазочного вещества при половом сношении;
- контрацептивную губку можно применять для уменьшения количества влагалищных выделений после полового акта.

Широкому распространению и применению местных контрацептивов способствует относительно небольшое количество ограничений и противопоказаний к применению. Следует отметить, что абсолютных противопоказаний для применения диафрагмы, контрацептивных губок или спермицидов в принципе не существует.

Следует остерегаться применять цервикальный колпачок при патологических изменениях в мазках по Папаниколау, при подозрении или наличии злокачественных изменений матки или шейки, а также при наличии цервикальной инфекции.

Нижеследующие факторы могут помешать удовлетворительному применению барьерных/спермицидных

средств или могут быть причиной нежелательности их применения:

- аллергия на спермицид или резину, латекс или полиуретан (в случае влагалищных барьерных средств);
- аномалии влагалища, которые препятствуют правильному расположению спермицидов или губки, мешают удовлетворительному или стабильному размещению диафрагмы или колпачка;
- неспособность научиться правильному введению этих средств;
- синдром токсического шока в анамнезе (для диафрагмы, колпачка и губки);
- повторные инфекции мочевого тракта (для диафрагмы и колпачка);
- отсутствие средств, таких как чистая вода и мыло, необходимых для ухода за этими средствами (для диафрагмы и колпачка);
- роды за последние 6 недель, недавно перенесенный самопроизвольный или искусственный аборт или маточное кровотечение любой этиологии, в том числе нормальное менструальное кровотечение (для колпачка и губок).

В настоящее время в Украине зарегистрированы и доступны несколько спермицидов на основе бензалкония хлорида, в частности Эротекс (СП «Сперко Украина», г. Винница), который выпускается в форме вагинальных суппозиториях, содержащих 18,9 мг бензалкония хлорида, по 5 и 10 штук в упаковке, с добавлением эфирных масел розы, лаванды или лимона, что придает им приятный аромат.

Эротекс — контрацептив местного действия. Активное вещество Эротекса — бензалкония хлорид — является поверхностно-активным катионным веществом, обладающим спермицидным действием благодаря своей способности разрушать клеточную мембрану сперматозоида. Бензалкония хлорид способен иммобилизовать сперматозоиды, разрушать мембрану их клеток и отделять от головок жгутики. Противозачаточный эффект Эротекса также обусловлен его способностью влиять на состояние цервикальной слизи, вызывать ее сгущение и образование пленки, что препятствует проникновению сперматозоидов через наружный зев шейки матки. По данным многочисленных исследований, при условии правильного применения в строгом соответствии с инструкцией эффективность Эротекса приравнивается к эффективности гормональных и внутриматочных противозачаточных средств, однако, в отличие от последних, Эротекс не оказывает негативного влияния на здоровье женщины. Индекс Перля составляет менее 1% (при условии соблюдения всех условий применения).

Помимо противозачаточного эффекта, Эротекс обладает антисептическим и антимикробным действием, распространяющимся на таких возбудителей инфекции, как хламидии, гонококки, трихомонады, коринебактерии, энтерококки, стафилококки, вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, грибы рода Candida, цитомегаловирус, вирусы гепатита В и ВИЧ. При этом препарат не оказывает влияния на нормальную вагинальную микрофлору (в том числе на палочку Додерлейна) и гормональный фон, не попадает в системный кровоток, оказывая исключительно местное действие.

Эротекс обладает увлажняющим эффектом, а также бактерицидным действием в отношении широкого спектра патогенной микрофлоры влагалища.

Как показали результаты проведенного авторами исследования, Эротекс обладает высоким контрацептивным эффектом. Кроме того, выявлен его терапевтический эффект при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки влагалища.

Возможность сочетания с другими (барьерными, естественным методом распознавания фертильности) методами контрацепции позволяет при назначении спермицидов в качестве дополнительного контрацептивного метода полностью соблюдать основополагающий принцип медицины — «не навреди». Этот метод приемлем для женщин, у которых имеют место эпизодические половые контакты, так как исключается необходимость длительного использования контрацептивного средства. Возможно применение как вспомогательного средства при пропуске таблетки комбинированного перорального контрацептива, а также для подростков, учитывая отсутствие гормонального компонента контрацептива.

Благодаря высокой эффективности, хорошей переносимости и удобству применения вагинальные суппозитории Эротекс по праву являются препаратом выбора для предупреждения нежелательной беременности и регуляции интергенетических интервалов у женщин активного репродуктивного возраста.

Цель исследования — определить факторы, влияющие на выбор спермицидных суппозиториях Эротекс в качестве средства контрацепции.

Материалы и методы исследования

Критерии включения:

- сексуально активные женщины в возрасте от 18 до 45 лет;

- желающие использовать в качестве контрацепции местное спермицидное средство Эротекс;
- отрицательный тест на беременность.

Критерием исключения было параллельное применение других методов контрацепции.

В исследование были включены 200 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст — 25,7±8,1 года), обратившихся с целью подбора адекватной контрацепции. Пациенткам было предложено ответить на вопросы анкеты, включавшей вопросы сексуальной жизни, шкалы самочувствия при использовании контрацепции, оценки ранее используемых методов контрацепции, удовлетворенности ими, назвать причины прекращения или отказа от тех или иных методов. После проведения консультирования и осмотра всем пациенткам рекомендовано сделать выбор метода контрацепции и указать основные причины данного выбора.

Основную группу составили 100 пациенток, выбравших в качестве средства контрацепции вагинальные суппозитории Эротекс.

В группы сравнения были включены 100 женщин, решивших использовать барьерную контрацепцию (презерватив).

Обследование всех пациенток было проведено при первом визите и повторно через 3 мес.

Результаты исследования

Пациентки сравниваемых групп не имели значимых различий по возрасту, образованию, репродуктивному анамнезу. Сексуальная активность участниц всех групп была высокой.

Анализ причин выбора того или иного метода контрацепции показал, что, например, основной причиной использования суппозиториях Эротекс было наличие патологических состояний женской половой сферы (неспецифические кольпиты, дисбактериоз влагалища). Кроме того, некоторые женщины в качестве причины выбора метода назвали нерегулярную половую жизнь или необходимость временной контрацепции.

При применении спермицида Эротекс женщины отмечали следующие преимущества метода: безопасность (90%), отсутствие общих реакций (89%), уменьшение количества выделений из половых путей (45%), легкость начала и прекращения пользования методом (90%), доступность (85%). Причинами неудовлетворенности методом были: связь используемого метода с половым актом (12%), ощущение жжения у женщин (5%) и недовольство партнера методом (5%). Наступление беременности не было отмечено ни у одной из пациенток.

Пользовавшиеся барьерной контрацепцией в качестве основных причин неудовлетворенности называли связь метода непосредственно с половым актом и недовольство партнера (15% и 35% соответственно).

Однако, несмотря на указанные жалобы, через три цикла большинство пациенток продолжило применение метода: 81,8% женщин в группе использовали спермицидное средство Эротекс, 80% — презервативы.

По результатам анкетирования, при применении всех предложенных методов контрацепции в группах зафиксирована высокая оценка самочувствия и сексуальной активности.

Выводы

1. Возрастные, социальные факторы, сексуальная активность, оценка самочувствия и репродуктивный анамнез не различаются в группах женщин, использующих различные методы контрацепции.
2. На предпочтение спермицидного средства контрацепции влияют такие факторы, как наличие экстрагенитальной патологии, воспалительных заболеваний женской половой сферы, вредных привычек, а также кормление грудью.
3. К основным преимуществам контрацепции с помощью спермицидных суппозиториях Эротекс, по мнению женщин, относятся: отсутствие системных побочных реакций, быстрое начало действия и восстановление фертильности.
4. При использовании спермицида Эротекс наблюдается высокая удовлетворенность методом, сопоставимая с удовлетворенностью гормональной контрацепцией.
5. Процент женщин, прекращающих использование спермицида после трех циклов применения, сопоставим с таковым при других методах контрацепции.
6. С целью увеличения эффективности спермицидных средств необходимо консультирование по правильному применению метода.

Таким образом, суппозитории Эротекс, являющиеся эффективным и безопасным средством контрацепции и обладающие выраженным антимикробным действием, могут широко применяться у женщин репродуктивного возраста.

Список литературы находится в редакции.



К сведению врачей

Негормональные контрацептивные свечи ЭРОТЕКС:

- Обеспечивают надежное контрацептивное действие (индекс Перля <1%*).
- Снижают риск инфекций, передающихся половым путем.
- Показаны во время кормления грудью.
- Свеча вводится за 5-10 минут до интимной близости.



*Возможная частота непланируемой беременности менее 1% в год (при условии правильного использования и выполнения всех правил). Инструкция для медицинского применения препарата Эротекс.

Р.С. МЗ Украины UA/4026/01/01, UA/4027/01/01, UA/4028/01/01

Ю.В. Давыдова, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України».

Е.В. Шевчук, ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», **Т.В. Волошина**, ВМУ СБУ, г. Київ

Выбор оптимального метода лечения бактериального вагиноза

Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее распространенным нарушением вагинальной флоры у женщин детородного возраста. Распространенность БВ составляет, по разным оценкам, от 5 до 50%. По данным исследователей из Великобритании (National Health Service, NHS), среди беременных, посещавших женскую консультацию впервые, БВ обнаружен в 20% случаев, а в 30% случаев – среди женщин, обратившихся для прерывания беременности. По информации Центра контроля за заболеваниями (США), у 16% женщин выявлен БВ.

На сегодняшний день БВ, или вагинальный дисбиоз (дисбактериоз) определяется как инфекционный неспецифический вагинит, характеризующийся резким снижением или отсутствием лактофлоры, которая заменяется полимикробными ассоциациями анаэробов и гарднерелл.

В составе бактериальной флоры здоровых женщин доминируют молочнокислые бактерии, при этом в норме pH влагалищного содержимого поддерживается ниже 4,5. При БВ pH вагинального содержимого составляет от 4,5 до 6,0. Лактобактерии могут присутствовать в малом количестве или не обнаруживаются вовсе. Флора представлена различными анаэробными и факультативно анаэробными бактериями с концентрацией в тысячи раз больше, чем в норме. Наиболее часто встречающимися инфекционными агентами, определяемыми традиционными культуральными методами, являются *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Mycoplasma hominis* и *Mobiluncus spp.* Последние исследования с использованием молекулярных методов выявили множество других видов бактерий, включая *Atopobium vaginae*, *Clostridiales spp.* (BV 1-3), *Leptotrichia spp.*, *Sneathia spp.*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Eubacterium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Streptococcus viridans*. В недавних исследованиях описана биопленка влагалища, состоящая в основном из *Gardnerella* и *Atopobium vaginae*. Полагают, что эти инфекционные агенты являются критическими в этиологии возникновения БВ.

Бактериальный вагиноз до сих пор считается наиболее часто встречающейся вульвовагинальной инфекцией и составляет около 35% от всех инфекций у женщин репродуктивного возраста. Раннее выявление и адекватное лечение БВ позволяет избежать целого ряда осложнений у женщин, направляемых на гинекологические или акушерские операции с хроническими воспалительными заболеваниями органов таза, с бесплодием, невынашиванием или угрожающим выкидышем, а также в группе женщин с синдромом раздраженного кишечника, воспалительными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта.

Стоит подчеркнуть, что при беременности БВ приводит к таким серьезным последствиям, как развитие хориоамнионита, спонтанных аборт, преждевременных

родов, низкий вес при рождении, возникновение послеродового и постабортного эндометрита, повышенная восприимчивость к ВИЧ-инфекции, а также к другим инфекциям, передающимся половым путем (ИППП). Особо стоит подчеркнуть, что даже при самых современных методах лечения частота рецидивов остается неприемлемо высокой.

Необходимо подчеркнуть, что диагностика БВ, особенно в случаях бессимптомных форм (около 50%) бывает достаточно запоздалой. Кроме того, необходим точный выбор метода лечения БВ, системный или местный (гель, крем, свечи), так как применение клиндамицина или метронидазола системно в ряде случаев бывает невозможно из-за побочного действия препаратов, в том числе при беременности.

В 2012 г. были опубликованы результаты систематического обзора, касающегося оценки эффективности применения антисептиков и дезинфектантов в лечении БВ в сравнении с плацебо и стандартной антибактериальной терапией метронидазолом и клиндамицином по данным PubMed (1966-2010), CINAHL (1982-2010), IPA (1970-2010), баз данных Cochrane CENTRAL. Отмечена необходимость дальнейших исследований в этой области, так как в ряде результатов имелись вполне сопоставимые данные по эффективности антибактериальной терапии и применения антисептиков и дезинфектантов.

Если происходит смещение pH в щелочную сторону, то вследствие повышения активности амилазы имеет место вначале повышенный гидролиз гликогена, а в последующем – его истощение. Закономерным результатом происходящего становится истощение количества *Lactobacillus acidophilus* и агрессия патогенных микроорганизмов, включая *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и другие анаэробы.

Необходимо акцентировать внимание на том факте, что в отличие от облигатных патогенов (гонококки, трихомонады) анаэробные и микроаэрофильные микроорганизмы представляют угрозу здоровью женщины лишь при определенных условиях.

Также нами изучены данные, свидетельствующие о наличии бактерицидной активности клиндамицина в отношении лактобацилл. Так, у 63,8% пациенток, получавших лечение клиндамицином, имело место



Ю.В. Давыдова



Е.В. Шевчук



постоянное снижение числа лактобацилл, что сказывалось на снижении противовоспалительной активности экосистемы влагалища и способствовало развитию кандидоза в 12,6% случаев.

Нами также учитывались современные тенденции к взвешенному назначению антибиотиков с учетом возможного развития устойчивости бактерий к ним. Устойчивость к антибиотикам в настоящее время рассматривается в качестве важнейшей проблемы общественного здравоохранения. По данным исследований последних пяти лет, риск развития смертности, связанный со множественной лекарственной устойчивостью бактерий, значительно вырос. В 2009 году впервые введен концепт «управление антибиотиками» для достижения двойной цели – обеспечения эффективного лечения пациентов с инфекцией и минимизации сопутствующего ущерба от применения противомикробных препаратов.

Принимая во внимание изложенные выше аргументы, целью нашего исследования стало нижеследующее.

Цель. Изучить эффективность монотерапии бактериального вагиноза Бетадином (Эгис, Венгрия) у женщин репродуктивного возраста, в том числе планирующих беременность.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 84 женщины с БВ (диагноз выставлялся согласно критериям Nugent и Amsell, учитывались анамнестические данные, отсутствие данных о ранее установленном и пролеченном БВ). Проведены клинико-лабораторные тесты, включающие результаты клинического осмотра в зеркалах (состояние слизистой влагалища, характер и наличие отделяемого из влагалища, измерение pH отделяемого из влагалища, проведение амниопробы с 10% КОН), микроскопическое и бактериологическое исследование полученного отделяемого влагалища для верификации состава микрофлоры влагалища по общепринятым методикам.

У 60 женщин (1 группа) была проведена монотерапия Бетадином (свечи, содержащие 200 мкг повидон-йода, 2 раза в день), у 24 (2 группа) применялся метронидазол

Бетадин[®]

Повідон-йод

- ✓ **Ефективний відносно бактерій, вірусів, грибів, найпростіших***
- ✓ **Резистентності до препарату немає та не очікується***
- ✓ **Для лікування та профілактики***

*Інструкція для медичного застосування препарату Бетадин (вагінальні супозиторії, розчин для зовнішнього ті місцевого застосування). Виробник: ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Р.П. N UA/6807/02/01 від 23.08.2012. Побічні реакції. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, включаючи свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк та інші. При виникненні побічних реакцій слід припинити застосування препарату та звернутися до лікаря. Умови відпуску: без рецепта.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС»ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Таблица 1. Динамика выраженного эффекта лечения в обеих исследуемых группах, абс. число, %

Критерии выраженного эффекта лечения	Группа 1	Группа 2	p
Отсутствие субъективной симптоматики	52/60 (86,7)	18/24 (75,0)	<0,05
Отсутствие клинических признаков БВ	50/60 (83,3)	20/24 (83,3)	НО
Единичные лейкоциты в поле зрения	53/60 (88,3)	12/24 (50,0)	<0,001
Рост <i>Lactobacillus spp.</i> в титре более 10 ⁷⁻⁹ КОЕ/мл	56/60 (93,3)	16/24 (66,7)	<0,05
Рост микроаэрофильных и анаэробных микроорганизмов в титре не более 10 ⁴ КОЕ/мл	4/60 (6,7)	4/24 (16,7)	<0,05
НО – не обнаружено			

(гель 500 мкг интравагинально, один раз в день). Длительность терапии составила 7 дней. Контроль эффективности оценивался по микроскопии отделяемого через 7 дней после окончания лечения, а контроль бактериологии проводился через 3 недели после окончания исследования. Обе группы сопоставимы по социально-демографическим показателям.

Критерии включения в группу 1: установление диагноза БВ, наличие соматической патологии (синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, наличие аллергической реакции на производные 5-нитроимидазола в анамнезе, первый эпизод БВ).

Критерии включения в группу 2: установление диагноза БВ, отсутствие значимой патологии желудочно-кишечного тракта, отсутствие аллергической реакции на производные 5-нитроимидазола в анамнезе, первый эпизод БВ).

Критерии исключения (для обеих групп): наличие верифицированного кандидоза и ИППП, прием антибактериальных препаратов (*per os*, парентерально или интравагинально) менее чем за 30 дней до включения в исследование.

Полученные результаты и их обсуждение. Непереносимости препаратов не выявлено в обеих группах, что позволило провести назначенный курс лечения полностью для всех включенных в исследование.

В таблице 1 приведены данные о получении выраженного эффекта лечения в обеих группах (через 1 и 3 недели после окончания лечения).

Как видно из представленных данных, выраженный эффект от проведенного лечения отмечен в обеих группах пациенток. Однако значительный рост лактобацилл, зафиксированный результатами контроля через 3 недели после окончания лечения, присутствует в группе женщин, получавших Бетадин (повидон-йод), практически вдвое чаще, чем у женщин в группе 2, что свидетельствует о более благоприятном восстановлении влагалищной микрофлоры при монотерапии Бетадином.

Следует отметить, что в обеих группах были женщины с удовлетворительным эффектом от проведенного лечения (уменьшение субъективной симптоматики; уменьшение клинических признаков вагиноза: количество лейкоцитов до 10 в поле зрения, наличие «ключевых клеток», но не более 20% в поле зрения; стабильный рост *Lactobacillus spp.* в титре более 10⁵⁻⁷ КОЕ/мл и умеренный рост микроаэрофильных и анаэробных микроорганизмов в титре не более 10⁴ КОЕ/мл): 3 женщины в группе 1 (5,0%) и 3 женщины в группе 2 (12,5%) (p<0,05). Неудовлетворительный эффект от лечения, заключавшийся в отсутствии динамики или ухудшении субъективной симптоматики, клинической картины не отмечен ни в одной группе. Однако в группе 2 у 1 (4,1%) отмечено число лейкоцитов больше 20 в поле зрения, чего не было в 1 группе женщин. Таким образом, анализируя суммарный эффект от монотерапии Бетадином, можно говорить о превалировании эффективности лечения именно в этой группе пациенток.

В таблице 2 представлены данные о динамике субъективной клинической симптоматики в обеих группах женщин по результатам оценки через 1 неделю после окончания лечения.

Через 3 недели после окончания лечения ни у одной женщины из 1 группы не было никаких жалоб, описанных в таблице 2, в то же время у 2 (8,3%) женщин 2 группы сохранялся определенный субъективный дискомфорт (p<0,05).

Эффективность лечения объяснима особыми фармакологическими свойствами Бетадина: способностью эффективно элиминировать возбудителя и восстанавливать нормальную микрофлору. Так, по структуре Бетадин представляет собой комплексное соединение йода и поливинилпирролидона, при этом йод постепенно равномерно высвобождается при соприкосновении с кожей и слизистыми. Бактерицидное действие йода объясняется сильными окислительными свойствами,

Таблица 2. Динамика субъективной клинической симптоматики у женщин исследуемых групп, абс. число, %

Жалобы	Группа 1	Группа 2	p
Зуд	0	1 (4,2)	<0,05
Жжение	1 (1,7)	2 (8,3)	<0,05
Дискомфорт	0	3 (12,5)	<0,05
Выделения из половых путей	0	3 (12,5)	<0,05
Нормализация pH отделяемого из влагалища	54 (90,0)	12 (58,3)	<0,05

а также его активным взаимодействием с аминокислотами белков бактериальных стенок, вследствие деструктуризации которых нарушаются трансмембранные процессы. Пролонгирование антимикробного действия йода обеспечивается его соединением с поливинилпирролидоном (Бетадин), что обеспечивает его антисептические свойства широкого спектра – препарат активен в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов, спорообразующей микрофлоры, обладает вирулицидным и противогрибковым действием.

Стоит отметить, что в сравнительном международном исследовании Бетадина и дотации лактобацилл в эффективности восстановления биоценоза при БВ (Wewalka, Austria «Сравнительное исследование эффективности Бетадина в форме вагинальных суппозиторий и вагинальных капсул, содержащих лактобациллы, в терапии бактериального вагиноза») в группе Бетадина пул лактобацилл благодаря восстановлению кислотности вагинальной среды восстанавливался так же эффективно, как и при дотации лактопрепаратами.

Как видно из представленных данных, получены положительные результаты монотерапии первичного эпизода БВ препаратом Бетадин – противомикробным препаратом широкого спектра действия для лечения БВ. К положительным эффектам данного препарата следует также отнести то, что к нему не развивается устойчивость микроорганизмов и быстро нормализуется микрофлора влагалища. Показатели достигнутой элиминации возбудителей бактериального вагиноза до значимого диагностического титра в группе женщин, получавших Бетадин, значительно превышали аналогичные в группе женщин, получавших терапию производными 5-нитроимидазола. Кроме того, необходимо отметить значительно более выраженный пассаж нормальной микрофлоры (*Lactobacillus spp.*) >10⁷⁻⁹ КОЕ/мл у 93,3% против 66,7% соответственно (p<0,05).

Выводы

- 1. Препарат Бетадин (повидон-йод, свечи) обладает хорошей переносимостью и безопасностью.
- 2. Проведение монотерапии Бетадином в дозе 200 мкг 2 раза в день интравагинально в течение 7 дней оказывает более выраженный клинический и бактериологический эффект, чем монотерапия производным 5-нитроимидазола при лечении БВ у женщин репродуктивного возраста, в том числе планирующих беременность.
- 3. Применение Бетадина (повидон-йод, свечи) в монотерапии БВ позволяет восстановить количество лактобацилл во влагалище, а также значительно подавить рост условно-патогенной флоры.
- 4. Проведение монотерапии Бетадином (Эгис, Венгрия) в лечении БВ позволяет избежать клинических изменений со стороны желудочно-кишечного тракта, развивающихся на фоне системного лечения антибактериальными препаратами, у женщин с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в том числе и с синдромом раздраженного кишечника.

Список литературы находится в редакции.



Коротко о бактериальном вагинозе

Клинические проявления и симптомы

- вагинальный неприятный запах (наиболее распространенный и часто первоначальный симптом БВ), часто возникает только после полового акта;
- небольшое или умеренное увеличение количества влагалищного секрета;
- раздражения вульвы (реже);
- дизурия или диспареуния (редко).

Диагностические критерии Amsel

1. Гомогенные влагалищные выделения (цвет и количество могут различаться). 2. Аммиачный (рыбный) запах при добавлении раствора гидроксида калия к вагинальным выделениям (обычно называемый «тест на запах»). 3. Наличие «ключевых клеток» (>20%) при микроскопии*. 4. pH влагалища >4,5.	При наличии трех из четырех критериев устанавливается точный диагноз БВ у 90 % женщин
* Определяющий критерий	

Диагностические критерии Nugent

Производится оценка 3 типов бактерий и за наличие или отсутствие каждого назначаются баллы. К определяемым микроорганизмам относят <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> / <i>Gardnerella</i> и <i>Mobiluncus</i> .	Производится количественная оценка по шкале от 1 до 4 (1+ <1 клетки в поле зрения, 2+ 1-5 клеток в поле зрения, 3+ 6-30 клеток в поле зрения и 4+ >30 клеток в поле зрения)	При оценке <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> / <i>Gardnerella</i> подсчет проводится от 0 до 4 баллов, но при оценке <i>Mobiluncus</i> подсчет ведется от 0 до 2. Баллы суммируются, проводится оценка состояния биоценоза: 0-3 балла (нормальный тип); 4-6 балла (промежуточный тип); 7-10 (БВ)
---	---	--

Факторы риска возникновения БВ

- 1. Недавняя смена полового партнера (ОР – 1,6).
- 2. Несколько половых партнеров (ОР – 1,6).
- 3. Юный возраст при первом половом контакте.
- 4. Наличие в анамнезе ИППП.
- 5. Непоследовательное использование презервативов (ОР – 0,8).
- 6. Сексуальная связь женщины с женщиной (ОР – 2,0).

Fethers K., Fairlet C., Hocking J. et al. Sexual Risk Factors and Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis. (2008) 47 (11): 1426-1435. doi: 10.1086/592974

О.В. Булавенко, д.м.н., профессор, заведуюча кафедрой акушерства и гинекологии № 2, **Н.П. Дзись**, д.м.н., профессор, **О.В. Фурман**, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела

Гормональная перестройка в позднем репродуктивном периоде становится причиной увеличения массы тела и общего количества жировой ткани у женщин. Избыточная масса тела считается независимым фактором риска возникновения гиперплазии эндометрия (ГЭ). В жировой ткани происходит ароматизация андростендиона в эстрон, который активно превращается в эстрадиол. В то же время при ожирении происходит снижение содержания в печени полового стероидсвязывающего глобулина, инсулиноподобного фактора роста, в результате чего повышается биодоступность эстрадиола и инсулиноподобного фактора роста I, что приводит к усилению пролиферативных процессов эндометрия. Факторами риска ГЭ считается возраст женщины >35 лет, менопауза, принадлежность к европеоидной расе, отсутствие беременностей, ранний возраст менархе, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников, заболевания желчного пузыря, патология щитовидной железы, ожирение, курение.

Общеизвестным этиопатогенетическим фактором риска ГЭ является гормональный дисбаланс между уровнем эстрогенов и прогестерона, в результате чего возникает состояние относительной гиперэстрогении. Однако, несмотря на многочисленные исследования, четкого понимания патогенеза ГЭ нет. Как известно, эндометрий является органом-мишенью для стероидных гормонов, которые влияют на функцию этого органа через рецепторный аппарат. Чувствительность эндометрия к гормонам определяется его рецепторным фенотипом. В настоящее время выделяют эстрогеновые рецепторы (ER- α и ER- β) и прогестероновые (PR- α и PR- β), которые находятся в эпителиальных и стромальных клетках. В течение нормального менструального цикла (МЦ) в позднюю пролиферативную фазу количество эстрогеновых рецепторов увеличивается, достигая своего пика в середине МЦ, и медленно уменьшается в секреторной фазе. Прогестероновые рецепторы достигают максимального количества в раннюю секреторную фазу и сохраняются

в зависимости от варианта окончания МЦ (беременность или менструация). Нет единого мнения в отношении связи модели рецепторного аппарата с формой ГЭ. Считается, что вид экспрессии рецепторов половых гормонов в гиперплазированном эндометрии связан с разным ответом на терапию гестагенами, которые нейтрализуют действие эстрогенов путем воздействия на содержание ER и PR.

Стратегия терапии гиперплазии эндометрия заключается в восстановлении эстроген-гестагенного баланса за счет длительного приема гестагенных препаратов. У женщин с избыточной массой тела выбор препаратов для коррекции данного состояния ограничен. Большинство существующих препаратов не полностью отвечают критериям метаболической инертности и способствуют развитию метаболического синдрома во время и после лечения. В данном контексте актуальным является выбор наиболее эффективных медикаментозных препаратов прогестеронового ряда и оптимальных путей их введения с целью коррекции относительной гиперэстрогении, адекватной секреторной трансформации эндометрия без предварительной патологической пролиферации и с минимальным влиянием на функцию печени.

Учитывая вышеперечисленные требования к препарату, которым следует проводить терапию ГЭ у женщин с избыточной массой тела, нами был выбран микронизированный прогестерон (Лютеина). Одним из важных его эффектов является торможение избыточной ГЭ, возникающей под влиянием эстрогенов. Около 96-99% препарата связываются с белками плазмы крови, 50-54% — с альбуминами и 43-48% — с транскортином. Прогестерон хорошо всасывается при сублингвальном применении, концентрация гормона в плазме крови быстро достигает максимального уровня, что сопоставимо с парентеральным введением препарата. Такой эффект возникает по причине отсутствия прохождения первичного печеночного метаболизма прогестерона, принятого сублингвально. После введения во влагалище прогестерон быстро всасывается слизистой оболочкой, максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 6-7 ч.

Целью нашего исследования, проведенного на базе МКПБ № 2 и № 3 г. Винницы и клиники репродуктивной медицины «РЕМЕДИ» (г. Винница), стала оценка эффективности применения и влияния на функцию печени сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона (Лютеина) при лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела. В исследование включили 80 женщин



О.В. Булавенко

позднего репродуктивного возраста с ГЭ (диагноз верифицирован по данным ультразвукового и гистологического исследований) и избыточной массой тела. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от способа введения препарата прогестерона: в первую включили 40 женщин, которым микронизированный прогестерон (Лютеина) вводился интравагинально в дозе 100 мг 2 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 мес, во вторую — 40 женщин, получавших микронизированный прогестерон (Лютеина) сублингвально по 50 мг 4 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 мес. Средний возраст женщин, которые были включены в исследование, составил $38,9 \pm 2,3$ года, а ИМТ — $25,16 \pm 4,66$ кг/м². Общая длительность исследования составила 9 МЦ, из них 6 мес — терапия препаратом Лютеина в вышеуказанных дозах и 3 полноценные МЦ — контроль после отмены препарата. Оценку исследуемых показателей проводили через 6 мес (в последнем терапевтическом цикле) и через 3 мес после окончания терапии.

С целью мониторинга овариоменструального цикла в течение всего исследования проводилось измерение базальной температуры. Содержание стероидных гормонов определяли в зависимости от фазы МЦ, уровень эстрадиола — на 2-4-й день, прогестерона — в середине лютеиновой фазы с помощью метода иммуноферментного анализа. Для определения функции печени проводили биохимические исследования по оценке уровня в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка, альбумина, общего билирубина, гамма-глутаматтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). С целью определения фазовых структурных изменений эндометрия проводили УЗИ в середине второй фазы МЦ. Морфологическое состояние эндометрия оценивали по гистологическим исследованиям биоптатов, полученных путем отдельного выскабливания, которое было выполнено за 7 дней до предполагаемой менструации (согласно протоколу МЗ Украины № 676).

По результатам фракционного выскабливания было установлено, что среди пациенток первой группы железистую ГЭ имели 19 женщин, железисто-кистозную — 12, а у 9 наблюдался смешанный гиперпластический эндометрий. Во второй группе у 23 больных имела место железистая ГЭ, у 11 — железисто-кистозная и у 6 женщин — смешанный гиперпластический эндометрий.

Лютеїна
Мікронізований прогестерон

СУЧАСНІ ФОРМИ МІКРОНІЗОВАНОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

ШВИДКІСТЬ ТА СИЛА ЕФЕКТУ МАЄ ЗНАЧЕННЯ!

Початок дії Лютеїни вже через **30 хвилин!**

Швидка та максимальна біодоступність обумовлена унікальністю форм Лютеїни!

- Швидкість настання ефекту вже за 30 хвилин при сублінгвальному застосуванні¹
- Відсутність первинного проходження через печінку – висока біодоступність¹
- Сприяє овуляції та підтримці вагітності²

ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторний цикл, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометриоз матки, безпліддя, звичні і загрози вивідки, недостатність лютеїнової фази передменструального періоду, атактом у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеїни, вагінальних таблеток, що містить прогестерон, ідентичний ендogenous гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації і уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, злоякісні пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01.

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

Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.
Публічний фармацевтичний завод
Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ «АДАМЕД»,
Польща. Представництво в Україні:
01015, м. Київ, вул. Радуги, 10
Тел/факс: (044) 280-57-16, 280-57-84

1. НВ, Хомик, В.А. Мамур. Клініко-фармакологічні особливості сучасних лікарських форм мікронізованого прогестерону, застосовуваних до вагітності // Здоров'я жінки. - 2016. - № 4(90).
2. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.
*Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

Таблица 1. Уровень эстрадиола до и после лечения

Показатель	Схема лечения	До лечения	Через 6 мес лечения	Через 3 мес после лечения	P ₁	P ₂	P ₃
Эстрадиол, пг/мл	Л1	105,25±12,41	21,14±11,14	45,21±12,34	<0,05	<0,05	<0,05
	Л2	114,75±13,10	23,51±10,73	38,67±18,78	<0,05	<0,05	<0,05
р		>0,05	>0,05	>0,05			

Примечание. Здесь и далее:
1) Л1 – разработанная схема лечения;
2) Л2 – стандартная схема лечения;
3) р – достоверность различий между соответствующими показателями разработанной и стандартной схемы лечения;
4) р₁ – достоверность различий между показателями до лечения и через 3 мес после лечения;
5) р₂ – достоверность различий между показателями до лечения и через 6 мес после лечения;
6) р₃ – достоверность различий между показателями через 3 мес после лечения и через 6 мес после лечения.

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови (М±σ)

Показатель	Схема лечения	До лечения	Через 6 мес лечения	Через 3 мес после лечения	P ₁	P ₂	P ₃
АСТ, Ед/л	Л1	25,47±12,23	19,98±10,21	28,40±10,41	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	26,87±10,12	21,43±9,98	20,84±11,12	>0,05	>0,05	>0,05
р		>0,05	>0,05	>0,05			
АЛТ, Ед/л	Л1	22,47±8,54	20,98±7,28	19,14±8,91	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	29,77±8,25	20,41±9,86	20,24±8,14	>0,05	>0,05	
р		>0,05	>0,05	>0,05			
Альбумин, Ед/л	Л1	49±5,14	38,40±4,12	41,40±3,18	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	49,98±5,35	39,41±5,01	44,44±4,61	>0,05	>0,05	>0,05
р		>0,05	>0,05	>0,05			
ЩФ, Ед/л	Л1	92,30±8,14	81,14±9,02	84,52±7,32	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	95,24±8,05	90,11±7,92	87,87±7,61	>0,05	>0,05	>0,05
р		>0,05	>0,05	>0,05			
Общий белок, г/л	Л1	76,37±4,18	71,4±7,32	73,82±6,32	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	76,93±5,16	70,45±4,61	74,58±4,61	>0,05	>0,05	>0,05
р		>0,05	>0,05	>0,05			
Общий билирубин, мкмоль/л	Л1	17,56±3,84	17,24±3,82	16,40±3,31	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	18,66±4,21	17,58±3,82	18,45±4,61	>0,05	>0,05	>0,05
р		>0,05	>0,05	>0,05			
ГГТ, Ед/л	Л1	21,43±4,51	20,15±5,17	18,89±5,02	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	19,98±5,15	20,35±4,12	20,57±4,17	>0,05	>0,05	>0,05
р		>0,05	>0,05	>0,05			

При определении гормонального профиля женщин на момент включения в исследование в обеих группах отмечалось повышение уровня эстрогенов. При анализе уровня эстрадиола через 6 мес зарегистрировано значительное его снижение в обеих группах с нормализацией показателей через 3 мес после прекращения лечения препаратом Лютеина (табл. 1).

По данным УЗИ, М-эхо эндометрия у всех пациенток исследуемых групп соответствовало сонографическим признакам гиперплазии и составляло 19,8±8,7 мм у больных первой группы и 19,1±7,9 мм у пациенток второй группы (р>0,05), структурные изменения матки и яичников не выявлены. После окончания терапии в 6-м МЦ М-эхо эндометрия истончилось и составило в первой группе 4,2±2,1 мм, во второй группе – 4,8±1,93 мм, р>0,05. При осуществлении контроля состояния эндометрия через 3 мес после прекращения лечения М-эхо эндометрия составляло 10,4±3 мм у обследованных первой группы и 11,2±2,5 мм – у пациенток второй группы, без сонографических признаков гиперпластического процесса и структурных изменений со стороны матки и яичников.

Показатели биохимического анализа крови, свидетельствующие о функциональном состоянии печени (альбумин,

АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, общий билирубин и общий белок) достоверно не изменялись у женщин обеих групп в течение всего срока лечения и через 3 мес после его прекращения (табл. 2).

При проведении УЗИ и анализе биоптатов, взятых у пациенток обеих исследуемых групп через 6 мес после лечения, гиперпластических изменений эндометрия не выявлено.



Таким образом, микронизированный прогестерон (Лютеина) эффективен в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела как в вагинальной, так и в сублингвальной форме. Применение сублингвальной формы микронизированного прогестерона (Лютеина) в течение 6 мес не вызывает нарушений со стороны функции печени, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в акушерско-гинекологической практике для лечения женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела и гиперпластическими процессами эндометрия.

Список литературы находится в редакции.



Дайджест

Хроническая ВГС-инфекция ассоциирована с повышенным риском преждевременных родов: данные метаанализа

На сегодняшний день имеется несколько эпидемиологических исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что наличие у будущей матери хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), связано с повышенным риском неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. Однако в исследованиях, посвященных оценке взаимосвязи между ВГС-инфекцией и риском преждевременных родов (ПР), представлены весьма неубедительные и противоречивые результаты. Поэтому с целью изучения ассоциации между ВГС-инфекцией и ПР ученые из Канады и Китая выполнили метаанализ исследований, представленных в различных электронных базах данных. Было отобрано 9 релевантных исследований, в которых участвовало в общей сложности 4 186 698 пациенток; при этом у 5218 из них было зарегистрировано инфицирование ВГС. Наблюдалась достоверная ассоциация между ВГС-инфекцией и ПР (относительный риск (ОР) 1,62, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,48-1,76; р<0,001). При стратификации по таким факторам, как курение/злоупотребление алкоголем, наркотическая зависимость или коинфекция вирусом гепатита В (ВГВ) и/или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), было продемонстрировано, что у женщин с ВГС-инфекцией все равно имелся высокий риск ПР. Как подчеркивают авторы метаанализа, его результаты свидетельствуют о значимой ассоциации между наличием у беременной ВГС-инфекции и повышенным риском ПР, поэтому в будущем необходимо провести патофизиологические исследования для установления причинно-следственной связи между данными патологиями и для изучения ее возможных биологических механизмов.

Huang Q.T. et al. J Viral Hepat. 2015 Jun 17.

Беременность двойней и риск кесарева сечения: данные когортного исследования

При беременности двойней часто развиваются осложнения, и многим таким беременным показана индукция родов. На практике используются различные методы стимулирования родовой деятельности, но данные о связанных с их использованием рисках у женщин, беременных двойней, весьма немногочисленны. Недавно шведские ученые завершили когортное исследование по оценке ассоциации между индукцией родов и выполнением кесарева сечения при беременности двойней, а также влияния используемого метода вызывания родов на частоту оперативного родоразрешения. В рамках этого исследования были проанализированы данные медицинских карт пациенток из двух шведских госпиталей, которые были беременны двойней и у которых планировались вагинальные роды на сроке беременности ≥34 недели. За анализируемый период (с 1994 по 2013 г.) в этих медицинских учреждениях было проведено родоразрешение у 1282 женщин, беременных двойней. Женщины, которым ранее уже выполнялось кесарево сечение, были исключены из исследования. Использовались такие методы индукции родов, как амниотомия, назначение окситоцина и стимулирование созревания шейки матки (с помощью интрацервикального катетера Фолея или применения простагландинов). Скорректированный относительный риск (ОР) с 95% ДИ для кесарева сечения рассчитывался по методу логистической регрессии с учетом количества родов в анамнезе, возраста матери, осложнений беременности, длины тела и массы плода при рождении, а также года рождения. Контрольную группу составили беременные со спонтанным началом родовой деятельности. Главным оценивавшимся исходом являлось кесарево сечение.

Согласно полученным результатам, из 462 беременных двойней у 220 (48%) пациенток была проведена индукция родов, а у 242 (52%) отмечалось самопроизвольное начало родовой деятельности. Амниотомия использовалась в 149 (68%) случаях, введение окситоцина – в 11 (5%) случаях, стимулирование созревания шейки матки – в 60 (27%) случаях. Частота выполнения кесарева сечения составила 21% при индукции родов и 12% в случаях спонтанного начала родовой деятельности (р=0,01). Абсолютный риск кесарева сечения после индукции родов составлял 15% при проведении амниотомии, 36% – при использовании окситоцина и 37% – при использовании катетера Фолея/простагландинов. Индукция родов увеличивала риск кесарева сечения на 90% по сравнению со спонтанным началом родовой деятельности (скорректированный ОР 1,9, 95% ДИ 1,1-3,5); при этом на фоне использования методов стимулирования созревания шейки матки риск повышался более чем в 2 раза (скорректированный ОР 2,5, 95% ДИ 1,2-5,3).

Таким образом, индукция родов при беременности двойней значимо повышает риск последующего выполнения кесарева сечения по сравнению со спонтанным началом родовой деятельности, в особенности при использовании катетера Фолея или простагландинов. Однако у 80% участниц данного исследования, которым проводилась индукция родовой деятельности, все же удалось завершить роды через естественные родовые пути.

Jonsson M. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Jun 16;15:136.

ВПЧ-инфекция резко снижает частоту наступления беременности у женщин, которым проводят внутриматочную инсеминацию

Как известно, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), являются основной причиной бесплодия. В свою очередь, инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), относится к числу наиболее распространенных вирусных инфекций половых путей у женщин. Однако влияние ВПЧ-инфекции на репродуктивную функцию изучалось в весьма ограниченном количестве исследований, и данные по этому вопросу остаются противоречивыми. В ходе недавно завершеного ретроспективного исследования с участием 590 женщин, которым было проведено в общей сложности 1529 циклов ВМИ в период с 2010 по 2014 гг., ученые из Бельгии изучили взаимосвязь между цервикальной ВПЧ-инфекцией и исходом беременности после внутриматочной инсеминации (ВМИ). Поскольку на исход беременности могли также повлиять и другие ИППП, авторы исследования также проанализировали воздействие на исходы беременности инфекций, вызванных *Trichomonas vaginalis* и *Chlamydia trachomatis*. Инфицирование 18 различными типами ВПЧ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68) и *Trichomonas vaginalis* оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из шейки матки. Наличие инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis*, оценивали посредством определения антител IgA/IgG в сыворотке крови или методом ПЦР в цервикальных мазках.

Показатель распространенности ВПЧ-инфекции на один цикл ВМИ составлял 11%, а хламидийной инфекции – 6,9%; ни у одной из участниц исследования не было выявлено инфицирования *Trichomonas vaginalis*. Как показал анализ полученных данных, при положительном результате анализа на ВПЧ вероятность наступления беременности после ВМИ снижалась в 6 раз (1,87 в сравнении с 11,36%; р=0,0041). При этом не отмечалось значимого различия в частоте наступления беременности после проведения ВМИ у женщин с наличием в анамнезе хламидийной инфекции или без таковой (8,51 в сравнении с 11,1%; р>0,05). Таким образом, данное исследование убедительно продемонстрировало, что выявление ВПЧ-инфекции четко ассоциировано с отрицательным результатом ВМИ.

Depuydt CE et al., Gynecol Obstet Invest. 2015 Jul 9. [Epub ahead of print]

Подготовили **Антон Вовчек** и **Елена Терещенко**

В.И. Медведь, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отделения внутренней патологии беременных,
И.Н. Грицай, к. мед. н., научный сотрудник отделения внутренней патологии беременных,
А.О. Исламова, к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии,
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Нарушения функции печени у беременных: влияние на течение беременности, состояние плода и исход родов

Важнейшей проблемой современного акушерства является предупреждение тяжелых осложнений беременности и родов, мертворождений, заболеваемости и смертности новорожденных. Акушерскую и перинатальную патологию нередко обуславливают заболевания печени. С другой стороны, акушерская патология может привести к тяжелым, иногда необратимым поражениям печени, так как этот орган, играющий исключительную роль в жизнедеятельности организма, в период беременности испытывает значительную функциональную нагрузку [15, 20]. В последние годы отмечается увеличение частоты патологии гепатобилиарной системы в молодом возрасте, причем у женщин в 4-7 раз чаще, чем у мужчин, что ведет к увеличению числа беременных с заболеваниями печени. В структуре экстрагенитальной патологии у беременных частота патологии гепатобилиарной системы составляет около 3%. Перинатальные потери при данной патологии достигают 20-30%, а в случаях тяжелых диффузных заболеваний печени – значительно более высоких цифр [2, 9, 21]. В связи с этим изучение особенностей клиники и диагностики заболеваний печени у беременных, а также разработка оптимальной тактики их ведения остается актуальной проблемой и в настоящее время.

Нормально протекающая беременность не сопровождается нарушением функционального состояния печени. Однако при беременности мобилизуются функциональные резервы печени для детоксикации продуктов жизнедеятельности плода и обеспечения его пластическим материалом. Существенно увеличивается продукция многих гормонов стероидной природы, особенно эстрогенов и прогестерона. Отклонения отдельных показателей от нормы следует рассматривать как выражение повышенной метаболической активности и адаптации организма беременной [3, 22].

При осмотре женщин с нормальным течением беременности можно обнаружить эритему ладоней и сосудистые звездочки. Печень не пальпируется. Биохимическое исследование сыворотки крови в III триместре беременности выявляет умеренное повышение активности щелочной фосфатазы (за счет ее плацентарной фракции), уровня холестерина, триглицеридов. При этом активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) остается в пределах нормы. Уровень желчных кислот незначительно повышен. Уровень билирубина и активность аминотрансфераз сохраняются в пределах нормы. Содержание альбумина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке снижается (табл. 1). Функциональные пробы печени нормализуются спустя 2-6 недель после родов.

С практической точки зрения целесообразно выделить две группы заболеваний,

вызывающих дисфункцию печени у беременных: не связанные с беременностью, или первичные, которые могут быть хроническими и острыми, и беременность-ассоциированные, или вторичные (табл. 2).

Наиболее частыми причинами нарушения функции печени у беременных являются вирусные гепатиты (42%), холестаз беременных (21%); более редкие причины: желчекаменная болезнь, неукротимая рвота беременных, преэклампсия и HELLP-синдром [12, 14].

Клиническая картина заболеваний печени очень разнообразна, однако укладывается в ряд клинических синдромов. Специфическими гепатологическими синдромами являются цитолитический, холестатический, портальной гипертензии, гепатоцеллюлярной недостаточности.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Европейской ассоциации по изучению печени женщинам, инфицированным вирусами гепатита, не достигшим стадии цирроза, а также при отсутствии признаков активности печеночного процесса и/или холестаза беременность не противопоказана [11, 16, 23].

Противопоказания к вынашиванию беременности при диффузных заболеваниях печени:

- выраженная активность воспалительно-некротического процесса;
- выраженный фиброз паренхимы печени;

- портальная гипертензия декомпенсированная, с рецидивирующими желудочно-пищеводными кровотечениями;
- синдром холестаза;
- цитолитический синдром с высокой биохимической активностью.

Диагноз устанавливается совместно с терапевтом, гастроэнтерологом, после комплексного обследования решается вопрос относительно возможности вынашивания беременности. Лабораторный контроль проводят в зависимости от тяжести заболевания. При легкой и средней тяжести – 1 раз в неделю, при тяжелой – ежедневно развернутый анализ крови, определение содержания белка, глюкозы, мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина, электролитов, фибриногена, протромбина, протромбинового индекса. Ежедневно – анализ мочи.

Лабораторные показатели заболеваний печени:

- тимоловая проба >4 МЕ (не изменяется при ОВГВ);
- повышение АлАТ, в меньшей степени АсАТ;
- билирубин >22 мкмоль/л, преимущественно за счет прямого;
- лейкопения (возможно, лейкоцитоз), лимфопения, снижение СОЭ;
- щелочная фосфатаза >500 Ед/л;
- протромбин <80%, уменьшение фибриногена;



В.И. Медведь

- диспротеинемия, уменьшение альбумино-глобулинового, альбумино-гамма-глобулинового коэффициентов;
- уробилинурия.

Диагностика заболеваний печени во время беременности основывается на неинвазивных методах, хотя при настоятельной необходимости биопсия также может проводиться.

Вирусные гепатиты

Клиническая классификация вирусных гепатитов предполагает характеристику этиологического фактора, особенностей и тяжести течения, осложнения и исходы [1, 8].

По этиологии выделяют вирусные гепатиты: А, В, С, Е, D, G, F, TTV.

По выраженности клинических проявлений выделяют:

- 1) бессимптомные формы – инаппарантную и субклиническую;
- 2) манифестные формы – безжелтушную и желтушную.

По степени тяжести бывают: легкая, средней тяжести, тяжелая и очень тяжелая (фульминантная).

Осложнения острых вирусных гепатитов:

- 1) острая и подострая дистрофия печени (острая печеночная энцефалопатия);
- 2) функциональные и воспалительные заболевания желчных путей и желчного пузыря;
- 3) внепеченочные поражения (индукция иммунокомплексных и аутоиммунных заболеваний).

Исходы:

- 1) выздоровление;
- 2) остаточные признаки патологии (постгепатитная гепатомегалия и гипербилирубинемия, затяжная реконвалесценция – астеновегетативный синдром);
- 3) хронический гепатит (В, С, D);

Таблица 1. Изменение биохимических показателей функции печени во время беременности

Показатель	Референтная норма	Изменение показателя
Щелочная фосфатаза	1-3 ммоль/чл	Повышается в 2 раза
Холестерин	3,10-6,48 ммоль/л	Повышается в 2 раза
Триглицериды	0,565-1,695 ммоль/л	Постоянно повышается в течение беременности
Гамма-глутамилтранспептидаза	35-48 МЕ	Не изменяется
Билирубин	8,6-20,5 мкмоль/л	Не изменяется
АлАТ	до 32 Ед/л	Не изменяется
АсАТ	до 30 Ед/л	Не изменяется
Общий белок	65-85 г/л	Снижается на 10%
Альбумин	40-50%	Снижается примерно на 20%
Гамма-глобулины	15,0-22,0%	Слегка снижается
Мочевина	2,8-7,1 ммоль/л	Слегка снижается
Мочевая кислота	0,12-0,28 ммоль/л	Слегка снижается
Желчные кислоты	до 7,8 мкмоль/л	Повышается незначительно

Таблица 2. Основные заболевания печени у беременных

Заболевания, не связанные с беременностью	Шифр МКБ-10
Хронические	
Хронический вирусный гепатит В	B18.0
Хронический вирусный гепатит С	B18.2
Хронический вирусный гепатит D	B18.8
Первичный билиарный цирроз печени	K74.3
Болезнь Вильсона-Коновалова	E83.0
Алкогольная болезнь печени	K70.1
Аутоиммунный гепатит	K73.2
Недостаточность α_1 -антитрипсина	
Болезнь Гоше	
Другие хронические поражения печени, в т.ч. токсические	
Острые	
Острые вирусные гепатиты (А, В, С, Е, TTV, др.)	B12, B16, B17.1, B17.2
Инфекционный мононуклеоз	B27
Цитомегаловирусная инфекция	B27
Острый лекарственный гепатит	B25
Острый токсический гепатит (этанол, бытовые, промышленные химические вещества)	K71
Беременность-ассоциированные заболевания	
Синдром HELLP	
Холестаз беременных	O26.6
Острая жировая дисфункция печени	

Таблица 3. Основные синдромы патологии печени

Синдром	Клинические проявления	Лабораторные показатели
Цитолитический	– Астения – Повышение температуры тела	Повышение уровней АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы
Холестатический	Зуд кожи	Повышение уровней билирубина (преимущественно прямого), щелочной фосфатазы и холестерина
Портальной гипертензии (портоспленальной гипертензии)	– Спленомегалия – «Сосудистые звездочки» – Варикоз вен – Асцит – Желудочно-пищеводные кровотечения	Повышение уровней аммиака и аминокислот
Гепатодепрессивный (гепатоцеллюлярная недостаточность)	– Коагуляционные нарушения (геморрагии, синяки)	Снижение уровней холинэстеразы, фибриногена, ПТИ, альбумина и К

4) цирроз печени;

5) первичный рак печени (гепатоцеллюлярная карцинома).

Классификация хронического гепатита основывается на клинико-биохимических и гистологических критериях.

Степень активности (определяется тяжестью воспалительно-некротического процесса):

а) минимальная (увеличение АлАТ не более чем в 3 раза);

б) умеренная (увеличение АлАТ от 3 до 10 раз);

в) выраженная (увеличение АлАТ более чем в 10 раз).

Стадия (определяется распространением фиброза и развитием цирроза печени):

0 – фиброза нет;

1 – слабо выраженный перипортальный фиброз;

2 – умеренный фиброз с портоспленальными септами;

3 – выраженный фиброз с портоспленальными септами;

4 – цирроз печени (узлы в паренхиме).

Маркеры вирусных гепатитов.

Методом ИФА:

1) гепатит А – анти-HAV IgM – даже однократное выявление является абсолютным доказательством заболевания (появляется в крови за 4-5 дней до выявления симптомов заболевания и исчезает через 6-8 мес);

2) гепатит В:

– HBsAg (основной маркер инфицирования HB-вирусом, выявляется с 3-5-й недели заболевания, в течение 70-80 дней);

– HBeAg (маркер эпидемиологического риска, активной репликации вируса и трансмиссии от матери к плоду; риск заражения плода повышается до 90%);

– HBcAg (в крови не определяется, но могут быть антитела к нему – анти-HBcIgM и HBcIgG, свидетельствующие об этиологии острого вирусного гепатита В (ОВГВ) и перспективе вирусоносительства, HBcAg, HBxAg, анти-HBc IgM);

3) гепатит С – анти-HCV IgM (диагностическое значение при хроническом гепатите);

4) гепатит D:

– HBsAg (маркер активной репликации вируса при остром гепатите);

– анти-HDV IgM (появляется на 10-15-й день заболевания и сохраняется 2,5-3 мес);

5) гепатит Е – анти-HEV IgM.

Методом ПЦР (по возможности):

– гепатит А – РНК HAV;

– гепатит В – ДНК HBV;

– гепатит С – РНК HCV;

– гепатит D – РНК HDV;

– гепатит Е – РНК HEV.

У носительниц HBsAg чаще обнаруживаются патология плаценты и плацентарная недостаточность, обусловленная

нарушениями в системе микроциркуляции у беременных женщин после перенесенного ВГВ. Чаще развиваются угроза выкидыша, преждевременные роды, преждевременное или раннее отхождение околоплодных вод, слабость родовой деятельности, предродовые кровотечения и кровотечения в родах. Повышается частота случаев дистресса плода, его гипотрофии, недоношенности, соответственно – повышается перинатальная смертность [6].

Самым тяжелым последствием наличия ВГВ-инфекции у матери является передача инфекции ребенку. В 85-90% случаев это приводит к развитию носительства ВГВ у детей, что связано с несовершенством иммунной системы. У четверти инфицированных новорожденных развиваются гепатоцеллюлярная карцинома, фульминантный гепатит или цирроз печени [8, 11].

При возникновении акушерских осложнений (преэклампсия, угроза прерывания беременности, дистресс плода и др.) или при обострении основного заболевания показано стационарное лечение в отделении экстрагенитальной патологии. Родоразрешение проводят в специализированном отделении экстрагенитальной патологии, причем роды ведут через естественные родовые пути, а кесарево сечение проводят в случае наличия акушерских показаний, портальной гипертензии [13, 18].

Главной угрозой для жизни беременных являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, поэтому при портальной гипертензии оптимальным методом родоразрешения является кесарево сечение в 38 недель беременности [1].

У всех новорожденных от инфицированных HCV матерей в сыворотке крови определяются материнские анти-HCV, которые проникают через плаценту. У неинфицированных детей антитела исчезают в первый год жизни. Грудное вскармливание не влияет на риск инфицирования ребенка.

Цирроз печени

Беременность у пациенток с циррозом развивается крайне редко из-за нарушения репродуктивной функции у таких больных.

Наиболее сложную проблему у таких больных представляет наличие варикозно расширенных вен пищевода, создающих высокий риск для жизни матери. Риск кровотечения из вен пищевода увеличивается во время беременности, что связано с повышением портального давления, а также с частым развитием у беременных рефлюкс-эзофагита. Кровотечения возникают чаще во втором или в начале третьего триместра беременности, что связывают с происходящим именно в этот период беременности (28-32 недели) максимальным нарастанием объема циркулирующей крови [23].

Тщательная оценка риска в связи с возможной беременностью у больных циррозом печени должна проводиться до ее наступления. Больные должны получать рекомендации по контрацепции. При необходимости хирургическая коррекция портальной гипертензии должна осуществляться до наступления беременности. Беременным, имеющим высокий риск кровотечения из вен пищевода, прерывание беременности должно предлагаться на ранних сроках (до 12 недель). В более поздние сроки беременности риск ее прерывания считается у таких больных неоправданным. Суждения о тактике ведения родов у рассматриваемых больных разноречивы. Большинство авторов считают, что роды через естественные родовые пути не увеличивают риск кровотечения. При затяжном II периоде родов рекомендуется наложение выходных акушерских щипцов. Частота материнской смертности увеличивается до 10,5%, причем в 2/3 случаев она обусловлена кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода, а в 1/3 – печеночной недостаточностью. Общие показатели смертности не отличаются от аналогичных показателей у небеременных с циррозом [15, 20, 23].

Значительно повышается число спонтанных аборт – до 17%, преждевременных родов – до 21%. Риск развития послеродовых кровотечений – 24% [16, 23].

Холестатический гепатоз

Холестатический гепатоз беременных (ХГБ) известен также как внутрипеченочный холестаз беременных, внутрипеченочная холестатическая желтуха беременных, доброкачественная желтуха беременных, идиопатическая желтуха беременных, возвратная холестатическая внутрипеченочная желтуха.

Распространенность холестатического гепатоза беременных среди всех причин

нарушений функции печени при беременности составляет 21%, или 1 случай на 500 беременностей, уступая по частоте только вирусным гепатитам [2, 4, 7].

Факторы риска: семейный анамнез по холестатическому гепатозу или указание на развитие его при приеме пероральных контрацептивов.

Основной симптом ХГБ – кожный зуд без повреждений кожи (сыпи), чаще всего проявляющийся ночью. Это приводит к утомлению беременных женщин, расстройству сна. Начинают чесаться ладони, стопы, затем конечности, реже – лицо, глаза, горло. Примерно у 87% пациенток зуд появляется на 28-30-й неделе беременности. В редких случаях зуд появляется раньше – на 10-й неделе беременности. Обычно это наблюдается у женщин, которые уже страдали ВХБ во время предыдущих беременностей. У некоторых беременных может появиться анорексия, тошнота и рвота. Стеаторея – частый симптом, выраженность которого соответствует степени холестаза. Размеры печени остаются в пределах нормы. Однако в случае хронического или острого гепатита размеры печени изменяются [2, 3, 10, 19].

При исследовании крови обнаруживаются маркеры холестаза: повышается уровень специфических для холестаза ферментов – щелочной фосфатазы за счет печеночной фракции (в 7-10 раз), γ-глутамилтранспептидазы, а также уровень билирубина (в 2-5 раз) и желчных кислот. Временами эти признаки холестаза усиливаются незначительно. Активность аминотрансфераз может увеличиться в 2-10 раз; повышение (до 10-100 раз) уровня холевой, хенодезоксихолевой и других желчных кислот; увеличение протромбинового времени [3, 9].

Продолжение на стр. 26.

урсодезоксихолевая кислота

Урсофальк®

референтный препарат урсодезоксихолевой кислоты в странах Евросоюза

Урсофальк®

- улучшает симптоматику
- замедляет прогрессирование
- защищает от осложнений
- увеличивает продолжительность жизни при холестатических заболеваниях печени

Alpen Pharma Group

Представительство «АльпенФарма Групп»
04075, Киев, Пушпа Водича, ул. Лесная, 30-А
Тел. +38 (044) 401-81-03, +38 (044) 401-81-04
www.alpenpharma.ua
www.alpenpharma.com

В.И. Медведь, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отделения внутренней патологии беременных, **И.Н. Грицай**, к. мед. н., научный сотрудник отделения внутренней патологии беременных, **А.О. Исламова**, к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Нарушения функции печени у беременных: влияние на течение беременности, состояние плода и исход родов

Продолжение. Начало на стр. 24.

Следует иметь в виду, что уровень щелочной фосфатазы может незначительно увеличиться (до 40%) и во время нормальной беременности.

Патогенез внутрипеченочного холестаза беременных пока точно не установлен. Отмечена определенная взаимосвязь между внутрипеченочным холестазом беременных и желтухой, вызываемой гормональными контрацептивами, хотя эти заболевания не идентичны. Определенная роль в развитии внутрипеченочного холестаза беременных отводится генетическим дефектам метаболизма половых гормонов, проявляющимся только во время беременности [4, 10].

По данным литературы, 36-40% беременных, перенесших ХГБ, рожают преждевременно. После родов все клинические симптомы чаще всего исчезают, а биохимические показатели крови нормализуются спустя 1-4 недели. Если этого не происходит, следует предположить наличие других заболеваний печени, прежде всего — первичного билиарного цирроза печени [5, 9].

Множество исследований показали, что внутрипеченочный холестаз беременных может способствовать ухудшению состояния плода вплоть до антенатальной гибели. Однако до сих пор не ясен механизм токсического воздействия холестаза на плод. При нормальном гомеостазе желчных кислот избыток их возвращается обратно в печень матери, детоксицируется и выделяется. В случае ХГБ концентрация этих кислот в сыворотке крови матери повышена, уменьшается перенос желчных кислот через плаценту из крови плода в кровь матери. По этой причине желчные кислоты накапливаются в печени эмбриона и приводят к соответствующим нарушениям обмена. Желчные кислоты могут стимулировать выделение простагландинов, повышать чувствительность миометрия к окситоцину и его сократительность, что может вызвать преждевременные роды [3, 17].

Прогноз для матери характеризуется увеличением частоты послеродовых кровотечений и инфекций мочевыводящих путей. При повторных беременностях повышен риск образования камней в желчном пузыре. Прогноз для плода: высокая вероятность преждевременных родов — 60%; дистресса плода; недоношенности плода; задержки развития плода; респираторного дистресс-синдрома новорожденных — 35% [9, 22].

Острая жировая дистрофия печени

Заболевание, достаточно редко встречающееся, которое развивается на поздних стадиях беременности и характеризуется диффузным жировым превращением печеночной паренхимы без воспаления и некрозов, с высокой летальностью вследствие печеночной недостаточности. Обычно развивается в сроке 34-36 недель беременности.

Острая жировая дистрофия печени (ОЖДП) — митохондриальная цитопатия, при которой жировое перерождение печени является признаком системной патологии митохондрий. Реакции окислительного фосфорилирования сопровождаются расщеплением жирных кислот и синтезом АТФ. Этот процесс требует

участия специфических ферментов (3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот). Вероятно, что недостаточность указанного фермента, обусловленная генетически, лежит в основе развития ОЖДП [20, 22].

Факторы риска: вирусные инфекции, интоксикации, преэклампсия, многоплодная беременность, а также плод мужского пола.

Клиническая картина:

- желтуха (более 90% случаев);
- тошнота и рвота, боль в эпигастрии или правом подреберье (40-60%);
- симптомы преэклампсии: артериальная гипертензия, протеинурия и отеки (50%);
- асцит (40%);
- лихорадка (45%);
- головная боль (10%);
- зуд.

Основное осложнение ОЖДП — острая печеночная и почечная недостаточность, нередко — очень тяжелая.

Лабораторные исследования:

- лейкоцитоз (до $20-30 \times 10^9/\text{л}$);
- повышение активности АЛАТ, АсАТ сыворотки крови в 3-10 раз;
- повышение активности ЩФ сыворотки крови в 5-10 раз;
- повышение уровня билирубина сыворотки крови в 15-20 раз;
- гипераммониемия;
- гипогликемия (часто остается нераспознанной);
- снижение содержания аминокислот в сыворотке крови;
- увеличение ПВ (иногда более 25 с);
- тромбоцитопения.

Прогноз для матери и плода неблагоприятный: материнская летальность составляет 18-80%. Перинатальная смертность составляет 230-750‰ [15].

У женщин, выживших после ОЖДП, функция печени после родов быстро улучшается, и в дальнейшем каких-либо признаков заболевания печени не отмечается. Последующая беременность обычно протекает без осложнений.

Следует отметить, что специфической терапии ОЖДП не разработано. Средствами выбора остаются немедленное родоразрешение (предпочтительнее кесарево сечение) сразу после установления диагноза и поддерживающая терапия [15, 22].

HELLP-синдром

Название складывается из первых букв основных клинических проявлений: hemolysis — гемолиз, elevated liver enzymes — повышение активности печеночных ферментов, low platelets — уменьшение количества тромбоцитов.

Материнская летальность — до 3,5%, перинатальная смертность — 80-300‰ [12].

Факторы риска: верхняя и нижняя границы возраста, благоприятного для беременности, первая беременность, многоплодная беременность, многоводие, семейный анамнез, касающийся преэклампсии, сахарный диабет, артериальная гипертензия.

Аутоиммунный механизм повреждения эндотелия, гиповолемия со сгущением крови и образованием микротромбов с последующим фибринолизом — основные этапы развития HELLP-синдрома.

Ранние клинические проявления — это боль в правом подреберье, увеличение печени, тошнота и рвота. Отмечается повышение давления, отеки и протеинурия.

В лабораторных исследованиях отмечаются микроангиопатологическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, повышение активности лактатдегидрогеназы, соотношение АЛАТ/АсАТ около 0,55 [12, 14].

Единственным эффективным способом считается немедленное родоразрешение.

Прогноз для матери сопряжен с увеличением смертности; для плода — отмечаются низкая масса тела при рождении и отставание в развитии [14].

Рвота беременных — это патологическое состояние, которое возникает в первой половине беременности. Наблюдается рвота больше чем у половины беременных. В зависимости от степени тяжести рвоты различают три формы данного нарушения.

Частота рвоты при I степени (легкая форма) не превышает 5 раз в сутки. Самочувствие женщины при этом значительно не нарушается. Потеря массы тела составляет не более трех килограмм, частота пульса — не чаще 80 уд./мин. Лабораторные показатели (анализы мочи и крови) без отклонений.

II степень (рвота средней степени тяжести) характеризуется слабостью, головокружением, изредка — повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Рвота при этом возникает 6-10 раз в день, потеря массы тела составляет >3 кг за 7-10 сут. Частота пульса увеличивается до 90-100 уд./мин, артериальное давление несколько снижено. В анализе мочи — положительная реакция на ацетон [15].

Неукротимая рвота беременных (III степень тяжести) является редким нарушением, которое встречается приблизительно в 0,5-2% случаях. При чрезмерной рвоте общее состояние беременной резко ухудшается, возникает слабость, расстройства сна, кожа становится сухой и дряблой. Повторяется рвота до 25 раз в сутки как в дневное, так и в ночное время. Потеря массы тела составляет >5% веса женщины до беременности [21].

Таким образом, острые и хронические заболевания печени у женщин детородного возраста могут представлять риск как для ее жизни и здоровья, так и для здоровья ее потомства.

Следует особенно подчеркнуть, что беременность у таких женщин должна быть планируемой. Если же во время беременности возникают признаки заболевания печени, то сначала следует исключить его вирусную природу. Большое значение имеет своевременное распознавание заболеваний печени, встречающихся только во время беременности, поскольку в этом случае необходимо плановое проведение лечебных мероприятий, а при некоторых из них — срочное родоразрешение.

В последнее время большие надежды связаны с применением урсodeоксихолевой кислоты (УДХК) в терапии заболеваний печени при беременности. Этот препарат — натуральная гидрофильная желчная кислота. Она синтезируется в печени из 7-кетолитоchoлевой кислоты, вырабатываемой в толстой кишке из хенодеоксихолевой кислоты под воздействием микрофлоры кишечника. Важно то, что молекулы УДХК поляризованы иначе, чем другие неполяризованные молекулы желчных кислот. УДХК замещает токсичные желчные кислоты. Ей характерно гепатопротективное действие. УДХК приостанавливает усвоение других, более цитотоксичных желчных кислот из кишечника и может нормализовать обменные механизмы в печени, участвующие в патогенезе холестаза. УДХК назначается для лечения холестатических заболеваний печени — первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита. Долгое время беременным женщинам

не назначалась УДХК, поскольку не было известно ее действие на плод. Результаты исследований, проведенных в настоящее время, показывают, что УДХК не оказывает побочного действия на плод и поэтому может смело применяться при беременности. Для лечения обычно УДХК назначается по 10 мг/кг или 0,75-1 г 2 раза в сутки на протяжении 3-4 недель [24, 25].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что у беременных, которые употребляли УДХК, уменьшился кожный зуд и нормализовались биохимические показатели крови. При обобщении данных проведенных исследований можно сделать вывод, что УДХК (урсофальк) имеет немало преимуществ по сравнению с другими медикаментами, являясь при этом совершенно безопасным препаратом как для матери, так и для плода.

Литература

1. Ведення вагітних із гострим та хронічним вірусними гепатитами // Наказ МОЗ України № 676 (Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги). — К., 2004.
2. Грицько В.С. Внутрипеченочный холестаз беременных / Грицько В.С., Сопко Н.И., Майло С.Ф. // Мед. аспекты здоровья женщины. — 2007. — С. 2.
3. Гурьев Д.А. Холестатический гепатоз беременных: возможности раннего прогнозирования и пути коррекции: Автореф. канд. мед. наук. — Уфа, 2006. — 25 с.
4. Дерябина Н.В. Холестатический гепатоз беременных: патогенез, клиника, лечение / Дерябина Н.В., Айламазян Э.К., Войнов В.А. // Ж. акуш. жен. болзн. — 2003. — № 1. — С. 13-18.
5. Кротова В.Ю. Клинико-морфологическая оценка биологической системы мать-плацента-плод-новорожденный при холестатическом гепатозе беременных и пути коррекции: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Самара, 2005.
6. Кузьмин В.Н. Варианты клинического течения и новые аспекты лечения вирусного гепатита В у беременных / Кузьмин В.Н. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7. — № 2. — С. 86-91.
7. Линева О.И. Холестатический гепатоз беременных / Линева О.И., Романова Е.Ю., Желнова Т.Н. — Самара: ГП «Перспектива», 2002. — 136 с.
8. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. — М.: Гэотар медицина, 2000. — 423 с.
9. Осадченко Е.Ю. Прогнозирование развития, диагностика, принципы патогенетической терапии холестатического гепатоза беременных: Автореф. канд. мед. наук. — Самара, 2000. — 21 с.
10. Патогенетические механизмы развития холестатического гепатоза / Линева О.И., Осадченко Е.Ю., Нестеренко С.А. и др. // Акуш. и гин. — 2000. — № 2. -С. 15-17.
11. Шехтман М.М. Клинико-иммунологические варианты острых вирусных гепатитов и беременность / Шехтман М.М. // Журнал практических врачей. Гинекология. — 2004. — Т. 6. — № 1. — С. 16-21.
12. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. — 429 с.
13. Bacq Y. Hepatitis B and pregnancy / Bacq Y. // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2008. — № 32. — P. 9-12.
14. Clenney T.L. Corticosteroids for HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome / Clenney T.L., Viera A.J. // BMJ. — 2004. — № 329. — P. 270-272.
15. Hay J.E. Liver disease in pregnancy / Hay J.E. // Hepatology. — 2008. — № 47 (3). — P. 1067-1076.
16. Hepatitis and reproduction / Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine // Fertil. Steril. — 2008. — № 90. — P. 226-235.
17. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid / Glantz A., Marshall H.U., Lammert F., Mattsson L.A. // Hepatology. — 2005. — №42(6). — P.1399-1405.
18. Lamivudine therapy in the treatment of chronic hepatitis B with acute exacerbation during pregnancy / Hung J.H., Chu C.J., Sung P.L. et al. // J. Chin. Med. Assoc. — 2008. — № 71 (3). — P. 155-158.
19. Lammert F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management / Lammert F., Marshall H.U., Glantz A. // J. Hepatol. — 2000. — № 33. — P. 1012-1021.
20. Panther E. Liver diseases in pregnancy / Panther E., Blum H.E. // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2008. — № 133 (44). — P. 2283-2287.
21. Severe liver disease in pregnancy / Chen H., Yuan L., Tan J. et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2008. — Vol. 101 (3). — P. 277-280.
22. Su G.L. Pregnancy and liver disease / Su G.L. // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2008. — № 10 (1). — P. 15-21.
23. Tan J. Pregnancy and cirrhosis / Tan J., Surti B., Saab S. // Liver Transpl. — 2008. — № 14 (8). — P. 1081-1091.
24. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe / Ambros-Rudolph C.M., Glatz M., Trauner M., Kerl H., Mülleger R.R. // Arch. Dermatol. — 2007. — № 143 (6). — P. 757-762.
25. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy / Liu Y., Qiao F., Liu H., Liu D. // J. Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. — 2006. — № 26 (3). — P. 350-352.
26. Zilinskiene E.L. Cholestazine nesciujų hepatozė / Zilinskiene E.L., Kupcinskas L. // Lietuvos internistu suvaziavimas. Ataskaita, tezes ir paskaitos. — 1995. — P. 147.



Онкогинекологія • Новости

Частота ответа на химиотерапию у пациенток с раком эндометрия и тромбоцитозом

Ученые из США в ходе ретроспективного исследования оценили влияние количества тромбоцитов в сыворотке крови на показатели ответа на химиотерапию у женщин с раком эндометрия. В исследование было включено 318 пациенток с раком эндометрия из трех различных онкологических клиник, которые после проведенного им оперативного вмешательства получали химиотерапию. Пациентки были отнесены к группе с повышенным содержанием тромбоцитов, если их количество в сыворотке крови превышало $400 \times 10^9/\text{л}$ на момент первоначальной постановки диагноза; количество таких больных в общей группе составило 53 (16,7%). Первичным исходом в данном исследовании являлся ответ на химиотерапию (полный, частичный или рефрактерность к лечению), а вторичными исходами – выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ) и выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания. За период проведения исследования было зарегистрировано 125 случаев смерти, 76 рецидивов и 48 случаев прогрессирования заболевания. Как показал анализ полученных результатов, повышенное количество тромбоцитов в крови было ассоциировано с меньшей частотой ответа на химиотерапию при выполнении однофакторного анализа (относительный риск [ОР] 2,8; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,46-5,38; $p < 0,01$). Многофакторный анализ также продемонстрировал независимую взаимосвязь тромбоцитоза со снижением ВБПЗ (ОР 2,24; 95% ДИ 1,26-3,98; $p < 0,01$). Таким образом, пациентки с раком эндометрия, у которых отмечается тромбоцитоз, могут быть отнесены к группе высокого риска рецидива заболевания и недостаточного ответа на химиотерапию по сравнению с больными, у которых количество тромбоцитов не превышает нормальных значений.

Kizer N.T. et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2015 Jul. – Vol. 25 (6). – P. 1015-1022.

Прогностические факторы у пациенток с карциносаркомой матки: данные ретроспективного исследования

Карциносаркомы матки (КСМ) представляют собой редкий вид злокачественных новообразований, которые характеризуются агрессивным течением. Эксперты Японской онкогинекологической группы (Japanese Gynecologic Oncology Group) выполнили ретроспективное исследование с участием 486 женщин (медиана возраста – 65 лет) с КСМ I-IV стадий, у которых это заболевание было диагностировано в период с 2007 по 2012 гг., и тщательно проанализировали информацию о демографических и клинико-патологических характеристиках, лечении и исходе. В зависимости от стадии заболевания структура пациенток выглядела следующим образом: I стадия – 224 (46%) пациентки, II стадия – 32 (7%) пациентки, III стадия – 139 (28%) пациенток, IV стадия – 91 (19%) пациентка. Из них у 277 (57%) пациенток имел место рецидив заболевания. Медиана выживаемости без признаков заболевания (ВБПЗ) составляла 16,4 месяца (95% ДИ 15,7-27,2), а медиана

общей выживаемости (ОВ) – 72 месяца (95% ДИ 43 – не достигнута). В целом 454 (94%) пациентки получали адъювантное лечение, из них 440 (91%) – адъювантную химиотерапию. При проведении многофакторного анализа было показано, что такие факторы, как III-IV стадия заболевания, уровень CA-125 и инвазия опухоли в лимфосудистое пространство были достоверно ассоциированы с меньшей медианой ВБПЗ, т.е. определяли неблагоприятный прогноз. Со значимым снижением медианы ОВ ассоциировались такие факторы, как III-IV стадия заболевания, оценка функционального статуса 2-4 балла, глубина инвазии опухоли в миометрий $\geq 50\%$ и размер резидуальной опухоли после операции $> 1\text{ см}$. Удаление тазовых лимфоузлов, напротив, было ассоциировано с увеличением ВБПЗ и ОВ, поэтому лимфаденэктомия должна являться необходимым элементом хирургического лечения КСМ.

Harano K. et al. // Int. J. Clin. Oncol. – 2015 Jun 18 [Epub ahead of print].

Ожирение и выживаемость у женщин с раком яичников: результаты масштабного международного исследования

На основании данных ряда обсервационных исследований сообщалось об умеренной ассоциации между ожирением и риском рака яичников, однако до последнего времени оставалось неясно, влияет ли наличие ожирения как такового на выживаемость этой категории больных, в том числе при опухолях различных гистологических типов. Международная группа экспертов из Европы, США, Австралии и Ближнего Востока провела совместный анализ ассоциации между индексом массы тела (ИМТ) пациентки, рассчитанным незадолго до постановки диагноза, и такими показателями, как выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ), общая выживаемость (ОВ) и выживаемость, зависящая непосредственно от рака яичников. В ходе этого анализа они использовали оригинальные данные из 21 исследования, в которые в общей сложности было включено 12 390 женщин с инвазивным раком яичников. В целом в течение периода последующего наблюдения было зарегистрировано 6715 (54%) смертельных исходов. Достоверное снижение ОВ наблюдалось у женщин с ожирением (ИМТ 30-34,9, объединенный ОР 1,10 [95% ДИ 0,99-1,23]; ИМТ ≥ 35 , объединенный ОР 1,12, 95% ДИ 1,01-1,25). Аналогичные результаты были получены в отношении ВБПЗ и выживаемости, зависящей непосредственно от рака яичников. При выполнении анализов, стратифицированных в зависимости от гистологического подтипа опухоли, данные ассоциации были наиболее сильными у женщин с низкодифференцированными серозными (объединенный ОР 1,12 на 5 кг/м^2) и эндометриоидными подтипами опухоли (объединенный ОР 1,08 на 5 кг/м^2) и умеренно выраженными – при высокодифференцированных серозных подтипах опухоли (объединенный ОР 1,04 на 5 кг/м^2). Авторы анализа пришли к выводу, что более высокие значения ИМТ ассоциированы с ухудшением показателей выживаемости у большинства женщин с раком яичников.

Nagle C.M. et al. // Br. J. Cancer. – 2015 Jul 7. [Epub ahead of print].

Підготувила **Елена Терещенко**

ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції	Сума:																												
	Платник:																												
	Місце проживання:																												
	Отримувач:	ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр																											
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9	
	Призначення та період платежу:																												
	Платник:																												
	Контролер:																												
	Бухгалтер:																												
	Касир:																												
Дата здійснення операції	Сума:																												
Платник:																													
Місце проживання:																													
Отримувач:	ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр																												
Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9		
Призначення та період платежу:																													
Платник:																													
Контролер:																													
Касир:																													



Мистецтво без болю!

ЛОНГОКАІН® bupivacaine



ДІЮЧА РЕЧОВИНА: bupivacaine. 1 мл розчину містить бупівакаїну гідрохлориду безводного 2,5 / 5 мг
ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Розчин для ін'єкцій. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА:** Препарати для місцевої анестезії. Аміди. Бупівакаїн.

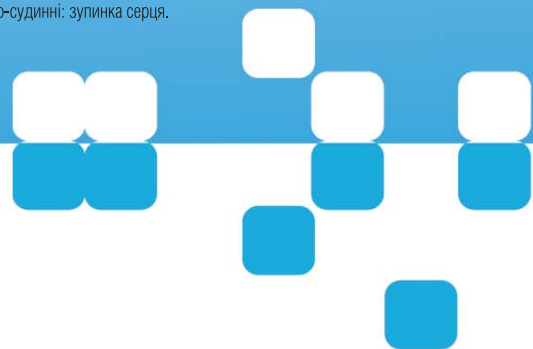


ЛОНГОКАІН® 2,5 мг/мл по 200 мл у пляшці. ПОКАЗАННЯ: місцева анестезія шляхом інфільтрації, регіональна анестезія: блокада периферичних нервів (тулуба та сплетінь), блокада центральних нервів (епідуральних та спінальних), хірургічна анестезія або знеболювання, включаючи, акушерські процедури. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Небажані ефекти, спричинені самим препаратом, може бути важко відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нервів (таких як зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ, спричинених безпосередньо голковою пункцією (таких як ушкодження нервів), явищ, непрямою причиною яких стала голкова пункція (такі як епідуральний абсцес). Дуже поширені: загальні: нудота. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія. Поширені (1/10 – 1/100): з боку серцево-судинної системи: брадикардія, тахікардія, артеріальна гіпертензія. З боку ЦНС: парестезія, запаморочення, головний біль (в результаті люмбарної/спинномозкової пункції). З боку ШКТ: блювання. З боку сечостатевої системи: затримка сечі. Загальні: гіпертермія. Непоширені (1/100 – 1/1000): з боку ЦНС: симптоми токсичності (судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія), гіпестезія (послаблення відчуттів), парез. Рідкі (< 1/1000): загальні: алергічні реакції, в найтяжчих випадках – анафілактичний шок, кошоокість, диплопія. З боку ЦНС: невротія, ушкодження периферичних нервів, арахнідит, паралепія. З боку органів зору: диплопія (двоїння в очах), страбізм (косоокість). З боку серцево-судинної системи: зупинка серця, серцеві аритмії. З боку дихальних шляхів: пригнічення дихання. Побічні реакції, спричинені введенням препарату, може бути важко відрізнити від фізіологічної дії самої анестезії (наприклад, зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ/ускладнень, спричинених безпосередньо (наприклад, гематома спинного мозку) або опосередковано (наприклад, менингіт, епідуральний абсцес) голковою для пункції або явищ/ускладнень, пов'язаних із витокм спинномозкової рідини (наприклад, головний біль після поступального протоколу). Під час спінальної анестезії, головний біль, що частіше виникає у молодих пацієнтів, можна було б попередити, використовуючи голки 25 калібру. Крім того, такі неврологічні ускладнення, що призводять до повільного та неповного одужання або до відсутності одужання, можуть виникати після епідуральної або спінальної анестезії: стійка радикулопатія, периферична невротія паралепія (параліч кінцівок), частковий або повний синдром кінського хвоста, що проявляється у вигляді сечовипускання, нетримання калу та сечі, втрати відчуття в промежині і статевій функції, стійкої анестезії (втрата чутливості), парестезії (відчуття оніміння, поколювання, печіння), слабкості, паралічу нижніх кінцівок і втрата контролю сфінктера, всі вони можуть призводити до повільного та неповного одужання або до відсутності одужання, внутрішньочерепна субдуральна гематома РП 010060. UA/12900/01/01 від 25.04.2013 №343

ЛОНГОКАІН® 5 мг/мл по 5 мл в ампулах № 10. ПОКАЗАННЯ: Інфільтраційна анестезія у випадках, коли необхідно досягти значної тривалості ефекту (для усунення післяопераційного болю). Тривала провідникова анестезія або епідуральна анестезія у випадках, коли протипоказане додавання адреналіну та небажане застосування сильніючих міорелаксантів. Анестезія в акушерстві. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Небажані ефекти, спричинені самим препаратом, може бути важко відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нервів (такі як зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ, спричинених безпосередньо голковою пункцією (такі як ушкодження нервів), явищ, непрямою причиною яких стала голкова пункція (такі як епідуральний абсцес). Дуже поширені (> 1/10): загальні: нудота. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія. Поширені (1/10 – 1/100): з боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпертензія. З боку ЦНС: парестезія, запаморочення. З боку ШКТ: блювання. З боку сечостатевої системи: затримка сечі. Непоширені (1/100 – 1/1000): з боку ЦНС: симптоми токсичності (судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія). Поодинокі (< 1/1000): загальні: алергічні реакції, в найтяжчих випадках – анафілактичний шок. З боку ЦНС: невротія, ушкодження периферичних нервів, арахнідит, парез та паралепія. З боку органів зору: двоїння в очах. З боку дихальної системи: пригнічення дихання. РП 010058. UA/12900/01/02 від 25.04.2013 №343

ЛОНГОКАІН® ХЕВІ по 5 мл у флаконах. ПОКАЗАННЯ: Спінальна анестезія в хірургії (наприклад при урологічних хірургічних операціях, хірургії нижніх кінцівок тривалістю 2-3 години, абдомінальній хірургії тривалістю 45-60 хв). **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Профіль безпеки Лонгокаїну® Хеві такий самий, як і інших анестетиків тривалої дії, що застосовуються для інтратекальної анестезії. Побічні реакції, обумовлені препаратом, важко відрізнити від фізіологічних ефектів, пов'язаних з блокадою нервів (наприклад зменшення артеріального тиску, брадикардія, тимчасова затримка сечі). Також важко виділити стани, спричинені безпосередньо процедурою (спінальна гематома) або опосередковані пункцією (менингіт, епідуральний абсцес), або стани, пов'язані з втратою цереброспінальної рідини (постуральний головний біль після пункції). Дуже поширені (> 1/10): ШКТ: нудота. Серцево-судинні: артеріальна гіпотензія, брадикардія. Поширені (1/10 – 1/100): ЦНС: головний біль після проведення люмбальної пункції. ШКТ: блювання. Сечостатева система: затримка сечі, нетримання сечі. Непоширені (1/100 – 1/1000): з боку ЦНС: симптоми токсичності (судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія). Кістково-м'язові: слабкість м'язів, біль у спині. Поодинокі (< 1/1000): серцево-судинні: зупинка серця. Загальні: алергічні реакції, анафілактичний шок. ЦНС: випадкова повна спінальна блокада, паралепія, параліч, невротія, арахнідит. Дихальні шляхи: пригнічення дихання РП 010061. UA/12901/01/02 від 25.04.2013 №343

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



Медикаментозное обеспечение регионарной анестезии в родах

Проблема обезболивания родов волновала человечество с незапамятных времен. Однако до сих пор существуют полярные точки зрения в отношении этого вопроса: с одной стороны, принято считать, что боль во время родов является обязательным атрибутом, а согласно другому мнению отсутствие болевых ощущений – современный стандарт ведения родов. В совместном заявлении Американского общества анестезиологов (ASA) и Американского общества акушеров и гинекологов (ACOG) подчеркивается, что нет таких обстоятельств, при которых женщина должна испытывать серьезную боль, поддающуюся безопасному лечению, в то время, когда она находится под наблюдением врача. В первую очередь адекватное обезболивание родов обеспечивает психологический комфорт и устраняет стресс, вызванный болью. Чрезмерная боль во время родов стимулирует выброс адреналина и норадреналина, соматотропного гормона (СТГ), антидиуретического гормона (АДГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), глюкагона, р-эндорфина, что может привести к гемодинамическим нарушениям, развитию гипервентиляции и гипоксии с дыхательным алкалозом и компенсаторным метаболическим ацидозом (что приводит к нарушению транспорта кислорода), повышению уровня свободных жирных кислот и лактата. Эти изменения могут способствовать снижению активности схваток, развитию нарушений кровообращения в фетоплацентарном комплексе, метаболического ацидоза и гипоксии у плода.

Обезболивание в гинекологии имеет длительную историю. Еще в 1847 году Джеймс Симпсон обезболивал роды у королевы Виктории с помощью хлороформа, тем самым положив начало анестезии в акушерстве. Он один из первых высказал и опасения относительно возможных неблагоприятных эффектов анестезии на сократительную деятельность матки в родах и на брюшную мускулатуру, а также предположение о влиянии на плод, в частности о возможности возникновения внутричерепных кровоизлияний и других нарушений. В 1901 году была впервые произведена эпидуральная анестезия в крестцовой области с введением кокаина в ходе урологической операции. В 1909 году Стокель применил этот вид обезболивания и в гинекологии. И только в 1921 году удалось произвести эпидуральную анестезию в поясничном отделе. Несмотря на сравнительно длительность применения анестезии при родах, до сих пор продолжают дискуссии, поиск новых методов, изучение проблемных вопросов.

Один из таких вопросов в ходе VII британско-украинского симпозиума по анестезиологии, интенсивной терапии и медицине боли осветил в своем докладе «Медикаментозное обеспечение регионарной анестезии в родах» кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Андрей Александрович Жежер.



— В настоящее время в арсенале врача для борьбы с родовой болью имеется достаточное количество методик, применяемых на разных стадиях родов и обладающих различной степенью эффективности. Однако широко-

му применению обезболивания родов препятствует ряд проблем:

- метаболизм препаратов;
- активность транспортных систем;
- электролитный обмен;
- реакция на критические ситуации.

В связи с этим на современном этапе врачу-анестезиологу необходимо учитывать группу факторов при выборе анестезиологического пособия в родах.

Факторы, определяющие выбор метода обезболивания:

- физиологический и психологический статус беременной;
- акушерская ситуация;
- состояние плода;
- наличие препаратов и оборудования;
- уровень подготовки и опыта анестезиолога/анестезиста, равно как и врача-акушера/акушерки.

Особое место среди методов обезболивания родов занимает регионарная анестезия, которой посвящено наибольшее количество адекватных рандомизированных контролируемых исследований. Популярность регионарной анестезии родов во многом

связана с появлением современных местных анестетиков (в частности, таких как бупивакаин), техническим переоснащением (современные иглы, катетеры и другие расходные материалы), что значительно повысило безопасность методов регионарной анестезии для матери, плода и новорожденного. В мировой практике частота обезболивания родов с использованием регионарной анестезии в настоящее время достигает 70-90%. Столь широкое применение эпидуральной анестезии в первую очередь обусловлено тем, что, по данным метаанализов, она превосходит по эффективности другие методы обезболивания родов.

В настоящее время показания для адекватного обезболивания родов с помощью регионарных методов анестезии столь широки, что в большинстве случаев в первую очередь учитываются противопоказания к использованию этих методов, и при их отсутствии почти всегда можно рассматривать вопрос о выполнении эпидуральной анестезии.

Противопоказания для проведения эпидуральной анестезии в родах (согласно Приказу МЗ Украины № 582 от 15.12.2003 г.):

- информированный отказ пациентки;
- гиперчувствительность к местным анестетикам;
- деформации позвоночника;
- оперированная матка;
- аномалии положения плода;
- сниженный сердечный выброс и т.п.

В практической деятельности врача-реаниматолога принято выделять абсолютные и относительные противопоказания для использования регионарной анестезии.

Противопоказания к проведению регионарной анестезии в акушерстве

- **Абсолютные**
 - Острая отслойка плаценты
 - Эклампсия
- **Относительные**
 - Дистресс плода
 - Нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу
 - Слабость родовой деятельности

Для адекватной анестезии родов врач-анестезиолог должен понимать физиологию боли при родах. Для объективизации оценки течения родов Эммануэль Фридман предложил партограмму (кривая Фридмана) — идеализированное графическое изображение динамики раскрытия шейки матки и опускания плода по родовому каналу. В первом периоде родов выделяют латентную и активную фазы. Активная фаза состоит из фазы ускорения, фазы максимальной подъема и фазы замедления.

Боль в первом периоде родов (от начала регулярных схваток до полного открытия шейки матки) является по своей природе висцеральной. Она зарождается в механорецепторах тела и шейки матки при повышении внутриматочного давления более 25-30 мм рт. ст. Импульсы направляются к T10-T12. Начало первого периода родов характеризуется средней интенсивностью боли. Установлено, что количество возбужденных сегментов зависит от выраженности боли. То есть в начале родов интенсивность боли невысокая, в связи с чем количество

сегментов небольшое, а это значит, что необходимы малые концентрации и объемы местного анестетика для достижения анагетического эффекта.

Конец первого периода родов характеризуется более высокой интенсивностью боли. Роженица испытывает сильную боль в нижней части живота и спины, что соответствует дерматомам T10-T12 и L1.

Таким образом, по мере открытия шейки матки количество возбужденных сегментов возрастает, что, соответственно, требует увеличения объема и концентрации местного анестетика.

В акушерстве при проведении продленной эпидуральной анестезии обычно используется уровень пункции L1-L2. В зависимости от дозы местного анестетика может быть достигнут уровень блока от T10 до L4. Физиологически на этих уровнях осуществляется симпатическая иннервация органов брюшной полости, таза и нижних конечностей.

В своей практике для анестезии мы часто применяем Лонгокаин (бупивакаин) в концентрации 0,125-0,25%. Лонгокаин (бупивакаин) — один из наиболее часто используемых местных анестетиков для эпидуральной анестезии. Он обладает высокой растворимостью в жирах, мощным и продолжительным эффектом, в низких концентрациях (0,125-0,25%) достаточно эффективен при эпидуральном введении. Эффект эпидурального введения бупивакаина наступает через 15-20 мин и длится 160-220 мин. Считают, что бупивакаин вызывает не столь выраженную симпатическую блокаду при достаточной аналгезии и миорелаксации. Этим объясняют более стабильную гемодинамику при бупивакаиновой эпидуральной анестезии. Для многокасового (с эпидуральным катетером) обезболивания родов бупивакаин в низких (не более 0,25%) концентрациях в течение десятилетий является самым популярным анестетиком в развитых странах благодаря длительному действию (реже нужно вводить повторные дозы — это и удобнее, и безопаснее в отношении интоксикации) и низкой вероятности моторного блока брюшного пресса (что мешает потугам) и ног.

В соответствии со сложившейся практикой всем пациентам перед началом продленной эпидуральной анестезии проводят в течение 15-30 мин внутривенную инфузию 400-800 мл кристаллоидных растворов. При преэклампсии предпочтительнее использовать растворы коллоидных препаратов в объеме 200-400 мл.

В своей практике мы высоко оценили препарат Гекотон. Его основными действующими веществами являются гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) 130/04, ксилитол и натрия лактат. Гекотон обладает гемодинамическим, реологическим, противошоковым, дезинтоксикационным действием.

Как известно, течение первого периода родов чаще всего физиологическое, но иногда возникают аномалии родовой деятельности, такие как дискоординация родовой деятельности (ДРД), тетанус матки, слабость родовой деятельности.

Дискоординация родовой деятельности остается актуальной проблемой, несмотря на большой объем публикаций, посвященных этой теме.

В терапии ДРД регионарная анестезия также нашла широкое применение. Для устранения эффектов повышенной активности симпатoadреналовой системы, которая играет важную роль в патогенезе ДРД, необходимо осуществить блокаду симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приведет к снятию патологической импульсации и освобождению депо крови в матке. После этого восстанавливается нормальный ритм схваток. Продленная эпидуральная анестезия является методом периферической блокады симпатической нервной системы. Как правило, при ДРД интенсивность боли высокая. Роженица испытывает сильную боль в нижней части живота и спины, что соответствует дерматомам TX-XII и L1. С учетом того, что при ДРД боль изначально сильная, целесообразно начинать аналгезию с более высокой концентрации или использовать местный анестетик, который в большей степени влияет на родовую деятельность.

Для анестезии при операции кесарева сечения применяют следующие методики (согласно Приказу МЗ Украины № 977 от 27.12.2011 г.):

- комбинированная спинально-эпидуральная анестезия;
- спинальная анестезия;
- продленная эпидуральная анестезия;
- тотальная внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией легких.

Спинальная анестезия достигается (Приказ МЗ Украины № 977 от 27.12.2011 г.):

- путем применения гипербарического бупивакаина 0,5% 10-15 мг или лидокаина 2-5%;

- посредством добавления к раствору местного анестетика 25 мкг фентанила для повышения эффективности анестезии.

Необходима оговорка, что лидокаин на современном этапе не рекомендуется использовать при проведении спинномозговой анестезии, поскольку на фоне его применения зафиксированы дегенеративные изменения нейронов. В настоящее время препарат имеет историческое значение в аспекте упоминания в приказе МЗ.

Таким образом, на сегодняшний день представление об адекватном обезболивании родов тесно связано с эпидуральной анестезией, так как этот способ обезболивания не только обеспечивает адекватную аналгезию, но и обладает рядом преимуществ.

Основные преимущества эпидуральной аналгезии в родах:

- наиболее адекватное обезболивание при сохраненном сознании с высокой степенью удовлетворения женщины и обеспечения комфорта в родах;
- обеспечение минимальной фармакологической нагрузки на плод и новорожденного;
- устранение ДРД;
- устранение избыточной гипервентиляции у матери и изменений кислотно-щелочного состояния у плода;
- снижение уровня катехоламинов в крови матери;
- предотвращение нарушения фетоплацентарного кровотока и нарушения транспорта кислорода при чрезмерно болезненных схватках;
- снижение объема кровопотери (в основном при операции кесарева сечения);
- обеспечение снижения уровня артериального давления;
- снижение частоты травм родовых путей;
- адекватное обезболивание при манипуляциях и операциях в третьем периоде родов.
- устранение депрессивного влияния опиатов на новорожденного.

Подготовил Филипп Синичкин



**Передилата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укрісити»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України[®]

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

Акушерство • Новости

Влияние индекса массы тела перед первой неосложненной беременностью на исходы второй беременности

Американские ученые оценили, какое влияние оказывает индекс массы тела (ИМТ) женщины перед наступлением первой неосложненной беременности на акушерские и неонатальные исходы во время последующей беременности. В ходе популяционного когортного исследования (n=121 092) они определили частоту таких неблагоприятных исходов второй беременности, как преждевременные роды, преэклампсия, кесарево сечение, смерть новорожденного, а также несоответствие размеров плода гестационному возрасту (задержка внутриутробного развития плода или крупный плод). Для проведения исследования авторы использовали данные регистра штата Миссури, содержащего информацию об исходах родов для матери и плода за 1989-2005 гг. С целью оценки показателей относительного риска и 95% доверительного интервала (ДИ) для представляющих интерес параметров использовались многофакторные бинарные логистические регрессионные модели (после учета социально-демографических и связанных с беременностью возможных искажающих факторов, имевших место во время второй беременности).

Согласно полученным результатам женщины с низким ИМТ перед наступлением первой беременности имеют повышенный относительный риск преждевременных родов (на 20%) и задержки внутриутробного развития плода (на 40%) при второй беременности по сравнению с женщинами с нормальными показателями ИМТ. В то же время у женщин, страдавших ожирением перед первой беременностью, во время второй беременности отмечается повышение риска беременности крупным плодом, развития преэклампсии, выполнения кесарева сечения и смерти новорожденного (на 54, 156, 85 и 37% соответственно). Авторы исследования пришли к выводу, что женщины с субоптимальным значением ИМТ на момент наступления первой беременности подвержены повышенному риску неблагоприятных для матери и плода исходов при последующей беременности, даже если их первая беременность протекала без осложнений или если перед второй беременностью им удалось достичь нормальной массы тела. Таким образом, долгосрочные последствия субоптимальной массы тела женщин могут представлять собой серьезную проблему общественного здравоохранения.

Tabet M. et al. Am J Obstet Gynecol.
2015 Jun 20

Предикторы исхода беременности у женщин с СКВ: данные исследования PROMISE

Как известно, к развитию такого серьезного системного заболевания соединительной ткани, как системная красная волчанка (СКВ), наиболее предрасположены женщины именно репродуктивного возраста, и ведение беременности и родов у таких пациенток всегда представляет собой очень сложную клиническую задачу. Чтобы определить предикторы неблагоприятного исхода беременности у пациенток с неактивной или активной формой СКВ, американские ученые провели проспективное когортное многоцентровое исследование PROMISE. В нем

приняли участие 385 пациенток с СКВ (49% – женщины европеоидной расы нелатиноамериканского происхождения, 31% – женщины с предшествующим волчаночным нефритом). Согласно критериям исследования к неблагоприятным исходам беременности относили внутриутробную гибель плода или смерть новорожденного, родоразрешение на сроке беременности до 36 недель по причине плацентарной недостаточности, артериальной гипертензии или преэклампсии, а также задержку внутриутробного развития (масса плода при рождении ниже пятого перцентиля). Критериями исключения в данном исследовании являлись соотношение содержания в моче белка и креатинина более 1000 мг/г, уровень креатинина в крови более 1,2 мг/дл, прием преднизолона в дозе более 20 мг в сутки, а также многоплодная беременность. Также из исследования исключались пациентки с исходно высокой активностью СКВ. Активность заболевания определялась с помощью индекса активности СКВ во время беременности (Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index), а также по общей оценке лечащего врача (PGA).

Как показал анализ полученных результатов, неблагоприятные исходы беременности были зарегистрированы в 19% случаев (ДИ – 15,2-23,2%); внутриутробная гибель плода была констатирована в 4% случаев, смерть новорожденных – в 1% случаев, преждевременные роды – в 9% случаев и задержка внутриутробного развития – в 10% случаев. Тяжелые обострения СКВ во втором и третьем триместре беременности были отмечены в 2,5 и 3% случаев соответственно. Исходные предикторы неблагоприятного исхода беременности включали наличие волчаночного антикоагулянта (относительный риск (ОР) 8,32; ДИ 3,59-19,26), применение гипотензивных препаратов (ОР 7,05; ДИ 3,05-16,31), общую оценку состояния пациентки врачом более 1 балла (ОР 4,02; ДИ 1,84-8,82), а также снижение уровня тромбоцитов на каждые $50 \times 10^9/\text{л}$ (ОР 1,33; ДИ 1,09-1,63). При этом наиболее благоприятный исход беременности наблюдался у пациенток европеоидной расы нелатиноамериканского происхождения (ОР 0,45 при ДИ 0,24-0,84). У женщин без исходных факторов риска частота неблагоприятных исходов беременности составляла 7,8%. Для сравнения: у пациенток с положительным результатом анализа на наличие волчаночного антикоагулянта либо у женщин, имевших отрицательный результат, но при этом являвшихся представительницами неевропеоидной расы или латиноамериканками и применявших гипотензивные препараты, частота неблагоприятных исходов беременности составляла 58%, а частота внутриутробной гибели плода или смерти новорожденного – 22%. На основании результатов проведенного исследования авторы пришли к выводу, что у беременных с неактивной, стабильной легкой или умеренной формой СКВ тяжелые обострения заболевания во время беременности развиваются нечасто, и при отсутствии специфических факторов риска исходы беременности в целом благоприятны.

Buyon J.P. et al. Ann Intern Med.
2015 Jun 23

Подготовил **Антон Вовчек**

Рациональная антибиотикотерапия урогенитальных инфекций — залог сохранения репродуктивного здоровья женщины

17 апреля 2015 года в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Встречи профессионалов: материнско-плодовая медицина», которая прошла в конференц-центре Ramada Encore KYIV. Особенностью данного мероприятия стала работа в формате настоящей лаборатории профессионалов «Профи-Лаб». Помимо собственно научной программы состоялось большое количество дискуссий и семинаров, а также был проведен разбор клинических случаев, предложенных специалистами из Украины и Европы. Среди представленных в рамках данной конференции докладов наше внимание привлекло выступление кандидата медицинских наук, доцента кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования Татьяны Анатольевны Струк. Объединив в одном докладе рассмотрение нескольких важных проблем современной медицины, таких как антибиотикорезистентность и сохранение репродуктивного здоровья женщин, докладчик обратила внимание аудитории на ключевые моменты в проведении успешной и высокоэффективной антибиотикотерапии урогенитальных инфекций у женщин. Предлагаем ознакомиться с кратким обзором данного выступления.

— На сегодняшний день проблема антибиотикотерапии в акушерстве и гинекологии приобретает все большую актуальность. В первую очередь это связано с возрастающим уровнем резистентности микроорганизмов к тем антибактериальным средствам, которые имеются в настоящее время в арсенале врачей. В различных научных изданиях все чаще появляются публикации, описывающие проблематику антибиотикорезистентности как «движение к постантибиотической эре». В связи с этим возникает вопрос: сможем ли мы когда-либо обойтись без антибиотиков? Для этого следует разобраться в сути проблемы, а именно рассмотреть такое понятие, как «супербактерии».

Супербактерии — это патогенные микроорганизмы, выработавшие устойчивость к большинству известных антибактериальных препаратов. В наше время вызванные ими инфекции являются причиной смерти около 700 тыс. человек в мире в год. Согласно прогнозам, приведенным в ежегодном научно-медицинском отчете The Guardian за 2014 год, численность супербактерий к 2050 году увеличится в 71 раз, а это значит, что спустя всего несколько десятилетий эти микроорганизмы, возможно, будут убивать больше людей, чем рак.

Резистентность различных штаммов микроорганизмов, особенно атипичных возбудителей, формирующаяся вследствие нерационального применения антибиотиков, продолжает возрастать. Например, первые упоминания о резистентности штамма *M. pneumoniae* появились более 10 лет тому назад в исследовании N. Okazaki и соавт. (2000). На сегодняшний день устойчивость *M. pneumoniae* к азитромицину стремительно распространяется и достигает 90%. Более того, не стоит забывать, что генетическая информация об антибиотикорезистентности передается от штамма к штамму в пределах сформированной биопленки, что значительно усложняет лечение нозокомиальных инфекций.

Каждый раз при назначении антибиотиков у акушера-гинеколога возникает вопрос — что же именно выбрать? Какое антибактериальное средство в конкретной клинической ситуации будет иметь наибольшую эффективность и высокий профиль безопасности?

Согласно статистическим данным в структуре гинекологической патологии, при которой наиболее часто назначаются антибиотики, ведущие места занимают вызванные неспецифическими возбудителями сальпингиты, оофориты, вагиниты, вульвиты, заболевания, передающиеся половым путем, в том числе хламидийные инфекции урогенитального тракта.

Рассмотрим роль рациональной антибиотикотерапии на примере неспецифического вагинита и цервицита. Как

известно, неспецифический вагинит — воспалительное заболевание, при котором изменяется соотношение строгих анаэробов к аэробам, то есть происходит замена анаэробных лактобацилл, преобладающих в норме, на аэробные бактерии. Наиболее частой причиной неспецифических вульвовагинитов является кокковая и палочковая флора (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus*, *Corinebacterium*, *E. coli*, *Proteus*, *H. influenzae*). Таким образом, при правильной диагностике имеющегося у пациентки заболевания важнейшей задачей остается выбор тактики лечения. При лечении вагинита требуется терапия по всем принципам лечения инфекционно-воспалительных заболеваний с последующим восстановлением нормоценоза. Неспецифический вагинит встречается довольно часто. В нашей клинической практике данное заболевание диагностируется у каждой 5-й пациентки (19,2%), тогда как за рубежом частота постановки этого диагноза в акушерско-гинекологических клиниках и клиниках планирования семьи составляет 10-29% случаев (по данным P. Giraldo, 1999; J.F. Peipert, 2000). Кроме того, у пациенток с патологическими белями частота развития неспецифического вагинита увеличивается в 4 раза. Очень часто неспецифический вагинит сочетается с цервицитом, но из-за потребности в специфических подходах к диагностике последнего этот диагноз в клинической практике устанавливается реже. При цервиците неспецифический вагинит обнаруживается у каждой второй пациентки (50%), а хламидийный цервицит — почти у 45% пациенток. При этом в 2/3 случаев заболевание протекает бессимптомно или со стертой симптоматической картиной, что приводит к затяжному рецидивирующему процессу и не дает возможности проводить полноценное лечение.

Диагностика цервицита часто затруднена в связи с его скудной клинической симптоматикой (даже в острой стадии), что нередко обуславливает несвоевременное лечение и переход заболевания в длительный хронический процесс, который может протекать с обострениями и трудно поддаваться медикаментозному лечению. Помимо гинекологического обследования, обязательным является проведение кольпоскопии, взятие мазков на онкоцитологическое и бактериоскопическое исследование. Помимо бактериологического метода, среди дополнительных методов диагностики цервицита главную роль играет ПЦР в режиме реального времени. Во время беременности требуется уточнение этиологии цервицита для проведения этиотропной терапии с целью профилактики осложнений. Хотелось бы напомнить, что лабораторным признаком эндоцервицита считается обнаружение более 30 лейкоцитов в мазке из цервикального канала, окрашенного по Граму под

увеличением $\times 1000$. Кроме того, цервицит очень часто является одним из признаков, по которому можно заподозрить наличие эндометрита и оофорита. Острое начало воспалительного процесса наблюдается редко, поскольку чаще формируется первично-хроническое течение данной патологии.

На сегодняшний день роль многих возбудителей в этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза хорошо изучена. Известно, что хламидии выявляются практически в половине случаев цервицита (в 40-49%), вирусы — в 70-80%, условно-патогенная микрофлора — в 43% случаев хронического цервицита, а *U. urealyticum* обнаруживается у 52% женщин с неспецифическим вагинитом. Обсеменение генитальными микоплазмами встречается достаточно часто, и ведущим критерием, который указывает на необходимость срочного проведения антибактериальной терапии, является наличие клинических проявлений. Именно это и было показано в хорватском исследовании 2010 года (B. Hunjak и соавт.), в ходе которого было обследовано 1370 женщин репродуктивного возраста, обратившихся на прием к гинекологу по причине планового осмотра, беременности либо из-за проявления симптомов инфекции. При изучении цервиковагинальных и уретральных мазков у 424 женщин (34,4%) были выявлены уреаплазмы (*U. urealyticum*, *U. parvum*), из них у 79,5% — с симптомами инфекции, а у 20,5% — без симптомов инфекции.

Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (2010) показанием к антибиотикотерапии при урогенитальных инфекциях является наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса и выявление *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* в количестве $>10^4$ КОЕ/мл. В то же время исключение к проведению антибиотикотерапии при наличии данных клинико-лабораторных признаков составляют доноры спермы, лица с диагнозом «бесплодие», женщины с невынашиванием беременности и перинатальными потерями в анамнезе.

Так какой же антибиотик стоит выбрать в случае выявления у пациентки таких возбудителей, как хламидии, микоплазмы и уреаплазмы? Выбирая антибиотик, всегда следует обращать внимание на высокую резистентность современных микроорганизмов. В исследовании, проведенном А.М. Савичевой в 2009 году, цель которого заключалась в оценке чувствительности *M. hominis* и *U. urealyticum* к современным антибактериальным средствам, была отмечена 100% чувствительность данных штаммов к джозамицину. При этом чувствительность к другим



Т.А. Струк

антибактериальным препаратам, в том числе к фторхинолонам, была весьма вариабельной. В другом исследовании, которое проводилось М. De Francesco в Италии в 2004-2011 годах, было доказано, что многие штаммы микроорганизмов, в частности *M. hominis* и *U. urealyticum*, остаются высокорезистентными к эритромицину, азитромицину и кларитромицину, при этом проявляя стабильную чувствительность к доксициклину и джозамицину (79-100%).

Кроме того, эффективность джозамицина была доказана в исследовании B. Hunjak и соавт. (2014, Хорватия), целью которого была оценка чувствительности *Ureaplasma spp.* и ее отдельных сероваров к антибиотикам. Результаты данного исследования указывают на то, что наиболее часто выявляемым сероваром *Ureaplasma spp.* был *Ureaplasma parvum*. При этом фторхинолоны не являются препаратами выбора при уреаплазменной инфекции, тогда как тетрациклины и макролиды сохраняют высокий показатель эффективности.

В 2010 году завершилось масштабное исследование эффективности антибактериальной терапии джозамицином (Вильпрафен®) при урогенитальных инфекциях у женщин (О.В. Лысенко и соавт.). Для участия в исследовании прошли обследование 15 765 пациенток в возрасте 18-55 лет, которые принадлежали к различным социальным слоям. У 4068 пациенток (25,8%) при микроскопическом исследовании выделений из половых путей были выявлены генитальные микоплазмы. Согласно результатам исследования микробиологическая эффективность Вильпрафена® составила 92-93%.

Резюмируя вышесказанное, хотелось бы рассмотреть целесообразность включения представителя группы макролидов — джозамицина (Вильпрафен®) в схемы терапии цервицитов и вагинитов. Высокая активность джозамицина в отношении *C. trachomatis*, а также наиболее высокая чувствительность *Ureaplasma spp.*, *M. genitalium*, *M. hominis* к джозамицину (в сравнении с прочими макролидами и фторхинолонами) дает весомое преимущество в лечении урогенитальных инфекций у женщин, в том числе при сочетании цервицита с вагинитом, а также в комплексной терапии нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с хламидийно-микоплазменными инфекциями.

Таким образом, учитывая результаты проведенных исследований, а также наш клинический опыт, можно сделать вывод о том, что препарат Вильпрафен® является наиболее оптимальным средством для стартовой эмпирической терапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин, вызванных такими грозными и распространенными возбудителями, как хламидии, микоплазмы и уреаплазмы.

Подготовил Антон Вовчек





Екстрагенітальна патологія та вагітність: ПРАКТИКУМ

Для акушерів-гінекологів зовсім не таємниця, що з кожним роком збільшується кількість вагітних, які мають ту чи іншу екстрагенітальну патологію (ЕГП). Передусім це зумовлено тенденцією до збільшення віку, у якому жінки починають планувати вагітність і пологи, тому що з віком зростає імовірність клінічної маніфестації різноманітних хронічних захворювань. Сьогодні вона спостерігається у всіх розвинених країнах світу. Крім того, навіть майже здорова вагітна не застрахована від раптового розвитку гострої ЕГП – інфекційних захворювань, пневмонії, гострої хірургічної патології, гемобластозів і т.ін. Таким чином, до ЕГП відносять дуже велику кількість різних захворювань, і для того щоб без ускладнень провести вагітність і правильно обрати терміни та метод розродження в таких пацієнток, акушерам-гінекологам необхідно володіти надзвичайно великим обсягом інформації про особливості планування вагітності за наявності ЕГП, спостереження за жінками в період вагітності, а також про можливості сучасного лікування цих захворювань. Безумовно, ведення вагітних з ЕГП на сьогодні передбачає тісну співпрацю акушера-гінеколога з лікарями інших спеціальностей: терапевтами, кардіологами, ендокринологами, хірургами, неврологами, ревматологами, нефрологами й ін. Саме тому за інформаційної підтримки провідних фахівців ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» ми створили нову рубрику, присвячену практичним аспектам та інноваціям у веденні вагітних з ЕГП. Її постійним автором люб'язно погодилася стати провідний науковий співробітник відділення акушерської патології вагітних, кандидат медичних наук, лікар-терапевт вищої категорії Аліса Юріївна Лиманська. Сьогодні ми пропонуємо вашій увазі матеріал, присвячений практичним підходам до ведення такої складної категорії вагітних з ЕГП, як пацієнтки з механічними протезами серця, які отримують антикоагулянтну терапію. Сподіваємося, що наведені в ньому конкретні рекомендації будуть корисні у вашій роботі й дадуть можливість чітко відповісти на найбільш важливі клінічні питання, що виникають під час ведення таких пацієнток.

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

Вагітність і механічні протези серця: сучасні уявлення та антикоагулянтна терапія згідно з рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів



А.Ю. Лиманська

Останніми роками серцево-судинні захворювання (ССЗ) спостерігаються в 1-4% вагітних; найчастіше реєструються вроджені вади серця та артеріальна гіпертензія (АГ). Частота випадків ССЗ у вагітних зростає внаслідок збільшення віку матерів, наявності в них серцево-судинних факторів ризику (ожиріння, цукрового діабету, АГ), тривалості життя у жінок з ССЗ [1-3]. Новітні дослідження також доводять, що збільшується частота материнських смертей, пов'язаних із ССЗ, тому необхідним є мультидисциплінарний підхід до консультування таких жінок у прекоцепційний період, спостереження та консультування в перинатальний період із залученням лікарів-акушерів, кардіологів, анестезіологів і кардіохірургів, які мають досвід у догляді за такою групою пацієнток. На окрему увагу заслуговує проблема антикоагулянтної терапії під час вагітності жінок із механічними протезами клапанів, тому що вчасна й ефективна корекція є запорукою попередження тяжких серцевих подій і негативних перинатальних результатів.

Пацієнтки з адекватно функціонуючим протезом клапана серця зазвичай добре переносять вагітність. Проте необхідність антикоагулянтної терапії призводить до появи особливих проблем, урахуовуючи ризик тромбозу клапана, геморагічних ускладнень і ускладнень у новонародженого. Вагітність асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень у жінки. Цей ризик залежить від схеми антикоагуляції під час

вагітності та якості контролю за терапією антикоагулянтними препаратами. До вагітності слід оцінити клінічні симптоми та функцію шлуночків і протезованого клапана.

У великому рандомізованому дослідженні частота тромбозу клапана становила 3,9% при лікуванні пероральними антикоагулянтами під час вагітності, 9,2% – при використанні низькомолекулярних гепаринів (НМГ) [4]. Материнська летальність у цих групах становила 2% і 4% відповідно і була пов'язана з тромбозом клапана [5]. Аналіз останніх даних літератури підтвердив низький ризик тромбозу клапанів у разі лікування пероральними антикоагулянтами (2,4% – 7 випадків із 287 хворих) порівняно з використанням НМГ у першому триместрі вагітності (10,3% – 16 випадків зі 156 вагітних) [5]. Цей ризик нижчий, але зберігається, якщо дозу підбирають з урахуванням показників анти-Ха активності [5-11].

Імплантація механічного протеза клапана підвищує ризик тромбоутворення, який додатково збільшується під час вагітності. Будь-які схеми антикоагулянтної терапії призводять до зростання ризику невиношування вагітності й геморагічних ускладнень, включаючи ретроплацентарну гематому, що, у свою чергу, підвищує імовірність виникнення передчасних пологів і смерті плода [6-10]. Пероральні антикоагулянти проникають через плаценту, а їх застосування в першому триместрі призводить до розвитку ембріопатії в 0,6-10% випадків

[11-13]. НМГ не проникають через плацентарний бар'єр і не викликають ембріопатію. Заміна пероральних антикоагулянтів на НМГ у перші 6-12 тижнів вагітності знижує ризик розвитку вроджених вад. Частота їх була низькою (2,6%) у невеликому дослідженні, коли доза варфарину становила менше 5 мг, і сягала 8% при збільшенні дози ≥ 5 мг [14]. Залежність ембріотоксичного ефекту від дози була нещодавно підтверджена в іншому дослідженні. При лікуванні пероральними антикоагулянтами в першому триместрі вади центральної нервової системи (ЦНС) розвивалися у 1% дітей [15]. При призначенні пероральних антикоагулянтів у другому й третьому триместрах відзначається низький ризик розвитку невеликих аномалій ЦНС [14]. Вагінальні пологи на фоні прийому пероральних антикоагулянтів у високих дозах протипоказані, зважаючи на ризик внутрішньочерепної кровотечі у плода.

При виборі тактики ведення вагітності слід урахувувати наявність дисфункції клапана та шлуночка, тип і локалізацію протеза, а також наявність тромбозу клапана в анамнезі. Жінку треба інформувати про переваги й недоліки різних схем антикоагулянтної терапії.

Жінка та її партнер повинні розуміти, що пероральні антикоагулянти сьогодні є найбільш ефективними засобами профілактики тромбозу клапанів і, відповідно, найбезпечнішою схемою антикоагуляції для жінки.

З іншого боку, слід обговорити ризик розвитку ембріопатії та кровотечі в новонародженого, який залежить від дози перорального антикоагулянта. Потрібно також урахувувати прихильність до попередньої антикоагулянтної терапії. Обрану схему лікування необхідно детально спланувати.

Ефективність антикоагулянтної терапії треба контролювати щотижня. Доцільно також проводити щомісячне клінічне обстеження, що включає ехокардіографію.

Основна мета антикоагуляції – профілактика тромбозу клапана, який може закінчитися смертю як матері, так і плода. Доцільно виконувати рекомендації, наведені нижче. До вагітності показане лікування пероральними антикоагулянтами. Продовження прийому пероральних антикоагулянтів протягом усього періоду вагітності обґрунтовано, якщо доза варфарину становить < 5 мг/добу (або фенпрокумону < 3 мг, або аценокумаролу < 2 мг), оскільки в цьому випадку ризик розвитку ембріопатії є низьким, а пероральні антикоагулянти у великих дослідженнях були найбільш ефективними засобами профілактики тромбозу клапана [4, 5]. При цьому ризик ембріопатії становить $< 3\%$. Якщо пацієнтка приймає пероральні антикоагулянти в більш високих дозах, то на 6-12-му тижні вагітності вони можуть бути замінені на нефракціонований



Загальні положення щодо ведення вагітності та пологів у жінок із механічними протезами клапанів

- У другому й третьому триместрах вагітності (до 36-го тижня) рекомендується лікування пероральними антикоагулянтами.
- Змінювати схему антикоагулянтної терапії під час вагітності слід у стаціонарі.
- Якщо пологова діяльність починається на фоні прийому пероральних антикоагулянтів, рекомендується кесарів розтин.
- На 36-му тижні вагітності рекомендується скасувати пероральні антикоагулянти і призначити НМГ під контролем АЧТЧ (≥ 2 рази порівняно з контролем).
- Введення НМГ припиняють за 4-6 год до пологів і відновлюють через 4-6 год після пологів за відсутності кровотечі.
- Якщо в жінок із механічним клапаном серця раптово виникає ядуха та/або розвиваються емболії, необхідно негайно провести ехокардіографію.
- Продовження прийому пероральних антикоагулянтів у першому триместрі можливе, якщо доза варфарину, що необхідна для терапевтичної антикоагуляції, становить < 5 мг/добу, за наявності інформованої згоди пацієнтки.
- Якщо необхідна доза варфарину перевищує 5 мг/добу (фенпрокумону > 3 мг/добу або аценокумаролу > 2 мг/добу), то на 6-12-му тижні вагітності пероральні антикоагулянти можуть бути замінені на НМГ під контролем АЧТЧ (≥ 2 рази порівняно з контролем; за наявності високого ризику – внутрішньовенно).
- Якщо необхідна доза варфарину становить < 5 мг/добу (фенопрокумона < 3 мг/добу або аценокумаролу < 2 мг/добу), рішення про скасування пероральних антикоагулянтів на 6-12-му тижні вагітності та заміні їх на НФГ у ретельно підібраних дозах (див. вище) приймають індивідуально.

гепарин (НФГ) у дозі, підібраній під контролем активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) щотижня (воно має бути принаймні в 2 рази вище порівняно з контролем; якщо ризик тромбозу високий, проводять внутрішньовенну інфузію гепарину). Альтернативою може бути продовження терапії пероральними антикоагулянтами, якщо пацієнтка дає на це інформовану згоду. В європейських клініках рекомендовано проводити антикоагулянтну терапію еноксапарином. Стартова доза еноксапарину становить 1 мг/кг, а далтепарину – 100 МО/кг [16]. Препарати вводять двічі на добу підшкірно. Дозу підбирають з урахуванням збільшення маси тіла під час вагітності та анти-Ха активності. Не рекомендується додавати ацетилсаліцилову кислоту до цієї схеми, оскільки ефективність і безпека такого

підходу у вагітних жінок не доведені. Використання НМГ у першому триместрі вагітності обмежене, оскільки даних про їх ефективність і безпеку недостатньо, оптимальні дози, що дозволяють попередити тромбоз клапана і уникнути кровотечі, залишаються невизначеними, а визначення рівня анти-Ха – не завжди доступне.

Незалежно від обраної схеми антикоагулянтної терапії необхідно ретельно контролювати її ефективність. При лікуванні пероральними антикоагулянтами міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) вимірюють щотижня. Цільовий рівень МНВ (2,2-3) обирають з урахуванням типу та локалізації протезованого клапана. При лікуванні НФГ АЧТЧ слід контролювати щотижня; цей показник має збільшитися принаймні вдвічі порівняно з контролем [3, 4].

Діагностика та лікування тромбозу клапана

Якщо в жінки з механічним протезом клапана розвивається ядуха та/або емболія, необхідно негайно провести трансторакальну, а потім черезстраховідну ехокардіографію для виключення тромбозу клапана. Лікування тромбозу клапана у вагітних жінок включає в себе оптимізацію антикоагулянтної терапії шляхом внутрішньовенного введення гепарину та поновлення прийому пероральних антикоагулянтів у пацієнток, які не перебувають у критичному стані. За неефективності антикоагулянтної терапії та обструкції кровообігу показано хірургічне втручання. Більшість фібринолітичних препаратів не проникають через плаценту, однак вони можуть викликати емболію (10%) і ретроплацентарну кровотечу. Досвід застосування

фібринолітиків у вагітних жінок обмежений. Фібриноліз обґрунтований, якщо жінка перебуває у критичному стані, а негайне хірургічне втручання неможливе. Жінку (якщо вона за своїм станом здатна сприймати інформацію) слід інформувати про ризик, пов'язаний із фібринолітичною терапією [3].

Пологи

Переважний метод розродження – планові вагінальні пологи. Перед пологами пацієнтку переводять на гепарин. Можливий плановий кесарів розтин, особливо у пацієнток із високим ризиком тромбозу клапанів, з метою обмеження тривалості перерви в лікуванні пероральними антикоагулянтами. Кесарів розтин проводять, якщо пологова діяльність починається на фоні прийому препаратів цієї групи.

Література

1. Regitz-Zagrosek V., Gohlke-Barwolf C., Geibel-Zehender A. et al. Heart diseases in pregnancy // Clin. Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 97. – P. 630-665.
2. Siu S.C., Sermer M., Colman J.M. et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 515-521.
3. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 230-268.
4. Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 191-196.
5. Abildgaard U., Sandset P.M., Hammerstrom J. et al. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin // Thromb. Res. – 2009. – Vol. 124. – P. 262-267.
6. Oran B., Lee-Parriz A., Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy // Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 92. – P. 747-751.
7. Elkayam U., Singh H., Irani A., Akhter M.W. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 9. – P. 107-115.
8. McLintock C., McCowan L.M., North R.A. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin // BJOG. – 2009. – Vol. 116. – P. 1585-1592.
9. Quinn J., Von Klemperer K., Brooks R. et al. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-center experience // Haematologica. – 2009. – Vol. 94. – P. 1608-1612.
10. Yinon Y., Siu S.C., Warshafsky C. et al. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 104. – P. 1259-1263.
11. Friedrich E., Hameed A.B. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy // J. Perinatol. – 2010. – Vol. 30. – P. 253-257.
12. Sillesen M., Hjortdal V., Vejstrup N., Sorensen K. Pregnancy with prosthetic heart valves-30 years' nationwide experience in Denmark // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2011. – Vol. 40. – P. 448-454.
13. Vitale N., De Feo M., De Santo L.S. et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 1637-1641.
14. Cotrufo M., De Feo M., De Santo L.S. et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 99. – P. 35-40.
15. van Driel D., Wesseling J., Sauer P.J. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis // Teratology. – 2002. – Vol. 66. – P. 127-140.
16. Lebaudy C., Hulot J.S., Amoura Z. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy // Clin. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 84. – P. 370-377.

П.Д. Кроули, Х.К. Галлагер, Ірландія

Клотримазол как фармацевтический препарат: прошлое, настоящее, будущее

Клотримазол – синтетический противогрибковый препарат с широким спектром действия, широко применяющийся в лечении инфекции *Candida albicans* и других микозов. Антимикотические свойства препарата были открыты в конце 1960-х годов. Клотримазол также применяется для облегчения симптомов трихомониаза, резистентного к метронидазолу (Cudmore et al., 2004), и обладает активностью в отношении некоторых грамотрицательных бактерий (Alsterholm et al., 2010).

Структурная и молекулярная формулы

Молекулярная формула клотримазола — $C_{22}H_{17}ClN_2$, молекулярный вес — 344,8 г/моль. Структурная формула клотримазола представлена на рисунке 1.

Особенности строения молекулы клотримазола

Клотримазол отличается своеобразной химической структурой (рис. 1). Его молекула содержит четыре ароматических кольца, связанных с тетраэдрическим (sp³-гидридизованным) атомом углерода, что обуславливает на последнем высокое стерическое препятствие. Одна из ароматических групп представляет собой имидазольное кольцо, которое опосредует реакции переноса электронов в биологических системах (Eaton, Wilkins, 1978; Eaton, Wilson, 1979). Остальные ароматические кольца составляют триметилфениловую систему — структуру, которая образует и стабилизирует радикальные промежуточные соединения (Hicks, 2007). Одно из этих колец является хлорозамещенным в позиции C2. Несмотря на то что клотримазол — ахиральная молекула, два его фениловых кольца являются энантиотропными: одно правовращающее, другое левовращающее. Энантиотропные особенности клотримазола могут проявляться при взаимодействии с хиральной молекулой (Eliel et al., 1994).

Вычислительное моделирование клотримазола показало возможность существования четырех стабильных конформационных изомеров, ни один из которых не имеет два ароматических кольца в одной и той же плоскости (Navas et al., 2004). В этом исследовании также было установлено, что предполагаемый компланарный конформационный изомер содержит очень большой запас энергии, что обуславливает экстремальную нестабильность вследствие взаимодействия между замещающими атомами в ортопозициях в ароматических кольцах. Авторы пришли к выводу, что клотримазол не обладает компланарными физическими свойствами (типичными для многих ксенобиотиков, действующих как лиганды для арилуглеводородного рецептора), а имеет пропеллероподобную структуру. Это предположение подтверждается рентгеновским дифракционным анализом кристаллической формы клотримазола (Song, Shin, 1998). Navas и соавт. (2004) вычислили молекулярный электростатический потенциал (МЭП) и дипольный момент клотримазола. Эти два параметра отражают распределение заряда и электростатический потенциал молекулы, поэтому они

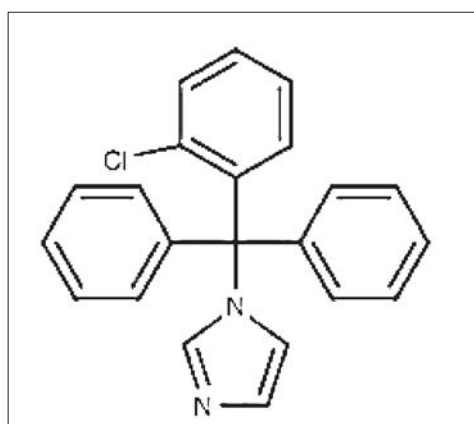


Рис. 1. Химическая структура клотримазола (1-[(2-хлорфенил) дифенилметил]-1H-имидазола)

используются для моделирования и объяснения взаимодействий между биологически активными химическими агентами и их биомолекулярными мишенями. Картирование МЭП показало, что клотримазол содержит периферическую, богатую электронами область, соответствующую незамещенному атому азота, и область с положительным электростатическим потенциалом, которая соответствует замещенному атому азота. Следовательно, клотримазол будет эффективно взаимодействовать с кислыми и электрофильными группами, присутствующими в биологических молекулах-мишенях, посредством незамещенного азота. Значения дипольного момента клотримазола являются типичными для молекул с высоким относительным содержанием гетероатомов, низкой симметрией и относительно большим размером. Для всех четырех конформационных изомеров клотримазола дипольное направление от имидазольного кольца (отрицательный конец) к атому хлора (положительный конец), при этом дипольный момент варьирует от 3,78 до 5,58 Д.

Терапевтический класс и фармацевтическое применение

Клотримазол относится к классу азолов — синтетических противогрибковых агентов. В свою очередь, азолы являются самым крупным классом антимикотических средств, использующихся в клинической практике. В зависимости от химической структуры азолы разделяются на триазолы и имидазолы, клотримазол относится к последним. Клотримазол является препаратом выбора для топической терапии дерматофитозов стопы (tinea pedis, «стопа атлета»), паховых и подмышечных областей (tinea cruris), поверхности рук, ног и тела (tinea corporis), вызываемых изолятами *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* и *C. albicans* (Gelone, O'Donnell, 2006). Кроме того, клотримазол широко применяется для топической терапии вульвовагинального и орофарингеального кандидоза.

Краткий обзор противогрибковой активности

Все азольные антимикотические препараты, в том числе клотримазол, вмешиваются в биосинтез эргостерина — главного компонента цитоплазматической мембраны грибов, а именно — ингибируют цитохром P450 (CYP)-зависимое деметилирование 14α-ланостерина в микросомах (Hitchcock et al., 1990) (рис. 2). В результате недостаток эргостерина и его замещение aberrантным стеринном — 14α-метилстеринном — нарушает нормальную проницаемость и текучесть клеточной мембраны. Последующие эффекты включают снижение активности мембранных ферментов, в том числе принимающих участие в синтезе клеточной стенки, уменьшение плотности клеточной стенки и выход содержимого клетки за ее пределы. Кроме того, поскольку эргостерин непосредственно стимулирует рост грибковых клеток, действуя наподобие гормона, быстрая инициация вышеуказанных событий приводит к дозо- и времязависимому подавлению роста грибов. В целом клотримазол считается фунгистатическим препаратом, однако при использовании в более высоких концентрациях

проявляет фунгицидные свойства. Клотримазол также оказывает антибактериальное действие.

Селективность азольных препаратов в отношении грибковых клеток *in vivo* отражает их более высокую аффинность к ферментам CYP грибов по сравнению с ферментами CYP млекопитающих. В частности, эти препараты воздействуют на фермент P450-Erg11p (Cyp51p), обладающий монооксигеназной активностью и катализирующий отщепление 14α-метильной группы ланостерина и/или эбурикола у грибов. На сегодня кристаллическая структура Cyp51p описана только для *Mycobacterium tuberculosis* (Podust et al., 2001). При изучении кристаллической структуры этого фермента на нем были обнаружены распознающие субстрат сайты, предположительно отвечающие за активность азольных антимикотических препаратов. Белки Cyp41p содержат железо-пропорфириновую группу, расположенную в их активном сайте, и именно в этом сайте азолы связываются с атомом железа через атом азота (N-3 или N-4) имидазольного (N-3) или триазольного (N-4) кольца. Другая часть азольного кольца связывается с апопротеином, и это взаимодействие зависит от структуры препарата. Строение активного сайта существенно различается у разных видов грибов, а также среди многих ферментов P450 у млекопитающих (Marichal et al., 1990). Используя эти различия, можно создавать препараты с улучшенной эффективностью в отношении конкретного штамма гриба.

Как уже указывалось, главным механизмом, отвечающим за противогрибковое действие клотримазола, является ингибирование CYP, однако препарат обладает и другими разнообразными фармакологическими свойствами. Последние включают ингибирование Ca²⁺-АТФазы саркоплазматического ретикула (Bartolommei et al., 2006), истощение внутриклеточных запасов кальция (Jan et al., 2000), блокирование кальцийзависимых калиевых каналов и вольтажзависимых кальциевых каналов (Rittenhouse et al., 1997; Wu et al., 1999; Shah et al., 2001; Tian et al., 2006). Предполагается, что влияние клотримазола

на эти мишени вызывает биологические эффекты, не зависящие от противогрибкового действия. Например, клотримазол ингибирует пролиферацию различных линий нормальных и раковых клеток *in vitro* (Benzaquen et al., 1995), снижает экспрессию молекул адгезии, вызываемую TNF (Thapa et al., 2009), проявляет нейропротекторные эффекты и модулирует цитотоксичность катионов некоторых металлов (Oyama et al., 2006). В настоящее время исследуется терапевтический потенциал клотримазола при серповидноклеточной анемии, поскольку его метаболит ICA 17043, блокируя кальциевые каналы Гардо, уменьшает дегидратацию эритроцитов (Brugnara et al., 1996; Brugnara, De Franceschi, 2006; Gbotosho et al., 2013). Клотримазол также проявляет антималярийную активность *in vitro* (Tiffert et al., 2000), предположительно за счет ингибирования гемопероксидазы и как следствие — индуцирования окислительного стресса у паразитов (Triverdi et al., 2005).

Лекарственные формы, дозы и схемы терапии

В Европейском союзе клотримазол доступен в формах: крема для топического применения, пессариев и вагинальных таблеток. Существуют комбинированные препараты клотримазола со стероидами гидрокортизоном или бетаметазоном (Sweetman, 2007). В качестве вспомогательных веществ препараты клотримазола обычно включают бензиловый и цетостеариловый спирт, среднецепочечные триглицериды и тристеарет-4-фосфат.

Монопрепараты клотримазола, как правило, продаются без рецепта, в то время как комбинированные средства часто являются рецептурными. При лечении вульвовагинального кандидоза применяются пессарии клотримазола 100, 200 или 500 мг, которые назначаются ежедневно в течение 6, 3 или 1 дня соответственно. Такие же дозы можно получить при использовании 1%, 2% или 10% вагинального крема. В соответствии с Фармакопеей США препараты клотримазола для вагинальных форм должны содержать не менее 90% и не более 110% действующего вещества от заявленного.

Побочные эффекты, взаимодействия и противопоказания

Топические формы клотримазола доступны в виде безрецептурных препаратов и считаются достаточно безопасными и не имеющими серьезных побочных эффектов. Тем не менее в литературе описаны отдельные случаи развития контактного аллергического дерматита при использовании крема клотримазола, не связанного с аллергией на вспомогательные вещества (Kalb, Grossman, 1985). Интравагинальный клотримазол, назначаемый в форме

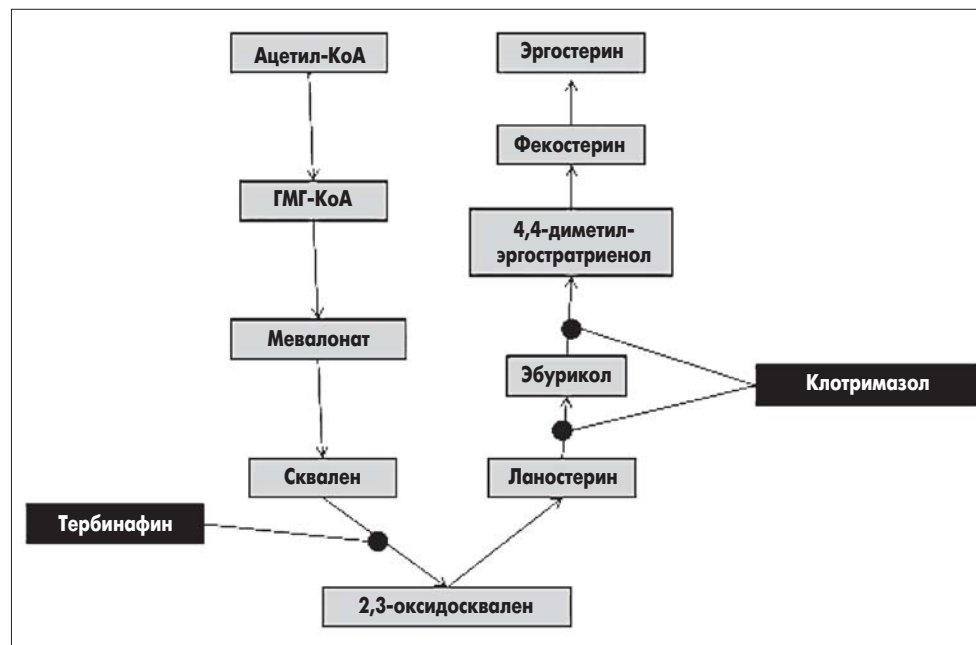


Рис. 2. Эргостерин — жизненно необходимый компонент грибковых плазматических мембран, выполняющий такую же функцию, как холестерин в клеточных мембранах животных. Клотримазол воздействует на фермент ланостерин-14α-деметилазу, отвечающую за превращение ланостерина в 4,4-диметилэргостериол, — общую мишень для всех азольных препаратов. Другие противогрибковые препараты, такие как тербинафин, воздействуют на скваленэпоксидазу

пессариев, может повреждать латексные контрацептивы (презервативы), что обуславливает необходимость принятия дополнительных мер контрацепции на период лечения.

Вследствие очень низкой системной абсорбции значимые лекарственные взаимодействия при лечении клотримазолом не наблюдаются. Препарат может безопасно применяться с алкоголем и не влияет на способность управлять автомобилем. На сегодня нет данных, которые бы свидетельствовали о негативном воздействии клотримазола на плод в период беременности. Пессарии не рекомендуются использовать у детей, хотя сам препарат не несет каких-либо специфических рисков в этой возрастной популяции. Клотримазол можно безопасно назначать пациентам пожилого возраста и женщинам, кормящим грудью.

Токсичность для окружающей среды

Перед тем как выйти на рынок, фармацевтические препараты всесторонне исследуются в отношении токсичности у человека. В то же время их воздействие на экологию практически не изучается. Некоторые типы химических веществ длительно персистируют в окружающей среде благодаря способности к биоаккумуляции в различных видах животных и растений. Особенно высокому риску подвергается водная флора и фауна, на которые воздействуют бытовые и промышленные сточные воды. Химические вещества, которые влияют на ключевые ферментные пути, эволюционно сохранившиеся у разных видов (например, цитохром P450), могут приводить к значимым экотоксикологическим эффектам. После всесторонней оценки экологической безопасности клотримазола был сделан вывод, что этот препарат не несет существенных рисков для морской флоры и фауны (OSPAR Commission, 2005). Несмотря на это, в некоторых более поздних исследованиях были получены указания на то, что клотримазол в низких концентрациях может влиять на морские водоросли (Porsbring et al., 2009).

Выводы и перспективы

За последние десятилетия распространенность инвазивных грибковых инфекций увеличилась, и сегодня они являются значимой причиной заболеваемости и смертности, особенно у иммуносупрессированных лиц (Malani, Kaufmann, 2007). Одна из причин этой неблагоприятной тенденции заключается в значительном росте популяции пациентов с глубокой иммуносупрессией, отражающем успехи в других областях медицины — трансплантологии, лечении ВИЧ-инфекции и злокачественных новообразований.

Между тем, продолжаются активные исследования клотримазола как фармацевтического препарата, касающиеся новых показаний и новых лекарственных форм. Структура на основе клотримазола используется как фармакофор для разработки и синтеза инновационных противомаларийных препаратов, недорогих и легких в производстве (Gemma et al., 2007, 2008). Комплексы клотримазола с палладием, проявляющие улучшенную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток по сравнению с клотримазолом в виде монопрепарата, исследуются в качестве инновационных антинеопластических средств (Navarro et al., 2006). Противоопухолевыми свойствами также обладают комплексы клотримазола с другими металлами, такими как рутений и платина (Navarro et al., 2009; Robles-Escajeda et al., 2013). Клотримазол и его метаболиты используются в качестве ведущих соединений в разработке новых препаратов для лечения серповидноклеточной анемии (Brugnara et al., 1996; Brugnara, De Franceschi, 2006; Gbotosho et al., 2013).

Новыми перспективными лекарственными формами клотримазола являются буккальная биоадгезивная пленка, ингибирующая оральный кандидоз на протяжении

6 ч (Singh et al., 2008), и термочувствительный вагинальный гель, образованный путем комплексования клотримазола с бета-циклодекстрином, который характеризуется замедленным высвобождением клотримазола по сравнению со стандартными препаратами (Bilensoy et al., 2006). Эффективность формы с замедленным высвобождением может превышать таковую традиционных систем доставки (вагинальных кремов, пессариев и таблеток), которые отличаются непродолжительным временем экспозиции клотримазола в очаге инфекции (Vanic, Skalko-Basnet, 2013). Нанокapsулы RS 100 в лечении инфекции *C. albicans* и *C. glabrata* обеспечивали более высокую эффективность по сравнению с обычным клотримазолом (Santos et al., 2014). Учитывая объем современного рынка вульвовагинальных препаратов клотримазола,

инновационные лекарственные формы, демонстрирующие преимущества над традиционными, могут привлечь большие финансовые потоки. Согласно предварительным данным, специальная лекарственная форма на основе нановолокон для перорального применения также характеризуется улучшенной эффективностью и сниженной токсичностью по сравнению с применяющимися сегодня таблетками-леденцами и порошками (Tonglairoum et al., 2014).

Таким образом, клотримазол является эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом с уникальными химическими свойствами, который широко применяется в лечении кожных, вульвовагинальных и орофарингеальных грибковых инфекций. Под различными торговыми наименованиями клотримазол

в разнообразных лекарственных формах присутствует на рынке большинства развитых стран мира. В обозримом будущем клотримазол будет все так же широко использоваться в повседневной клинической практике. Текущие исследования клотримазола как фармацевтического агента направлены на разработку новых показаний для назначения, создание на его основе инновационных препаратов и оптимизацию лекарственных форм с целью улучшения доставки действующего вещества.

Печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Crowley P.D., Gallagher H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future // J. Appl. Microbiol. – 2014 Sep. – Vol. 117 (3). – P. 611-617.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**



ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ⁽¹⁾ КАНДИДОЗУ У ВАГІТНИХ

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



(1) 2011 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, Authors: Jackie Sherrard, Gilbert Donders, David White Lead editor: Jørgen Skov Jensen
(2) Інструкція до медичного застосування препарату Канестен, затверджена наказом МОЗУ №254 від 29.03.2013.
(3) World Health Organization. Guidelines for the management for the sexually transmitted infections. www.who.int/hiv/pub/sti/pub6/en/Accessed 9 April 2013
(4) Phyllis R. Sawyer, R.N. Brogden, R.M. Pinder, T.M. Speight and C.S. Avery «Clotrimazole: A Review of its Antifungal Activity and Therapeutic Efficacy», Drugs 9: 424-447 (1975)

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



У ході планових ультрасонографічних обстежень вагітних жінок увага лікарів концентрується на нижніх відділах черевної порожнини й органах малого тазу: візуалізація ембріона, його серцебиття, діагностика статі плода, визначення терміну вагітності, розташування, розмірів, товщини та ступеня «зрілості» плаценти, виявлення вроджених вад розвитку плода тощо. Тому патологічні зміни з боку органів верхніх відділів черевної порожнини здебільшого залишаються поза межами дослідження. Це стосується і жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), клінічні прояви якої в цієї категорії пацієнтів у 64,2-86,7% випадків відсутні або недостатньо виражені. Цілеспрямована увага цій досить поширеній патології приділяється тільки у випадках виникнення гострої хірургічної ситуації. Ризик розвитку гострого холециститу у вагітних становить від 0,05 до 0,3% [4, 8].

І.Л. Насташенко, д. мед. н., професор, В.Л. Дронова, д. мед. н., професор, перший заступник директора з науково-організаційної роботи, М.І. Насташенко, кафедра загальної хірургії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Особливості ендоскопічного лікування холедохолітіазу у жінок в післяпологовому періоді



Загальновідомим є той факт, що на ЖКХ страждають переважно жінки. Однією з причин цього вважаються гормональні зсуви в організмі, пов'язані з їх репродуктивною функцією. За даними ультразвукових досліджень (УЗД) органів черевної порожнини в жінок під час вагітності, частота вперше виявленого біліарного сладжу та конкрементів у жовчному міхурі становить 31,0 і 2,0% відповідно.

До факторів, що сприяють утворенню жовчних конкрементів у вагітних, належать:

- зміни в естроген-прогестероновому балансі;
- порушення евакуації жовчі з жовчного міхура;
- збільшення залишкового об'єму жовчі в жовчному міхурі після його скорочення.

Повторні вагітності визнані фактором ризику розвитку ЖКХ [7, 9]. При цьому встановлено, що в середньому через 5 міс після пологів у 61,0% жінок зникає біліарний сладж, а через 9,7 міс у 28% зникають біліарні конкременти [5]. Зникнення конкрементів із жовчного міхура може мати як фізіологічний (за рахунок підвищення літотичних властивостей жовчі внаслідок зміни гормонального статусу жінок після пологів), так і патологічний характер — через міграцію конкрементів із жовчного міхура в жовчні протоки (ЖП) (рис. 1).

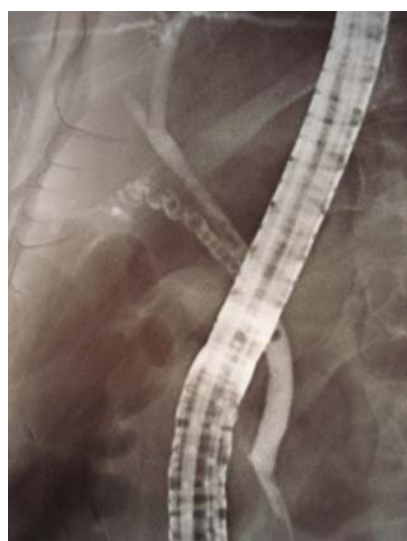


Рис. 1. ЕРПХГ. Міграція дрібних конкрементів із жовчного міхура в ЖП

Такому ускладненому перебігу ЖКХ у вагітних сприяють як механічні

чинники (підвищений тиск у черевній порожнині), так і аліментарні (переїдання).

У 3,5-10% випадків у вагітних жінок холедохолітіаз (ХЛ) має безсимптомний характер [3]. У решті спостережень, навіть за наявності характерних скарг із боку пацієнток (біль у правому підреб'ї, попереку після їжі, нудота, блювання, підвищення температури тіла, інтермітуюча істеричність склер та потемніння сечі), належне адекватне обстеження хворих не проводиться через відповідну акушерську орієнтованість спостереження за жінками. Тому в 84,7-93,2% випадків, незважаючи на наявність клінічних проявів, ХЛ у вагітних виявляється випадково при проведенні скринінгових УЗД. Найнижчими є показники верифікації ХЛ у жінок на пізніх термінах вагітності — достовірній інтерпретації симптоматики ускладненого перебігу ЖКХ передують необхідність розродження. Тому здебільшого (до 97,6%) ці пацієнтки потрапляють у поле зору хірургів уже в післяпологовому періоді (ПП) із приводу ускладнень ХЛ явищами механічної жовтяниці, біліарного панкреатиту [2].

У загальній кількості жінок у ПП із ЖКХ, ускладненою ХЛ, імовірно, переважає питома вага пацієнток, у яких конкременти потрапляють із жовчного міхура в ЖП безпосередньо під час пологів. Пояснюється це тим, що під час пологів створюються найбільш сприятливі умови для міграції жовчних конкрементів за рахунок значного підвищення внутрішньочеревного тиску [1]. Розрізнити ці групи пацієнток майже неможливо через недосконалість діагностики ЖКХ та її ускладнених форм, насамперед у період вагітності. Узагалі діагностика різних форм ХЛ із застосуванням стандартних діагностичних алгоритмів відпрацьована і може без обмежень застосовуватися й у жінок у ПП, проте питання термінів та обсягу оперативного лікування пацієнток за таких обставин потребують подальшого дослідження.

Матеріали та методи

Золотим стандартом лікування ХЛ є ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ) (рис. 2).

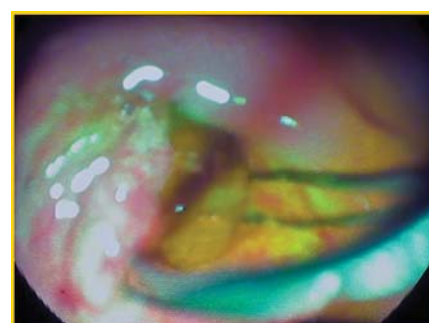


Рис. 2. Етапи виконання ЕПСТ і видалення конкременту з ЖП кошиком Дорміа

За відсутності гострого запалення жовчного міхура ЕПСТ із холедохолітоекстракцією застосовується як перший етап лікування хворих на ЖКХ, ускладнену ХЛ.

За період із 2009 до 2014 р. включно в Київському міському центрі хірургії печінки, підшлункової залози і жовчних проток і в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» із приводу ЖКХ, ускладненої ХЛ, перебували на лікуванні та спостереженні 139 жінок у ПП (у термін до 2 міс після пологів) (табл. 1).

Більшість із них становили жінки віком від 21 до 30 років — 71 (51,1%), із термінами 3-4 тиж після пологів — 80 (57,5%). Достовірних даних (типові скарги, інструментальні, клініко-лабораторні обстеження) про наявність ХЛ у період вагітності в жодної з жінок не було. На користь того, що міграція конкрементів із жовчного міхура в ЖП відбувалася безпосередньо під час пологів, свідчить те, що в більшості пацієнток — 122 (87,8%) — пологи були фізіологічними, у решти — 17 (12,2%) — виконували кесарів розтин. Більшість жінок — 79 (56,8%) — госпіталізовані в клініку за ургентними показаннями в термін 3-4 тиж після пологів.

На момент госпіталізації біль у правому підреб'ї різного ступеня інтенсивності спостерігався у 113 (81,3%) хворих, нудота, блювання — у 32 (23,0%), жовтяниці — у 103 (74,1%) (рівень білірубину в сироватці крові становив $122,4 \pm 41,7$ мкмоль/л), підвищення температури тіла — у 29 (20,9%), гіперамілаземію реєстрували у 129 (92,8%) спостереженнях.

УЗД проводилося всім хворим, при цьому зверталась увага на розміри конкрементів у жовчному міхурі, збільшення останнього в розмірах, товщину його стінки, діаметр

Таблиця 1. Розподіл хворих за віком та термінами ПП (n=139)

Вік (роки)	Термін (тижні)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	Усього
До 21	-	2	9	7	3	4	1	-	26 (18,7%)
21-30	-	6	26	19	7	8	3	2	71 (51,1%)
31-40	-	1	11	8	5	7	6	4	42 (30,2%)
Усього, абс. (%)	-	9 (6,5%)	46 (33,1%)	34 (24,4%)	15 (10,8%)	19 (13,7%)	10 (7,2%)	6 (4,3%)	139 (100,0%)

Продовження на стор. 40.

І.Л. Насташенко, д. мед. н., професор, В.Л. Дронова, д. мед. н., професор, М.І. Насташенко, кафедра загальної хірургії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Особливості ендоскопічного лікування холедохолітазу у жінок в післяпологовому періоді

Продовження. Початок на стор. 39.

внутрішньо- та позапечінкових ЖП, наявність у них конкрементів, розміри, кількість і локацію останніх, розміри підшлункової залози, наявність рідинних скупчень у черевній порожнині та заочеревинному просторі. З огляду на здебільшого своєчасне звернення пацієнток у клініку терміни біліарної обструкції і, відповідно, гіпертензії були нетривалими,

що пояснює відсутність дилатації внутрішньопечінкових і незначне розширення позапечінкових ЖП — до $9,6 \pm 1,6$ мм тільки у 89 (64,0%) пацієнток. При цьому дрібні конкременти, мікроліти, біліарний сладж виявлялися навіть у нерозширених протоках діаметром 3-5 мм. Чутливість УЗД у діагностиці ХЛ в нашому спостереженні становила 73,4%.

Наступним методом діагностики, зважаючи на необхідність термінової декомпресії протокових систем печінки та підшлункової залози, була ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія (ЕРПХГ). ЕРПХГ — інвазивний метод дослідження, але його перевагою перед неінвазивними (КТ, МРТ) є можливість безпосереднього переходу від діагностичних до лікувальних втручань — ЕПСТ, літоекстракції, літотрипсії, стентування ЖП.

Особливої актуальності така можливість набуває в разі необхідності термінового налагодження відтоку панкреатичного соку з метою запобігання прогресуванню явищ біліарного панкреатиту.

У 101 (72,7%) випадку конкременти були вкочені у великому сосочку дванадцятипалої кишки (ВСДПК) (рис. 3), що, окрім жовтяниці, супроводжувалося клініко-лабораторними проявами гострого панкреатиту.

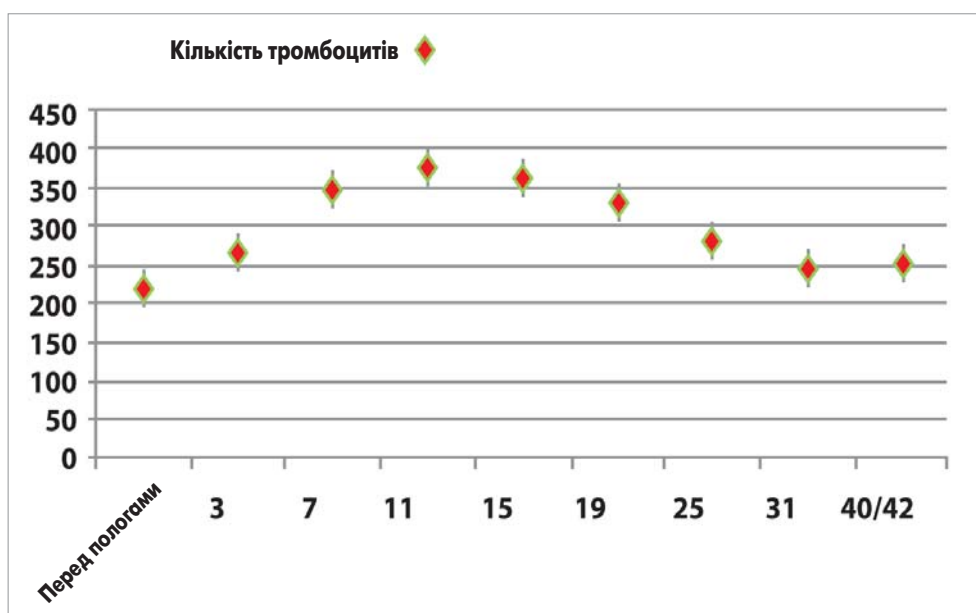


Рис. 5. Динаміка рівня тромбоцитів у жінок у ПП

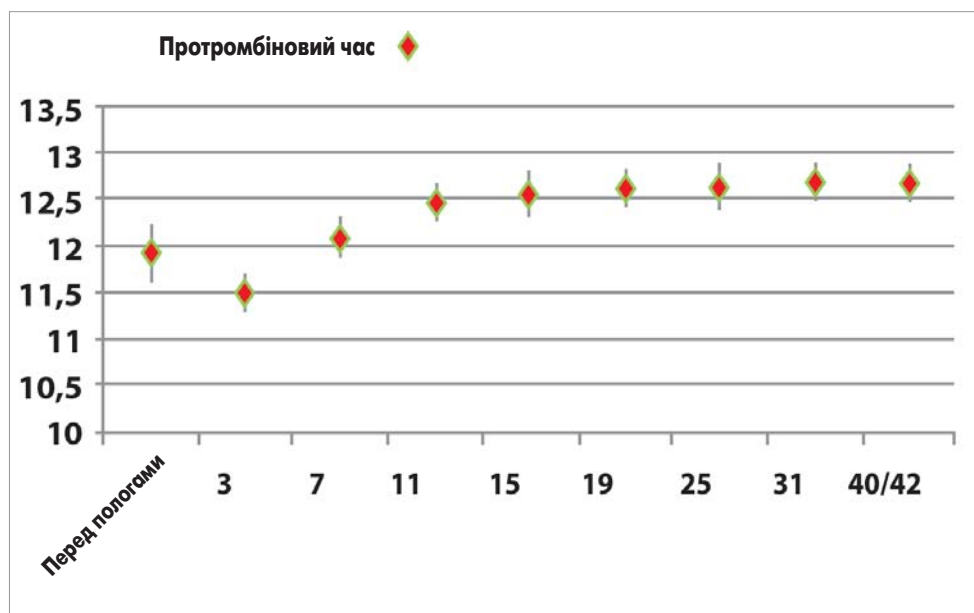


Рис. 8. Динаміка протромбінового часу у жінок у ПП

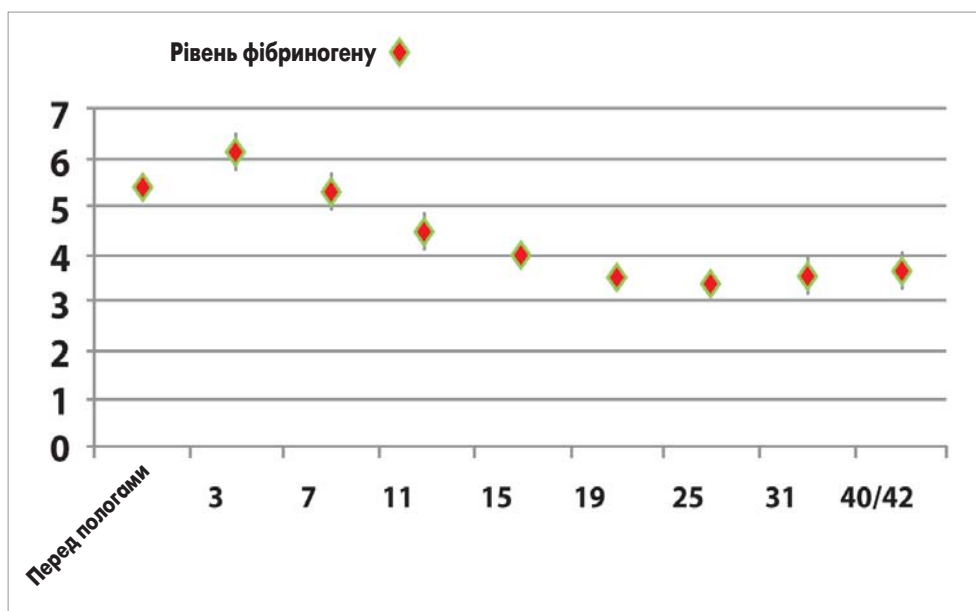


Рис. 6. Динаміка рівня фібриногену у жінок у ПП

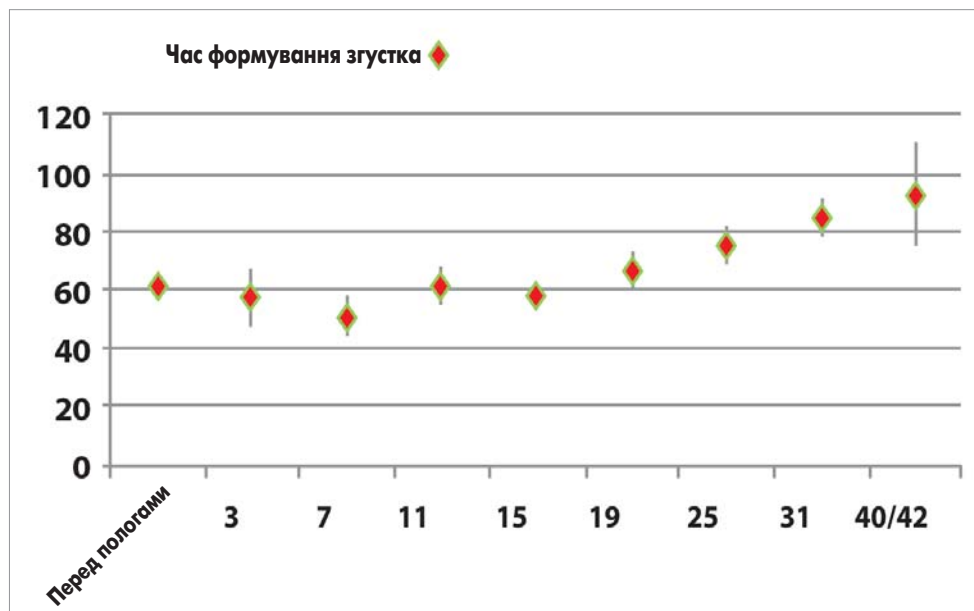


Рис. 9. Динаміка ЧФЗ у жінок у ПП



Рис. 7. Динаміка МЩЗ у жінок у ПП

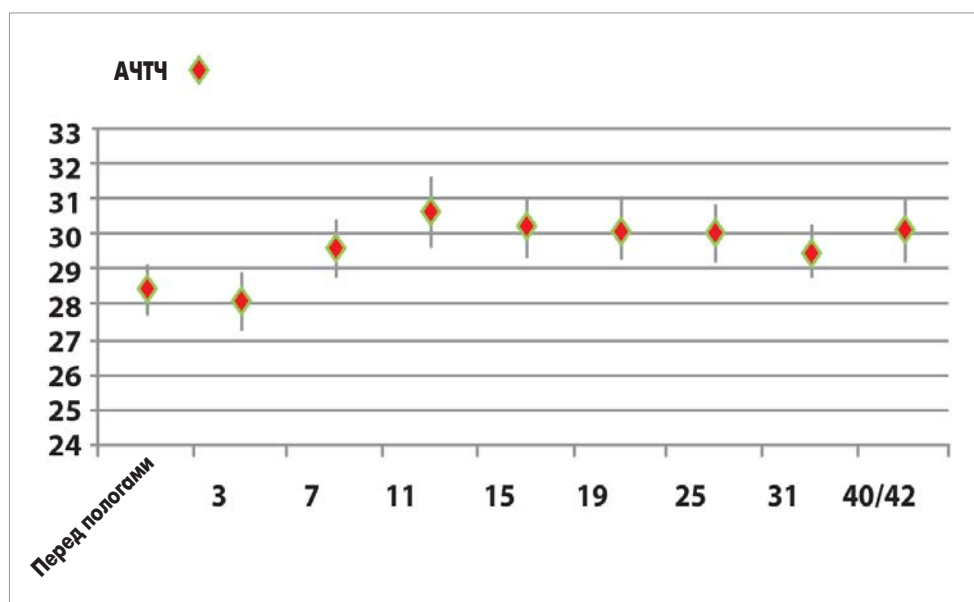


Рис. 10. Динаміка АЧТЧ у жінок у ПП

У 38 (27,3%) жінок конкременти ЖП були флотуючими (рис. 4), больовий синдром на момент проведення ендоскопії вже був купований.



Рис. 3. Вколочений конкремент ВСДПК



Рис. 4. ЕРПХГ. Холедохолітаз. Флотуючі конкременти ЖП

Розміри конкрементів ЖП у більшості випадків були незначними, що й сприяло їх міграції з жовчного міхура та зумовлювало гостроту клінічних проявів при вклиненні конкрементів в ампулярній частині ВСДПК і розвитку синдрому загального каналу: у 93 (66,9%) випадках розміри конкрементів коливались у межах 2-5 мм, у 38 (27,3%) — 6-9 мм і тільки у 8 (5,8%) становили 10 мм та більше.

Результати та обговорення

ЕПСТ із холедохолітоекстракцією були ефективними в усіх випадках лікування ХЛ у пацієнок у ПП, що зумовлено відсутністю у них ускладнених форм перебігу захворювання, вікових та ятрогенних змін анатомії органів гепатопанкреатодуоденальної зони, супутньої їх патології.

Медикаментозна підготовка та супровід ендоскопічних втручань, зважаючи на те що більшість матерів надавали перевагу грудному вигодовуванню, були мінімальними. Це технічно істотно ускладнювало проведення втручань через реакцію пацієнок на ендоскопію, наявність вираженої перистальтики ДПК і певною мірою зумовлювало збільшення кількості післяопераційних ускладнень.

Із числа останніх особливу увагу привертає велика кількість геморагічних ускладнень у цієї категорії пацієнтів, їх частота в нашому спостереженні становила 23,0%, що перевищує аналогічний показник гуртових досліджень більш ніж у 4,5 раза. Пояснення такої різниці тільки технічними огріхами проведених втручань неможливе через те, що безпосередньо під час проведення ЕПСТ підвищена кровоточивість папілотомної рани спостерігалася лише у 4 (12,5%) випадках. Клінічні ж ознаки шлунково-кишкової кровотечі з'явилися тільки на другу добу після ендоскопії у 18 (56,2%) пацієнок, на третю — у 7 (21,9 %) і навіть на четверту — у 3 (9,4%).

Відтермінованість у більшості випадків кровотеч від операційної травми свідчить про їх коагулопатичний характер. Порушення в системі гемокоагуляції розвивалися внаслідок гіпербілірубінемії, панкреатичної ферментемії та нашаровувалися на фізіологічні зміни в системах згортання крові і фібринолізу у жінок у ПП. Останні проявляються, за даними

проспективного дослідження HIP Saha і співавт., зменшенням кількості тромбоцитів (рис. 5), рівня фібриногену (рис. 6), максимальної щільності згортка (рис. 7) та підвищенням протромбінового часу — ПЧ (рис. 8), часу формування згортка — ЧФЗ (рис. 9), активованого часткового тромбопластинового часу — АЧТЧ (рис. 10) [6].

Дослідження обмежувалося 6-тижневим терміном postpartum і проводилося з метою визначення періоду підвищеного ризику тромбозів у ранньому ПП та оптимального періоду тромбопрофілактики. Висновки дослідження вказують на стійку гіперкоагуляцію протягом перших двох тижнів ПП і появу з 15-ї доби стійкої тенденції до зниження активності системи згортання крові та, відповідно, активності антикоагуляційної активності крові. У нашому спостереженні саме на цей період припала найбільша кількість геморагічних ускладнень ЕПСТ: на 3-й тиждень ПП — 9 (28,1%), на 4-й — 13 (40,6%). Зазначена тенденція зберігається протягом усього періоду спостереження і має високодостовірний характер (табл. 2).

Концентрація фібриногену та кількість тромбоцитів стає мінімальною на 4-му тижні. Пік активності антитромбіну припадає на 3-й тиждень. ПЧ починає зростати з 3-ї до 42-ї доби postpartum без тенденції до зниження. Відповідно, збільшується концентрація й основного антикоагулянту — протейну С. З 3-ї доби postpartum зростає АЧТЧ, а з 7-ї доби — ЧФЗ. Показники ротаційної тромбоеластограмі, що відображають функціональний стан системи згортання крові, також свідчать про посилення антикоагуляції та фібринолізу до кінця 6-го тижня ПП. Спостерігається тенденція до збільшення часу початку згортання, зниження максимальної щільності згортка (МЩЗ), зниження кута α , який відображає швидкість утворення фібрину.

Важливо підкреслити, що динаміка змін ПЧ, АЧТЧ, ЧФЗ, рівня протейну С, усіх вказаних параметрів тромбоеластограмі має достовірно спрямований прогредієнтний характер до кінця 6-го тижня ПП. Це дає можливість зробити припущення, що стан відносної гіпокоагуляції та гіперфібринолізу може і далі посилюватись або персистувати протягом більш тривалого часу.

Тяжкість і частоту геморагічних ускладнень ЕПСТ у жінок у різні терміни ПП наведено в таблиці 3: найбільша їх кількість — 68,9% припадає на 3-4 тиж після пологів. У 15 (46,9%) випадках кровотеча проявилася тільки домішками крові в калі протягом 2-4 діб і не потребувала проведення специфічної гемостатичної терапії (обмежувалися застосуванням етамзилату, менадіону). У 17 (53,1%) пацієнок поряд із меленою спостерігалось виражене зниження гемодинамічних показників (зниження артеріального тиску до 100-90/60-50 мм рт. ст.), рівня гемоглобіну крові (на 40-60 одиниць, але не нижче 80 г/л).

Проведення консервативної терапії (етамзилат, препарати транексамової кислоти, амінокапронова кислота, плазма) у 8 (25,0%) спостереженнях забезпечило зупинку кровотечі, що обов'язково підтверджувалося ендоскопічно. У всіх 9 (28,1%) випадках неефективності гемостатичної терапії не було виявлено локального джерела кровотечі або окремої судини,

при цьому спостерігалася дифузна сангвінація всієї поверхні рани, що свідчило про коагулопатичний характер кровотечі та потребувало проведення додаткових місцевих ендоскопічних гемостатичних втручань (комбінації підслизової інфільтрації парадатеральної ділянки гіперосмолярним розчином глюкози з адреналіном і коагуляції країв рани). Такі заходи були достатніми для досягнення стабільного гемостазу, необхідності у виконанні черевних втручань для зупинки кровотечі з папілотомної рани у жінок у ПП в нашому спостереженні не було.

Висновки

- 1 Вагітність є фактором ризику розвитку ЖКХ.
- 2 Вагітність і пологи можуть ускладнювати перебіг ЖКХ через сприяння міграції конкрементів із жовчного міхура в ЖП.
- 3 Золотим стандартом лікування хворих на ХЛ, у тому числі жінок у ПП, є ЕПСТ.
- 4 Гемокоагуляційні зміни у жінок у ПП зумовлюють підвищення ризику розвитку післяопераційних геморагічних ускладнень і потребують відповідної корекції.

Література

- Особливості перебігу жовчнокам'яної хвороби у жінок в післяпологовому періоді / О.І. Дронов, І.Л. Насташенко, С.В. Земськов, М.І. Насташенко // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. — 2012. — Vol. 16, № 2. — С. 32-33.
- Эндоскопическое лечение осложненной желчнокаменной болезни у женщин в послеродовом периоде / А.И. Дронов, И.Л. Насташенко, С.В. Земсков, М.И. Насташенко, В.Ю. Уваров // Актуальные вопросы эндоскопии. — Санкт-Петербург. — 2013. — 28-29 марта. — С. 111-113.
- Basso L. et al. Study of cholelithiasis during pregnancy and its relationship with age, parity, menarche, breastfeeding, dysmenorrhea, oral contraception and maternal history of cholelithiasis. Gynecol Obstet. — 2009. — 175: 41-46.
- Kort B. et al. The effect of nonobstetric operation during pregnancy. Surg Gynecol Obstet. — 2008. — 177: 371-376.
- Maringhini A. et al. Biliary Sludge and Gallstones in Pregnancy: Incidence, Risk Factors, and Manual History. Annals of Internal Medicine. — 2010. — 19; 2: 116-120.
- Saha P., Stott D., Atalla R. Haemostatic changes in the puerperium '6 weeks postpartum' (HIP Study) — implication for maternal thromboembolism. BJOG. — 2009. — 116: 1602-1612.
- Scott L. et al. Gallstone disease and pancreatitis in pregnancy. Clin North Am. — 2012 — 21: 803-815.
- Sharp H. et al. Gastrointestinal surgical conditions during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. — 2007. — 37: 306-315.
- Tsimoyannis E.C. et al. Cholelithiasis during pregnancy and lactation: prospective study. Eur J Surg. — 2009. — 160: 627-631.

Таблиця 2. Динаміка змін середніх рівнів показників гемостазу у жінок протягом 6 тиж postpartum за даними Saha і співавт. [4]

Показник	Перед пологам	3-тя доба	7-ма доба	42-га доба	Достовірність t-критерію
ПЧ		11,48		12,69	p<0,001
АЧТЧ, с		28,10		30,14	p<0,001
Протейн С	82,9			104,0	p<0,001
Фібрин, г/л			5,27	3,66	p<0,001
Тромбоцити			349,3	254,2	p<0,001
Тромбоеластографія					
ЧФЗ, с			50,77	92,07	p<0,001
МЩЗ			69,89	61,84	p<0,001
Кут α			79,72	74,44	p<0,001
Амплітуда через 20 хв			68,22	60,16	p<0,001

Таблиця 3. Тяжкість і частота геморагічних ускладнень ЕПСТ у жінок у різні терміни ПП (n=32; 23,0%)

Інтенсивність кровотечі	Терміни (тижні)							
	2	3	4	5	6	7	8	Усього
Транзиторна мелена без гемодинамічних порушень	1	4	6	1	2	1	-	15 (46,9%)
з порушенням г/д, зупинені консервативно	-	2	3	-	1	1	1	8 (25,0%)
потребували гемостатичних ендовтручань	-	3	4	1	1	1	-	9 (28,1%)
Усього, абс. (%)	1 (3,1%)	9 (28,1%)	13 (40,6%)	2 (6,3%)	4 (12,5%)	2 (6,3%)	1 (3,1%)	32 (100,0%)

А.Є. Дубчак, О.В. Мілевський, О.І. Довгань, Н.М. Обейд,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Вплив Гепаргіну на реалізацію репродуктивної функції в жінок із хронічними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів



А.Є. Дубчак

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) є однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології у зв'язку зі значною їх поширеністю, а також серйозністю віддалених наслідків. ЗЗОМТ знижують якість життя та становлять загрозу для успішної реалізації жінкою своєї репродуктивної функції [1-3].

ЗЗОМТ у жінок посідають перше місце (50-70%) у структурі гінекологічної патології [1-3]. За даними Національного центру контролю захворюваності в США, щороку реєструється близько 1 млн випадків ЗЗОМТ, тобто кожна десята жінка протягом репродуктивного періоду має запалення органів малого таза, причому в кожній четвертій з них виникають ускладнення [1-4]. Статистика ВОЗ переконливо свідчить, що у структурі звернень до гінеколога не менше 55-70% складають жінки з ЗЗОМТ.

ЗЗОМТ негативно впливають на репродуктивну функцію жінок, зумовлюючи безпліддя (40%), синдром хронічного тазового болю (2,4%), ектопічну вагітність (3%), невиношування вагітності, що створює значні медичні, соціальні й економічні проблеми в усьому світі [2, 5, 6].

Ранній початок статевого життя, велика кількість статевих партнерів, нехтування принципами безпечного сексу, алкоголь, куріння, наркоманія, авітаміноз, нестача харчування, несприятливі екологічні фактори, важкі умови життя й інше є основними факторами ризику, що призводять до поширеності ЗЗОМТ [7].

Інфекція чинить істотний вплив на організм жінки. Мікробний фактор, який визначає формування вогнища запалення та виникнення початкових проявів захворювання, є пусковим механізмом у розвитку ЗЗОМТ [5-6, 8]. Морфологічні та функціональні зміни в органах репродуктивної системи під час запалення зумовлюють патологічну аферентацію у відділі центральної нервової системи, які регулюють гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему, призводять до змін імунної системи на місцевому та системному рівні. Урогенітальні інфекції викликають патологічні зміни у структурі клітин, функціонуванні тканин. Як наслідок,

відбуваються анатомічні зміни в маткових трубах та ендометрії, від стану якого залежить успіх імплантації ембріона [2-4].

Серед запальних захворювань статевих органів важливе місце посідає хронічний ендометрит (ХЕ) [8, 9], максимальна частота якого спостерігається у жінок репродуктивного віку 26-35 років.

Хронічний запальний процес в ендометрії є однією з основних причин порушення менструальної функції, невиношування вагітності, безпліддя, невдалих спроб екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), гіперпластичних процесів ендометрія та сексуальної дисфункції [1, 2]. ХЕ — це клініко-морфологічний синдром, за якого в результаті персистуючого пошкодження ендометрія інфекційним агентом виникають множинні вторинні морфофункціональні зміни, що порушують циклічну трансформацію та рецепцію слизової оболонки порожнини матки.

Тривала і часто малосимптомна персистенція інфекційних агентів у слизовій матки призводить до виражених змін у її структурі, порушення проліферації та циклічної трансформації тканини, перешкоджає нормальній імплантації та плацентації, формуючи неадекватну патологічну відповідь на настання вагітності [9, 14, 16, 20].

Досить лише 1 епізоду ЗЗОМТ, щоб у 13% жінок виникли труднощі з заплідненням і безпліддя [8, 10, 11].

Тривале персистування збудників в організмі жінки, етіологічна роль асоціації мікроорганізмів із різним ступенем чутливості до антибактеріальних препаратів, локальні порушення мікроциркуляції та виражені патофізіологічні та патогістологічні зміни ендометрія, маткових труб і яєчників призводять до того, що антибактеріальна терапія хоча і забезпечує в більшості випадків елімінацію збудника та клінічне одужання, однак не зумовлює повного відновлення функціональної повноцінності уражених органів [5, 11, 12].

Однією з патологічних ланок ЗЗОМТ є ХЕ — запальний процес у внутрішньому шарі матки (ендометрії). Частота ХЕ перевищує розповсюдженість інших захворювань

матки більш ніж у 2 рази [3, 13], що складає в популяції від 2,6% до 51% [2, 12]. Частота ХЕ в жінок із сальпінгітом становить понад 70-90% [14, 15].

Реалізація хронічного запального процесу ендометрія здійснюється на клітинному рівні у вигляді розладів метаболізму, порушення складного ланцюга імункомпетентних систем і розвитку аутоімунних процесів, погіршення мікроциркуляції, дисбалансу про- і антиоксидантної систем, наростаючої гіпоксії [2, 14, 15].

ХЕ призводить не тільки до виражених структурних і функціональних змін у тканині ендометрія [16], але й викликає порушення процесів проліферації та секреторної трансформації, може створювати умови для формування проліферативних процесів, а в подальшому їх атипової трансформації [2, 15, 16]. Для різних гістологічних варіантів патології ендометрія характерне абсолютне або відносне переважання експресії маркерів проліферації над апоптозом, підвищення експресії маркерів неоангіогенезу, зміни рецепторного статусу [17-19].

Стан ендометрія має вирішальне значення для успішного настання вагітності, оскільки саме адекватний морфофункціональний його стан є одним з основних чинників, що забезпечує успішну імплантацію заплідненої яйцеклітини і розвиток ембріона.

Тому лікування хронічних ЗЗОМТ (ХЗЗОМТ) являє собою досить складне та важливе завдання, особливо в пацієнток із нереалізованою репродуктивною функцією.

Прегравідарна підготовка жінок із ХЗЗОМТ полягає в застосуванні комплексного етіопатогенетичного лікування [22-24] з включенням антибіотиків широкого спектру дії (або з урахуванням чутливості при виявленні інфекційного агента), антикоагулянтів, протівірусних препаратів, місцевих комбінованих препаратів. Також застосовується гормональна терапія (КОК) із подальшим призначенням препаратів прогестерону у другій фазі циклу на етапі планування вагітності. Необхідно також відновлювати морфофункціональний потенціал судин матки та придатків, ендометрія шляхом усунення результатів вторинних ушкоджень тканин — корекцію фіброзуючих і склеротичних процесів, наслідків ішемії, відновлення гемодинаміки та активності рецепторного апарату ендометрія. Терапія повинна бути спрямована на посилення тканинного обміну, активацію енергетичних процесів у клітинах, усунення наслідків гіпоксії тканини, у тому числі пригнічення анаеробного гліколізу [18, 20-24].

Протягом останніх років дані літератури вказують на сильну кореляцію між ентеральним білковим харчуванням і його відтворенням. Крім того, виступаючи як основні поживні речовини в раціоні, амінокислоти є сигнальними молекулами в регуляції різних фізіологічних процесів, включаючи сперматогенез, підготовку ооцитів до запліднення та імплантації ембріона [26-28].

Аргінін є умовно незамінною амінокислотою, уперше виділений у 1886 р. Е. Schulze і Е. Steiger, а структура його була установлена Е. Schulze і Е. Winterstein у 1897 році. Середньодобове споживання

L-аргініну — 5,4 мг. Фізіологічні потреби тканин і органів в аргініні задовольняються його ендегенним синтезом та/або дієтичним споживанням. Однак в умовах стресу або хвороби ця амінокислота стає необхідною. Основна функція аргініну в організмі людини — бути субстратом для синтезу оксиду азоту (NO) [27]. Численні дослідження останніх років свідчать про можливість ефективного та безпечного використання властивостей L-аргініну як активного донатора NO в клінічній практиці при різнобічній патології.

Підвищення рівня NO в організмі має сприяти відновленню функціональної здатності ендотелію і тим самим зменшувати гемодинамічні та мікроциркуляторні порушення. Можливо, що завдяки феномену, відомому як «аргініновий парадокс», L-аргінін відновлює ендотеліальний синтез NO до нормального рівня, сприяючи нормалізації функції судин та не викликаючи при цьому надлишкової вазодилатації [25].

Використання L-аргініну для підвищення рівня NO може бути корисним при серцево-судинних захворюваннях, еректильній дисфункції, може грати ключову роль у дозріванні фолікула й овуляції. L-аргінін збільшує відповідь яєчників, ендометрія та показники вагітності при ЕКЗ пацієнток, які отримували L-аргінін [29]. L-аргінін може допомогти жінкам шляхом збільшення цервікального слизу, підвищення лібідо, брати участь у створенні здорового середовища для імплантації та, імовірно, продовжить можливість завагітніти жінкам старше 40 років.

Харчові добавки L-аргініну в пацієнток, які перенесли допоміжні репродуктивні технології, поліпшують відповідь яєчників і ендометрія та частоту настання вагітності [29].

Роль NO у підтриманні судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тону, проліферації та апоптозу, а також регуляції оксидантних процесів. Крім того, NO притаманні ангіопротекторні властивості [30], він також відповідальний за протизапальні ефекти, такі як інгібування експресії молекул клітинної адгезії ICAM-1 (молекули міжклітинної адгезії 1 типу), VCAM-1 (молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу) і тканинного фактора; інгібування вивільнення хемокинів, таких як MCP-1 (моноцитарний хемотаксичний фактор-1). До того ж NO блокує агрегацію тромбоцитів і має фібринолітичний ефект [31].

За відкриття ролі NO як сигнальної молекули в серцево-судинній системі Р. Furchgott, Л. Ігнарро і Ф. Мурада в 1998 р. отримали Нобелівську премію в галузі медицини та фізіології [31].

Стан сперми також залежить від L-аргініну. Для чоловіків із низькою кількістю сперматозоїдів L-аргінін може бути реальною допомогою, збільшуючи на 250% кількість і рухливість сперматозоїдів, їх якість, і може підвищувати рівень тестостерону [32].

За даними професора F. Sommer з Інституту охорони здоров'я чоловіків (Німеччина), чоловіки також повинні переконатися, що вони дотримуються збалансованої дієти та отримують достатнє фізичне навантаження. Він, зокрема, рекомендує аргінін, оскільки це «...дуже важливо для багатьох



Висновок СЕЕ № 05.03.02Н04/29633 від 30.04.2014. Не є лікарським засобом. Інформація призначена для фахівців медичної та фармацевтичної сфер діяльності та для розповсюдження на спеціалізованих заходах з медичної тематики. Перед використанням уважно ознайомтеся з інформацією, що міститься на листку-вкладішці. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою виробника: ПАТ Фармак, 04080, Україна, м. Київ, вул. Фрунзе, 63. Тел.: (044) 496-87-87, ел. пошта info@farmak.ua, сайт www.farmak.ua

процесів у яєчках і пенісі та може мати позитивний вплив на динаміку й рухливість сперматозоїдів» [33].

Аргінін відіграє важливу роль у мозку, поліпшуючи функцію гіпоталамуса і гіпофіза. Ці маленькі залози в головному мозку контролюють спектр гормонів в організмі, включаючи фолікустимулюючий, лютеїнізуючий, тиреотропний гормони і т.д. Правильні рівні гормонів мають вирішальне значення для правильного розвитку і дозрівання сперматозоїдів і яйцеклітин [33].

Ефективність застосування L-аргініну при ускладненому перебігу вагітності встановлена в кількох дослідженнях. F. Facchinetti і співавт. [34], обстеживши 28 пацієнток із преєклампсією і 46 пацієнток із гестаційною гіпертензією, рандомізованих у групи плацебо або внутрішньовенного введення 20 г/добу L-аргініну протягом 5 днів із подальшим пероральним прийомом у дозі 4 г/добу протягом 2 тижнів, виявили істотне зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску через 6 днів після лікування в групі, що отримувала L-аргінін. Також відзначена тенденція до пролонгування вагітності.

У проспективному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 61 вагітної з преєклампсією, що одержували стандартизовану дієту зі зниженим вмістом азоту і L-аргінін 3 г/добу протягом 3 тижнів на додаток до стандартної терапії, K. Rytlewski і співавт. [35] встановили значне зниження рівня систолічного артеріального тиску ($p < 0,01$) на тлі підвищення добової екскреції метаболітів NO (NO_2 – і NO_3) та рівня L-цитруліну в плазмі крові.

L-аргінін сприяє внутрішньоутробному росту плода за рахунок збільшення продукції NO і поліпшення кровообігу в пупковій артерії. У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні за участю 83 вагітних із преєклампсією K. Rytlewski і співавт. [36] встановили значне зниження індексу пульсації пупкової артерії у пацієнток, які отримували додатково до стандартної терапії L-аргінін 3 г/добу, починаючи з 3-го тижня терапії. Терапія L-аргініном сприяла істотному підвищенню індексу пульсації середньої мозкової артерії та цереброплацентарного коефіцієнта. Тривалість вагітності й оцінка новонароджених за шкалою Апгар також була вищою в групі лікування. N. Zhang і співавт. [37], дослідивши 25 вагітних із гестаційною гіпертензією і внутрішньоутробною затримкою росту плода (ВЗРП), які отримували L-аргінін додатково до стандартної терапії, установили помітне зниження систоло-діастолічного співвідношення, пульсового індексу та індексу резистентності. Вміст NO в крові матері та плода був значно вищим, ніж у групі, що отримувала тільки стандартну терапію. Маса тіла новонароджених від матерів, які отримували L-аргінін, була на рівні контрольної групи й істотно вищою, ніж у групі стандартної терапії. Ці дані доповнюють результати дослідження P. Sieroszewski і співавт. [38], які призначали перорально 3 г/добу L-аргінін протягом 20 днів 78 вагітним з установленою ВЗРП: у групі, яка отримувала L-аргінін, відзначалася велика маса тіла новонародженого (середня маса тіла – 2823 г в порівнянні з 2495 г у групі, які не застосовували L-аргінін, $p = 0,027$), частка новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку була меншою (29% порівняно з 73% в групі, яка не отримувала лікування L-аргініном).

Останнім часом у багатьох експериментальних роботах стосовно дослідів на свинюматках, самцях шурів відзначається позитивна дія L-аргініну на метаболічну та репродуктивну функцію [39, 40]. 2002 р. у журналі Human Reproduction були опубліковані дослідження, які свідчать про те, що пацієнтки, які отримували велику кількість L-аргініну, мали низької якості яйцеклітини та меншу частоту настання вагітності після ЕКЗ, ніж ті, що отримували плацебо [41].

Із метою визначення впливу харчових добавок, до складу яких входить L-аргінін, на оптимізацію репродуктивного здоров'я жінок проводиться подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження [42]. Вивчаються зміни в середині лютеїнової фази, рівень прогестерону і базальна температура тіла, а також тривалість менструального циклу, частота настання вагітності й частота побічних ефектів. Попередні висновки свідчать, що харчові добавки можуть стати альтернативою або доповненням до звичайних методів лікування безпліддя. Це доповнення може бути потенційно привабливим варіантом для використання в оптимізації репродуктивного здоров'я. Пілотне дослідження в цей час розширюється до рівня багатоцентрового. Крім того, триває оцінка призначеної для застосування в чоловіків добавки Fertility Blend™, метою якої є визначення впливу L-аргініну на концентрацію та рухливість сперматозоїдів [42]. Добре харчування є необхідною умовою для того, щоб завагітніти, та для дітородження, і особливо важливо для тих, хто вирішив завагітніти в старшому віці. Попередні дані свідчать про збільшення рівня прогестерону, збільшення середньої кількості днів у циклі з базальною температурою $36,6^\circ\text{C}$ протягом лютеїнової фази, і в результаті лікування відмічено настання вагітності в 29% порівняно з 0% у групі плацебо [42].

В Україні аргінін пропонується у вигляді дієтичної добавки Гепаргін (розчин для перорального застосування), який містить, крім аргініну цитрату нейтрального, бетаїн.

З аргініну під дією NO-синтетази (eNOS) в ендотеліальних клітинах судин утворюється NO, який потім поступає в гладком'язові клітини судин і перетворюється на гуанілатциклазу, яка, у свою чергу, під дією гуанозин-трифосфату (ГТФ) перетворюється на циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), який є вазодилататором та ангіопротектором (рис. 1). Порушення синтезу NO може сприяти виникненню атеросклерозу, інфаркту міокарда, бронхіальної астми, первинної легеневої гіпертензії, депресії, цукрового діабету,

імпотенції (еректильної дисфункції), тромбозу, алергічних хвороб, преєклампсії у вагітних, невиношування, затримки розвитку плода.

Бетаїн як ліпотропний агент сприяє мобілізації жирів із печінки, транспортуванню тригліцеридів, бере участь у біосинтезі фосфоліпідів. За його недостатньої кількості відбувається посилене накопичення гліцеридів у гепатоцитах, що призводить до жирової дистрофії печінки. Бетаїн сприяє окисленню накопичених жирів у печінці, а також їх утилізації.

Бетаїн має осмотичні властивості – він допомагає підтримувати водний баланс усередині клітин і зменшувати витрати енергії на підтримку життєдіяльності організму впродовж усіх цих процесів (рис. 2). Рівень вмісту води в клітині є ключовим фактором визначення фізіологічного стану, у якому перебуває клітина. Мета осмотичної регуляції полягає в підтриманні якомога більш постійного об'єму клітини. Зміна обсягу клітини викликає зміну її активності. Невелике набухання є ознакою анаболічного стану або росту клітини, а зневоднений стан указує на катаболізм або руйнування клітини. Клітина швидко поглинає бетаїн. Різниця в концентрації бетаїну притягує воду і дозволяє її утримувати під час несприятливих ситуацій. Бетаїн не впливає негативно на ферментативну активність клітини, не має шкідливого впливу на виробництво енергії, його накопичення пов'язане з меншими затратами енергії, ніж накопичення електролітів. Вміст калію в клітині не підвищується.

Завдяки додаванню бетаїну в раціон клітинам не потрібно докласти стільки зусиль для «викачування» іонів, щоб підтримувати осмотичний баланс, а відтак істотно зменшується і потреба людини в енергії для підтримання життєдіяльності. Бетаїн збільшує витривалість під час фізичних навантажень, протизастатність, сприяє зменшенню загальної слабкості і втоми, забезпечує прилив сил і енергії.

Спосіб застосування та дози Гепаргину: приймати по 1-3 флаконів на добу. Курс лікування складає 3-4 тижні. Вміст одного флакона розвести в половині склянки води

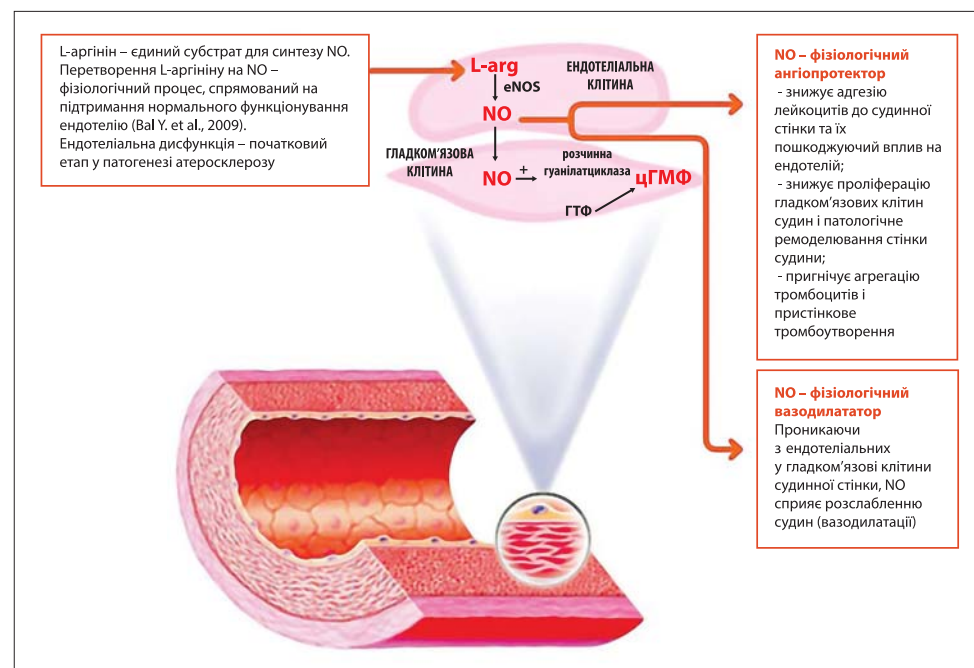


Рис. 1. Утворення та механізм дії NO

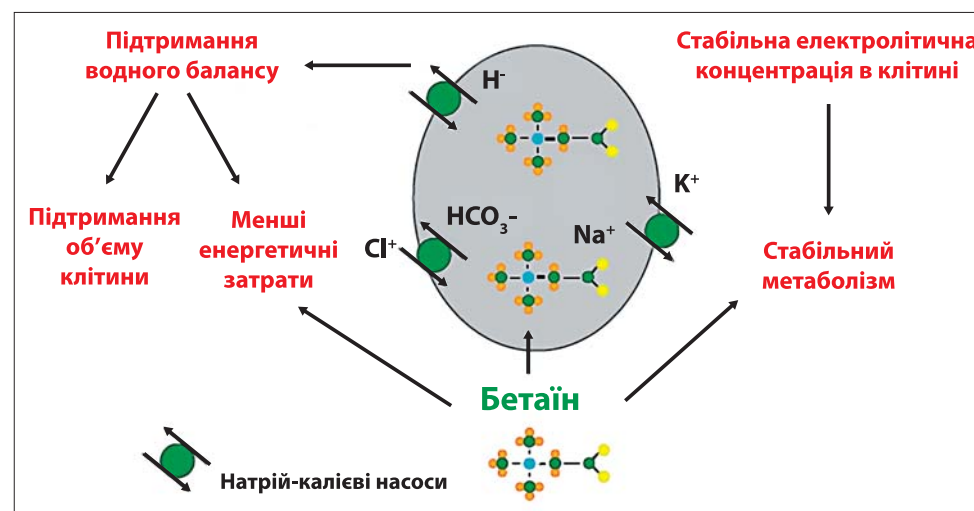


Рис. 2. Бетаїн. Економія енергії клітин у умовах стресу

та випити після прийому їжі. Гепаргін має приємний смак і запах винограду.

Таким чином, результати численних досліджень останніх років свідчать про можливість ефективного та безпечного застосування властивостей L-аргініну як активного донатора NO в клінічній практиці при хронічних запальних захворюваннях внутрішніх статевих органів у жінок із нереалізованою репродуктивною функцією.

Література

- Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 680 с.
- Радзинский В.Е. Инфектология XXI века: непростые ответы / Инфекции и инфекционный контроль // Status Praesens. – 07/2012. – № 2 (8). – С. 5-7.
- Тихомиров А.Л. Практическая гинекология: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 432 с.
- Подольский В.В. Использование современных новейших технологий (диагностика та лікування безплідності консервативними та хірургічними методами) з доведеною ефективністю для покращення репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку / В.В. Подольський, А.С. Дубчак // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики, Київ – Луганськ, 2011. – Вип. 21. – С. 235-241.
- Макаров О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.
- Дубчак А.Е. Комплексное лікування хронічного сальпінгофориту у жінок з трубно-перитонеальною неплідністю / А.С. Дубчак, Л.В. Галазук, О.В. Мілевський // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 4 (29). – С. 179-182.
- Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // РМЖ. – 2003. – Т. 11. – № 1.
- Радзинский В.Е., Милованов А.П., Одринц И.М., Гагаев Ч.Г., Морозов С.Г. и др. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М.: МИА, 2004. – 393 с.
- Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Белоусова Т.Н. Лечение пациенток с хроническим эндометритом перед проведением экстракорпорального оплодотворения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8. – № 5. – С. 80-82.
- Мілевський О.В. Урогенітальні інфекції та мікробіоценоз піхви у вагітних з безплідністю запального генезу в анамнезі залежно від прегравідарної підготовки / О.В. Мілевський, А.С. Дубчак // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 6 (62). – С. 79-81.
- Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 616 с.
- Секреты репродуктивной медицины / П.Т.К. Чен, М. Гоулдсгайн, З. Роузенвэкс; Пер. с англ.; под ред. акад. РАМН, проф. В.И. Кулакова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 448 с.
- Зайнетдинова Л.Ф. Трубно-перитонеальное бесплодие, ассоциированное с актуальными генитальными инфекциями: патогенез, клиничко-иммунологическая характеристика, диагностика и лечение: дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 / Л.Ф. Зайнетдинова. – Челябинск, 2010. – 275 с.
- Рудакова Е.Б., Мозговой С.И., Пилипенко М.А. и др. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 6-10.
- Johnson N.P. Cochrane review: post-operative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery / N.P. Johnson, A. Watson // Hum. Reprod. Update. – 2000. – Vol. 6. – № 3. – P. 259-267.
- Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
- Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом / Фэн И., Сидорова И.С., Станоевич И.В., Унянян А.Л., Кудрина Е.А. // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2012. – Т. 6. – № 1. – С. 31-33.
- Станоевич И.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
- Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2011. – № 3. – С. 10-15.
- Хашукова А.З., Цомаева Е.А., Водяник Н.Д., Хлынова С.А. Хронический эндометрит – проблема и решения // Гинекология. Коллоквиум. – 2012. – № 3. – С. 34-38.
- Кулаков В.И. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: задачи, решения, ошибки / В.И. Кулаков, А.С. Анкирская, С.М. Белобородов // Гинекология. – 2005. – Экстра-выпуск. – С. 3-5.
- Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Москва: МИА, 2011. – С. 300.
- Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., Хронический эндометрит. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 72.
- Краснопольский В.И. и соавт. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 106 с.
- Кокрановское руководство: Беременность и роды / Под ред. Г.Т. Сухих; [пер. с англ.]. – М.: Логосфера, 2010. – 410 с.
- Zhao D., Zhenlong Wu et al. Amino acid metabolism in intestinal bacteria and its potential implications for mammalian reproduction. Mol. Hum. Reprod. first published online January 20, 2015.

Повний список літератури, що включає 42 пункти, знаходиться в редакції.

Цефтрактам

Захищений цефтріаксон

Для ще більш надійної боротьби з інфекцією

ЦЕФТРИАКСОН +
СУЛЬБАКТМ

Новинка!

Р.П. № UA/13736/01/01, № UA/13736/01/02 від 10.07.2014.



Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ЦЕФТРАКТАМ (цефтріаксон, сульбактам). Код АТХ J01D D04.

Склад: 1 флакон містить цефтріаксону 500 мг або 1000 мг та сульбактаму 250 мг або 500 мг відповідно.

Фармакологічні властивості. Цефтрактам є комбінацією цефтріаксону та сульбактаму натрію. Цефтріаксон – напівсинтетичний антибіотик групи бета-лактамів, цефалоспорин III покоління. Сульбактам є необоротним інгібітором найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамних антибіотиків.

Показання до застосування. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції нижніх відділів дихальних шляхів; інфекції ЛОР-органів; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції нирок та сечовивідних шляхів; інфекції кісток і суглобів; септицемія; інфекції органів черевної порожнини; бактеріальний менінгіт; гонорея; профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях.

Протипоказання. Гіперчутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду, до пеніциліну та інших бета-лактамних антибіотиків. Неспецифічний виразковий коліт; ентерит або коліт, що пов'язані із застосуванням антибактеріальних препаратів.

Побічні реакції. Травний тракт: рідкі випорожнення/діарея, дисбіоз, диспепсія, нудота, блювання. Гепатобіліарна система: преципітація кальцієвих солей цефтріаксону у жовчному міхурі у дітей/зворотний холелітаз у дітей з відповідною симптоматикою. Система кровотворення: еозинофілія, лейкопенія, лейкоцитоз, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, гранулоцитопенія, базофілія, анемія. Нервова система: головний біль, запаморочення. Сечовидільна система: підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові, циліндрія, глюкозурія, гематурія. Шкіра та підшкірна клітковина: шкірні висипання, алергічний дерматит. Імунна система: анафілактичні реакції. Інші.

Упаковка: по 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"

03680, м. Київ 134, вул. Миру, 17

(044) 205-41-23 (консультації),

(044) 406-03-08 (аптека)

БХФЗ  bcpp
www.bcpp.com.ua

Цефопектам

Захищений цефоперазон

Успішна антибактеріальна терапія, включаючи резистентні бактерії

ЦЕФОПЕРАЗОН +
СУЛЬБАКТМ

Новинка!

Р.П. № UA/13412/01/01, № UA/13412/01/02 від 20.01.14.



Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ЦЕФОПЕКТАМ (цефоперазон, сульбактам). Код АТХ J01D D62.

Склад: 1 флакон містить цефоперазону – 500 мг або 1 г та сульбактаму – 500 мг або 1 г відповідно.

Фармакологічні властивості. Цефопектам є комбінацією сульбактаму натрію та цефоперазону натрію. Антибактеріальним компонентом сульбактаму/цефоперазону є цефоперазон натрію – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик третього покоління широкого спектра дії. Сульбактам є необоротним інгібітором найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамних антибіотиків.

Показання для застосування. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів; інфекції сечовивідних шляхів; перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; менінгіт; септицемія; запальні захворювання органів малого таза, ендометрит, гонорея та інші.

Протипоказання. Гіперчутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду, пеніцилінів, сульбактаму, цефоперазону та інших бета-лактамних антибіотиків.

Побічні реакції. Система крові та лімфатична система: еозинофілія, гіпопротромбемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, кровотечі. Імунна система: анафілактичні реакції. Шкіра та підшкірні тканини: свербіж, кропив'янка. Нервова система: головний біль, запаморочення. Серцево-судинна система: васкуліт, артеріальна гіпотензія, припливи. Травний тракт: діарея, нудота, блювання, псевдомембранозний ентероколіт. Гепатобіліарна система: транзиторне підвищення рівнів АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази. Сечовидільна система: гематурія. Інші.

Упаковка: по 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"

03680, м. Київ 134, вул. Миру, 17

(044) 205-41-23 (консультації),

(044) 406-03-08 (аптека)

БХФЗ  bcpp
www.bcpp.com.ua

Современные подходы к антибиотикотерапии в условиях гинекологического стационара

На сегодняшний день в распоряжении украинских врачей имеется огромное количество антибактериальных средств, используемых для лечения и профилактики различных инфекций в условиях как амбулатории, так и стационара. Однако выбор наиболее оптимального антибиотика в каждой конкретной клинической ситуации – далеко не простая задача, требующая от врача современных знаний и оценки множества факторов, ведь некорректно подобранная антибиотикотерапия приводит не только к неэффективному лечению и угрозе здоровью и жизни пациента, но и к повышению риска формирования антибиотикорезистентности и хронизации инфекционно-воспалительного процесса. В данной статье речь пойдет о рациональном выборе антибиотикотерапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ), а также о новых тенденциях в профилактике и лечении послеоперационных осложнений в условиях акушерских и гинекологических стационаров.

Во всем мире ВЗОМТ являются одной из самых частых причин обращения женщин к врачам-гинекологам, при этом в значительном количестве случаев пациентки нуждаются в госпитализации. Так, в США ежегодно регистрируется около 2,5 млн новых случаев ВЗОМТ, среди них 200 тыс. пациенток нуждаются в лечении в условиях стационара (R.L. Sweet, 2009). Зачастую при несвоевременном начале лечения ВЗОМТ приводят к серьезным осложнениям. Так, по данным американских исследователей (R.G. Rogers, 2006), в 25% случаев ВЗОМТ заканчиваются бесплодием, при этом у 10% этих пациенток бесплодие развивается уже после первого эпизода заболевания.

ВЗОМТ – понятие собирательное, объединяющее несколько нозологий. Как правило, воспалительный процесс протекает по типу восходящей инфекции, начинаясь с эндоцервицита с последующим развитием эндометрита, сальпингита, параметрита, оофорита, tubo-овариальных абсцессов и т.п. С точки зрения этиологии, ВЗОМТ имеют полимикробную природу, в которой невозможно выделить один возбудитель. По данным многочисленных исследований, в большинстве случаев причинами ВЗОМТ являются инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), в частности вызванные *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. В то же время представители условно-патогенной флоры полового тракта (анаэробы, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, грамотрицательные палочки) вызывают неспецифическую воспалительную реакцию, тем самым поддерживая воспалительный процесс и способствуя его хронизации (CDC. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Pelvic Inflammatory Disease, 2010).

Клиническая картина ВЗОМТ крайне вариабельна и зачастую имеет стертый характер, что может приводить к ошибочной диагностике и несвоевременному началу лечения. При этом промедление с постановкой диагноза чревато хронизацией процесса и развитием тяжелых осложнений.

В европейских рекомендациях по ведению ВЗОМТ (European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease, 2012) выделяют следующие факторы риска их развития:

- наличие в анамнезе ИППП и предшествующих эпизодов их;
- возраст 15–27 лет;
- инвазивные манипуляции на органах малого таза;
- наличие в анамнезе осложненных беременностей, аборт и тяжелых родов;
- длительное использование внутриматочных спиралей;
- частую смену половых партнеров;
- незащищенные половые контакты.

У женщин с наличием данных факторов риска вероятность возникновения ВЗОМТ в 6 раз выше, чем у остальных женщин (European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease, 2012).

В рекомендациях британского Королевского колледжа акушеров и гинекологов по ведению ВЗОМТ (RCOG Green Top Guidelines-Management of Pelvic Inflammatory Disease, 2003, 2009) указаны вероятные и достоверные критерии постановки диагноза ВЗОМТ. К вероятным критериям относят болезненную пальпацию низа живота, болезненную трещину шейки матки, диспареунию, вагинальные

кровотечения, патологические влагалищные выделения. Кроме того, в руководстве выделяют дополнительные клинико-лабораторные критерии ВЗОМТ: повышение температуры тела, повышение уровней острофазовых белков в анализе крови, лабораторное подтверждение наличия патогенной флоры в эндоцервикальном канале. Достоверными критериями являются: гистопатологическое подтверждение эндометрита при биопсии эндометрия, результаты трансвагинальной сонографии или МРТ (обнаружение утолщения и наполнения маточных труб жидкостью, наличие патологического выпота), обнаружение изменений при проведении лапароскопии. Показаниями к госпитализации в стационар являются: необходимость исключения острой хирургической патологии (аппендицит, внематочная беременность и т.д.), клиническая неэффективность амбулаторного лечения, тяжелое течение и прогрессирование болезни, наличие tuboовариального абсцесса. Дифференциальную диагностику при наличии выраженного болевого синдрома проводят с внематочной беременностью, острым аппендицитом или разрывом кисты яичника. В этих случаях пациенткам показано УЗИ для исключения выпота в брюшной полости и диагностическая лапароскопия.

Неспецифические формы ВЗОМТ имеют стертую картину, и пациентка долгое время может не подозревать о наличии заболевания, но оно обнаруживается при плановом визите к гинекологу и взятии стандартных анализов. Как раз такие стертые формы ВЗОМТ могут вызывать отдаленные осложнения. На сегодняшний день большинство ученых сходятся во мнении, что тяжесть развития ВЗОМТ зависит именно от комбинации специфических и неспецифических возбудителей с формированием микс-инфекции (D. Taylor-Robinson, 2012). Анаэробные и аэробные бактерии в комбинации обладают синергизмом, увеличивая патогенность друг друга (L. Richard, 2012).

Многие представители неспецифической флоры, выделяемые из верхних отделов генитального тракта в острую фазу ВЗОМТ, идентичны тем, которые вызывают бактериальный вагиноз (БВ). Нормальная флора влагалища угнетается путем резкого снижения уровня NO-продуцирующих лактобактерий с дальнейшим замещением их условно-патогенной флорой (бактероидами, фузобактериями, пептококками, вейллонеллами, а также гарднереллами и микоплазмами). Распространение происходит по восходящему пути, нарушая микробиоценоз влагалища.

По данным клинического исследования PEACH, проведенного еще в 1998 году, у 78% женщин с диагнозом БВ при лапароскопии были обнаружены характерные изменения для ВЗОМТ. При биопсии у всех женщин высевалась анаэробная флора. Это послужило доказательной базой для включения в схемы лечения антибиотиков как на начальной (амбулаторной) стадии, так и на стадии стационарного лечения (C.L. Haggerty, 2004). При этом антибиотикотерапия должна быть максимально эффективна в отношении специфической и неспецифической флоры одновременно, не способствуя при этом формированию антибиотикорезистентности.

В настоящее время ведущие мировые медицинские сообщества предлагают разные схемы терапии ВЗОМТ, хотя в целом группы

препаратов используются одни и те же. Во многих схемах амбулаторной и стационарной антибиотикотерапии широко используется группа цефалоспоринов как имеющая солидную доказательную базу и характеризующаяся уровнем доказательств A (UK National Guideline for the PID Management, 2010). При этом сегодня препаратами выбора становятся именно защищенные цефалоспорины, в состав которых входят вещества, позволяющие преодолеть механизмы резистентности, выработанные патогенными бактериями.

Свойством «защиты» антибиотика обладает сульбактам – необратимый ингибитор наиболее важных пенициллиназ, которые вырабатываются микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамам антибиотикам. Будучи синтетическим соединением, сульбактам имеет β-лактамную структуру и применяется в комбинации с антибиотиками цефалоспоринового и пенициллинового ряда. Механизм действия сульбактама заключается в проникновении внутрь бактериальной клетки и инактивации ферментов, что позволяет антибиотику достичь своей мишени. Имея слабо выраженную собственную антибактериальную активность (исключение представляют *Neisseriaceae* и *Acinetobacter*), он предупреждает разрушение цефалоспоринов и пенициллинов, тем самым проявляя синергизм в комбинации с ними.

Многие ответственные акушеры и гинекологи уже убедились в преимуществах использования в клинической практике защищенных цефалоспоринов III поколения – препаратов Цефопектам® (цефоперазон + сульбактам натрия) и Цефтрактам® (цефтриаксон + сульбактам натрия) производства Борщавского химико-фармацевтического завода. Данные препараты уже успели доказать на практике свою эффективность в лечении ВЗОМТ, эндометрита, гонореи и других инфекций половых путей, вызванных чувствительными к ним возбудителями. Так, основной компонент препарата Цефтрактам® – полусинтетический цефалоспорин III поколения цефтриаксон – оказывает выраженное бактерицидное действие, механизм которого связан с угнетением активности фермента транспептидазы и нарушением биосинтеза пептидогликана клеточной стенки микроорганизмов. Комбинация такого высокоэффективного и давно заслужившего доверие практикующих врачей цефалоспорина III поколения цефтриаксона и сульбактама натрия активна в отношении всех традиционно чувствительных к цефтриаксону грамположительных и грамотрицательных бактерий и анаэробов, а кроме того в отношении микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам, цефалоспоринов первых поколений и аминогликозидов. Таким образом, Цефтрактам® можно назвать оптимальным выбором в ситуации, когда уходящейся на лечение в гинекологическом стационаре пациентки с ВЗОМТ или гнойно-воспалительными осложнениями подозреваются наличие резистентности к другим антибактериальным средствам.

В состав препарата Цефопектам® входит не менее известный специалистам цефалоспорин III поколения цефоперазон. Помимо широкого спектра действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии, его отличительной чертой является высокая активность в отношении такого грозного возбудителя, как синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), и анаэробной патогенной флоры. При комбинировании цефоперазона с сульбактамом

натрия отмечается синергизм их действия – снижение примерно в 4 раза минимальных ингибирующих концентраций по сравнению с таковыми для каждого компонента отдельно.

Препараты Цефопектам® (500 мг/500 мг или 1 г/1 г во флаконе) и Цефтрактам® (500 мг/250 мг или 1000 мг/500 мг во флаконе) выпускаются в форме порошка для приготовления раствора для инъекций и предназначены для внутримышечного или внутривенного введения в условиях стационара. Парентеральное введение этих препаратов позволяет достигнуть максимальной концентрации антибиотиков в кратчайшие сроки (до 30 мин), что дает возможность использовать их не только с целью неотложной эмпирической антибиотикотерапии, но и как средства эффективной антибиотикопрофилактики при проведении акушерских и гинекологических операций. Так, метаанализ и систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, недавно представленные в Кокрановской базе данных (Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section, 2014), убедительно подтвердили эффективность назначения цефалоспоринов в качестве антибиотикопрофилактики при выполнении кесарева сечения. Некоторые данные, представленные в проанализированных клинических исследованиях, дают нам четкую картину снижения частоты осложнений. Например, в группах пациенток, у которых использовались антибиотики, частота осложнений составила 14,6% при применении цефтриаксона и 17,1% при применении цефазолина, а у пациенток контрольной группы (без предварительной антибиотикопрофилактики) – 20% (A. Dimitrov, 2001). На основе этих данных можно сделать вывод, о том, что использование цефалоспоринов III поколения в качестве средств антибиотикопрофилактики будет способствовать снижению риска послеоперационных осложнений в акушерско-гинекологической практике.

В настоящее время врачам приходится учитывать не только собственно клинические, но и экономические аспекты фармакотерапии. К сожалению, следует констатировать, что в условиях экономической нестабильности покупательная способность населения существенно снизилась, и далеко не все пациенты в состоянии приобретать дорогостоящие импортные лекарственные средства, в частности препараты защищенных антибиотиков. Разумной альтернативой вполне могут быть отечественные антибактериальные препараты, не уступающие зарубежным аналогам по противомикробной активности, но имеющие меньшую стоимость.

В заключение следует отметить, что эффективность схемы лечения ВЗОМТ напрямую зависит от правильного выбора антибактериальных препаратов. К современным антибиотикам, применяемым на этапе лечения в стационаре, предъявляются ряд требований. Во-первых, такой антибиотик должен иметь максимально широкий спектр действия, перекрывать аэробную и анаэробную флору. Во-вторых, в условиях повышающейся антибиотикорезистентности он должен сохранять высокую активность в отношении ключевых возбудителей. В-третьих, он должен иметь высокую биодоступность и максимально быстро проникать в органы-мишени. Всем этим критериям в полной мере отвечают препараты Цефопектам® и Цефтрактам® производства Борщавского химико-фармацевтического завода. Кроме того, при парентеральном введении они быстро достигают пиковой концентрации в крови, что делает их незаменимыми в качестве антибиотикопрофилактики при оперативных вмешательствах. Ценовая политика производителя учитывает ресурсные возможности отечественного здравоохранения и самих пациентов, что немаловажно в условиях экономического кризиса.

Таким образом, включение препаратов Цефопектам® и Цефтрактам® в схемы антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики в акушерско-гинекологической практике, несомненно, является обоснованным решением, которое даст возможность улучшить исходы лечения, а значит, в перспективе будет способствовать сохранению репродуктивной функции пациенток.

Подготовила **Инна Кравец**



Ж. Рафаэль, М.Э. Трудо, К. Шан, Франция

Рак грудной железы и беременность: обзор литературы

Благодаря совершенствованию локальных и системных методов лечения частота рецидивов и смертность от рака грудной железы (РГЖ) продолжают снижаться. РГЖ является одним из злокачественных новообразований, часто выявляемых в период гестации: 0,2-3,8% случаев диагностируются во время беременности или лактации. Доля гестационного РГЖ в структуре всех случаев РГЖ тем выше, чем моложе женщины. Так, у пациенток моложе 30 лет 10-20% случаев РГЖ диагностируются во время беременности или на протяжении 1 года после родов.

В начале 2000-х гг. появилась тенденция к откладыванию деторождения на более поздний возраст, вследствие чего увеличивается количество пациенток с РГЖ, которые заинтересованы в сохранении фертильности и желают получить информацию о том, как их последующая беременность повлияет на риск рецидива заболевания после адъювантной терапии. Примерно 50% женщин с РГЖ в анамнезе хотят забеременеть, но осуществить это желание могут только 4-8%. Это объясняется снижением фертильности и опасениями как пациентки, так и врача относительно того, что беременность негативно повлияет на прогрессирование РГЖ. Многие врачи считают, что беременность после РГЖ повышает риск рецидива рака, и каждой третьей женщине, забеременевшей после РГЖ, советуют сделать аборт. С увеличением количества женщин, откладывающих беременность, растет значимость понимания рисков беременности во время и после лечения РГЖ. Проведено всего несколько исследований, посвященных этому вопросу, что подчеркивает необходимость повышения качества имеющейся доказательной базы для лучшего консультирования женщин.

Цель настоящей работы — проанализировать результаты недавних исследований с участием пациенток с РГЖ, диагностированным во время или после беременности, в контексте современных рекомендаций по ведению женщин, у которых РГЖ был выявлен во время беременности или которые хотят забеременеть после терапии РГЖ.

С использованием соответствующих ключевых слов в базах данных PubMed и MEDLINE проведен поиск статей, опубликованных на английском языке начиная с 1990-х гг., включая когортные исследования, обзоры, миниобзоры, систематические обзоры и метаанализы. Кроме того, проанализированы современные руководства по беременности и РГЖ.

В результате было идентифицировано две категории пациенток, нуждающихся в разном подходе к наблюдению и лечению:

- женщины с РГЖ, диагностированным во время беременности или в пределах 1 года после родов (РГЖ, ассоциированный с беременностью, — РГЖаБ);
- женщины, получавшие лечение по поводу РГЖ ранних стадий, которые хотят

забеременеть (беременность после РГЖ — БпРГЖ).

Из 3459 изначально найденных статей критериям включения соответствовали только 58 исследований, большинство из которых были ретроспективными (табл. 1, 2).

Рак грудной железы, ассоциированный с беременностью

Эпидемиологические и клинично-патологические особенности

Заболеваемость РГЖаБ составляет 1,3 на 10 тыс. родов. РГЖаБ обычно ассоциируется с объемной первичной опухолью поздних стадий и метастатическим поражением лимфоузлов. На II-III стадии заболевание диагностируется в 65-90% случаев (РГЖ, не ассоциированный с беременностью, — в 45-66% случаев). Вследствие гестационных физиологических изменений грудной железы диагноз практически всегда отсрочивается. Задержка установления диагноза на 1 мес, в свою очередь, ассоциируется с повышением риска метастазирования в лимфоузлы на 0,9%. РГЖаБ также обладает неблагоприятными биологическими

особенностями, связанными с худшим исходом, такими как низкая степень дифференцировки опухоли, низкая экспрессия рецепторов гормонов, повышенная экспрессия HER2 (рецептора эпидермального фактора роста 2) и высокие уровни ядерного антигена Ki-67.

Прогноз и ведение пациенток

В начале XX века РГЖ рассматривался как заболевание с настолько плохим прогнозом, что его лечение считалось нецелесообразным. Кроме того, на протяжении десятилетий утвердилось мнение о том, что РГЖ во время беременности ассоциируется с низкой выживаемостью вследствие гестационных гормональных изменений, поэтому всем таким пациенткам предлагался терапевтический аборт. В нескольких исследованиях было установлено, что прогноз РГЖ поздних стадий хуже у беременных по сравнению с небеременными такого же возраста, особенно у женщин моложе 35 лет.

Недавно проведенный метаанализ показал, что риск смерти более чем на 40% выше у женщин с РГЖаБ по сравнению с РГЖ, не связанным с беременностью (Azim et al., 2012). Однако после поправки на возраст разница в смертности стала значительно меньшей. Дальнейшая поправка на стадию заболевания изменила результат несущественно. Это свидетельствует о том, что главным фактором повышенного риска смерти у пациенток с РГЖаБ является возраст, а не стадия рака.

Во многих других исследованиях прогноз РГЖ, связанного и не связанного с беременностью, после поправки на возраст и стадию заболевания не различался. В крупнейшем на сегодня когортном исследовании, посвященном изучению прогноза РГЖаБ, после поправки на известные факторы риска было констатировано

Таблица 1. Исследования, в которых изучался РГЖ, ассоциированный с беременностью (2009-2013)

Авторы, год	Количество пациенток, n	Тип исследования	Статистические показатели	Результаты	Лечение, %
Beadle et al., 2009	208	Ретроспективное	p=0,068	Разница в выживаемости отсутствует	Операция: 89 ЛТ: 46 ХТ: 93 ГТ: 27
Halaska et al., 2009	32	Ретроспективное	p=0,449	Разница в выживаемости отсутствует	Операция: 94 ЛТ: 37,5 ХТ: 100 ГТ: 19
Makgasa et al., 2009	12	Ретроспективное	p=0,005	Выживаемость хуже у беременных	Операция: 100 ХТ: 58
Moreira et al., 2010	87	Ретроспективное	95% ДИ 19,4-40,9 мес p=0,005	Выживаемость хуже у беременных	Не сообщалось
Johansson et al., 2011	1100	Ретроспективное	ОР 3,8 95% ДИ 2,4-5,9	Выживаемость хуже у беременных	Не сообщалось
Ali et al., 2012	40	Ретроспективное	p=0,02	Выживаемость хуже у беременных	Операция: 95 ЛТ: 80 ХТ: 90
Azim et al., 2012	65	Ретроспективное	ОР 2,6 95% ДИ 1,0-6,5	Выживаемость хуже у беременных	Операция: 100 ЛТ: 78,5 Адъювантная ХТ: 67,7 Неоадъювантная ХТ: 11 ГТ: 70,8
Murphy et al., 2012	99	Ретроспективное	p=0,131	Разница в выживаемости отсутствует	Операция: 100 ЛТ: 49,5 ХТ: 97 ГТ: 63
Amant et al., 2013	311	Ретроспективное	ОР 1,19 95% ДИ 0,73-1,93 p=0,51	Разница в выживаемости отсутствует	Операция: 100 ЛТ: 73 ХТ: 99 ГТ: 41,5
Johansson et al., 2013	317	Ретроспективное	ОР 1,22 95% ДИ 0,84-1,78 p=0,51	Выживаемость хуже у беременных	Не сообщалось
Litton et al., 2013	75	Ретроспективное	ОР 1,87 95% ДИ 1,04-3,36 p=0,037	Выживаемость лучше у беременных	Операция: 96 ЛТ: 65 Адъювантная ХТ: 60 Неоадъювантная ХТ: 53 ГТ: 25

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия; ГТ – гормональная терапия.

Таблица 2. Исследования, в которых изучалась беременность у пациенток с РГЖ в анамнезе (2004-2013)

Авторы, год	Количество пациенток, n	Тип исследования	Статистические показатели	Результаты	Лечение, %
Blackely et al., 2004	47	Ретроспективное	ОР 0,7	Разница в выживаемости отсутствует	Не сообщалось
Iver et al., 2007	62	Ретроспективное	ОР 0,59 95% ДИ 0,37-0,95	Лучшая выживаемость при зачатии через >2 года после РГЖ. При зачатии через >6 мес после РГЖ разница в выживаемости отсутствует	Операция: 100 ЛТ: 43 ХТ: 41
Kronman et al., 2008	371	Ретроспективное	ОР 0,73 95% ДИ 0,54-0,99	Лучшая выживаемость у беременных	Не сообщалось
Rippy et al., 2009	18	Ретроспективное	p=0,225	Разница в выживаемости отсутствует	Не сообщалось
Kranick et al., 2010	107	Ретроспективное	ОР 1,0 95% ДИ 0,6-1,9	Разница в выживаемости отсутствует	Операция: 100 ЛТ: 32,1; ХТ: 38,7 ЛТ: 2,8
Cordoba et al., 2012	18	Ретроспективное	p=0,009	Лучшая выживаемость у беременных	Мастэктомия: 61 ЛТ: 52,9 ХТ: 89,9 ЛТ: 38,9
Azim et al., 2013	333	Ретроспективное	Выживаемость без заболевания: ER+ ОР: 0,91 (p=0,55) ER- ОР: 0,12 (p=0,12) Общая выживаемость: ОР 0,72 (p=0,03)	Одинаковая выживаемость без заболевания. Общая выживаемость лучше у беременных	Операция: 100 ЛТ: 26 ХТ: 79
Valentini et al., 2013	128	Ретроспективное	ОР 0,76 95% ДИ 0,31-1,91 p=0,56	Разница в выживаемости отсутствует	Операция: 99,6 ЛТ: 52,8 ХТ: 83,5 Тамоксифен: 17

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия; ГТ – гормональная терапия.

отсутствие различий в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (Amant et al., 2013). Многомерный анализ подтвердил, что беременность не являлась предиктором риска рецидива или смерти в изученной популяции беременных. В другом недавнем исследовании было установлено, что у женщин с РГЖ, получавших химиотерапию во время беременности, выживаемость была такой же или даже несколько выше по сравнению с небеременными пациентками. Авторы пришли к выводу, что женщины с РГЖаБ во II или III триместре должны получать адекватную терапию по доказанно эффективному стандартному схемат.

Таким образом, данные литературы неоднозначны, и уровень доказательств по этой проблеме низкий. Худший прогноз, наблюдавшийся при РГЖаБ, только частично может объясняться задержкой с установлением диагноза. Влияние беременности на прогноз, связанное с воздействием на биологию заболевания, на сегодня не доказано, тем более следует учитывать, что многие пациентки с РГЖаБ часто не получают необходимого лечения.

Беременность после диагностирования РГЖ

Ряд биологических гипотез указывают на защитный эффект беременности после РГЖ. На доклинических моделях было продемонстрировано, что высокий уровень эстрогенов после эстрогенной депривации индуцирует апоптоз клеточных линий РГЖ, положительных по рецепторам эстрогенов (ER). Кроме того, у пациенток, ранее подвергшихся воздействию антигенов, ассоциированных с опухолью, таких как MUC1, микрохимеризм плода может действовать как иммунологический стимулятор.

Во многих исследованиях, посвященных изучению безопасности БпРГЖ, беременность ассоциировалась с улучшением общей выживаемости. По данным Mueller и соавт. (2003), беременность после РГЖ снижала относительный риск смерти на 46%, при этом разница была статистически значимой у женщин моложе 35 лет, у пациенток европеоидной расы и у больных с опухолями <2 см в диаметре. В исследовании Velentgas и соавт. (1999) анализ с поправкой на возраст и стадию заболевания показал, что БпРГЖ снижает относительный риск смерти на 20%. Ives и соавт. (2007) также отмечают, что БпРГЖ в целом не оказывает негативного влияния на прогноз, однако лучших показателей выживаемости можно достичь, если отсрочивать беременность не менее чем на 2 года после завершения терапии РГЖ.

Крупный метаанализ, включивший 14 исследований, показал, что беременность после установления диагноза РГЖ снижает риск смерти на 41% (Azim et al., 2011). Однако эта разница в смертности могла быть обусловлена смещением отбора, известным как «эффект здоровой матери» (Sankila et al., 1994). В многоцентровом проспективном исследовании эта же группа авторов изучала прогностическую значимость статуса ER при БпРГЖ. Среди пациенток с ER-положительным РГЖ у забеременевших женщин выживаемость без прогрессирования была такой же, как и у небеременных. Аналогичный результат был получен при анализе ER-отрицательной подгруппы и всей популяции пациенток. У забеременевших улучшалась общая выживаемость независимо от статуса ER, а если беременность наступала в пределах первых 2 лет после завершения лечения по поводу РГЖ — также увеличивалась выживаемость без прогрессирования (Azim et al., 2013).

В еще одном метаанализе, охватившем 9 исследований, была предпринята попытка минимизировать «эффект здоровой матери» (Valachis et al., 2010). Общая выживаемость была статистически выше у забеременевших пациенток по сравнению с женщинами, которые не беременели после РГЖ. Авторы пришли к заключению, что беременность в пределах 10 мес после завершения терапии РГЖ не ухудшает прогноз и даже может улучшать выживаемость. Похожие результаты были получены в третьем метаанализе,

в котором оценивалась безопасность беременности после хирургического лечения РГЖ. Повышения риска рецидива в случае наступления беременности не наблюдалось, при этом отмечено возможное улучшение общей выживаемости.

В целом данные литературы являются обнадеживающими и не указывают на ухудшение прогноза у женщин с ранее диагностированным или пролеченным РГЖ, которые в последующем забеременели. Результаты некоторых исследований свидетельствуют даже об улучшении выживаемости.

Современные международные руководства

Ни одно из действующих руководств не основывается на результатах проспективных рандомизированных исследований, вследствие чего доказательств I уровня не существует.

Национальная всеобщая онкологическая сеть США (NCCN) не рекомендует медицинский аборт ни при РГЖаБ, ни при БпРГЖ, особенно у женщин с РГЖ ранних стадий. В случае метастазов план лечения может изменяться в зависимости от желания пациентки сохранить беременность. Любые изменения в лечении необходимо рассматривать мультидисциплинарно и обсуждать с пациенткой.

Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) также считает, что на сегодня отсутствуют доказательства, которые бы свидетельствовали о разнице в прогнозе у беременных и небеременных женщин с РГЖ, и не рекомендует прерывание беременности в данной клинической ситуации независимо от статуса ER опухоли.

Рекомендации Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) не обновлялись с 2002 года. В них указывается, что, учитывая сопоставимую выживаемость у женщин с РГЖаБ и у небеременных пациенток с РГЖ (если сравнивать больных одного возраста с одинаковой стадией заболевания), отсутствуют веские доказательства, на основании которых можно было бы рекомендовать аборт при РГЖаБ. В то же время имеются данные, свидетельствующие об отсутствии негативного влияния БпРГЖ на выживаемость. Основываясь на доказательствах низкого уровня, SOGC рекомендует отсрочивать беременность после лечения РГЖ по крайней мере на 3 года (на 5 лет — при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах). Однако эти временные рамки могут быть нереалистичными в отношении сохранения фертильности после лечения РГЖ.

Основные рекомендации трех вышеуказанных организаций приведены в таблице 3.

В отношении ведения и лечения большинство руководств рекомендуют мультидисциплинарный подход. Огромную значимость имеет ранняя диагностика РГЖаБ, и лечение, в частности хирургическое, не должно откладываться. Допустимы как мастэктомия, так и органосохраняющая операция (последняя — при условии, что после родов будет проведена

лучевая терапия). Химиотерапия может безопасно применяться во II и III триместрах беременности. Доказана безопасность антрациклинов и циклофосфида; данные относительно таксанов ограничены. Лучевая терапия, лечение таргетными препаратами и гормональная терапия должны начинаться после родов.

Обсуждение и рекомендации

Рак грудной железы, связанный с беременностью

У женщин, перенесших лечение по поводу злокачественных новообразований, вероятность наступления беременности, как правило, ниже по сравнению с общей популяцией; у пациенток с РГЖ этот показатель ниже почти на 70%. Однако, как уже указывалось, низкий уровень имеющихся доказательств не позволяет говорить о том, что прогноз у пациенток с РГЖаБ хуже, чем у небеременных с РГЖ, диагностированным в том же возрасте и на той же стадии. В большинстве исследований женщины основной группы (беременные) получали такое же лечение РГЖ, как и больные контрольной группы (небеременные). Таким образом, основная рекомендация состоит в том, что женщины с РГЖаБ нуждаются в адекватном лечении, настолько же интенсивном, как и небеременные пациентки с РГЖ.

Выбор методов лечения, последовательности их применения должна осуществлять мультидисциплинарная команда, включающая акушеров-гинекологов, радиологов, онкологов и педиатров. Следует подчеркнуть, что на сегодня нет убедительных доказательств, которые бы свидетельствовали в пользу прерывания беременности в данной клинической ситуации.

Беременность после РГЖ

У женщин с РГЖ в анамнезе беременность можно считать безопасной. По мнению некоторых авторов, попытки забеременеть следует осуществлять не ранее чем через 2 года после завершения лечения РГЖ, учитывая высокий риск рецидива опухоли в первые 2 года и обнадеживающие результаты наблюдения пациенток, забеременевших после этого срока. Ввиду худшего прогноза и более высокого риска рецидива у женщин моложе 35 лет интервал между завершением лечения и беременностью рекомендуется продлить до 3 лет, а при наличии метастазов в лимфоузлах — до 5 лет. Предлагаемое отсрочивание беременности также может позволить женщине восстановиться от оварияльной токсичности, индуцированной химиотерапией (тем не менее следует учитывать, что гарантировать такое восстановление нельзя, более того — после химиотерапии оварияльный резерв снижается, и отсрочивание беременности может уменьшить шансы забеременеть).

У пациенток с ER-положительным РГЖ в анамнезе стандартом являются 5-10 лет адьювантной гормонотерапии. Рекомендация завершить этот период лечения и только потом планировать беременность не подходит для большинства пациенток,

поскольку после 5-10 лет приема тамоксифена шансы на беременность могут значительно снижаться. Женщинам с ER-положительным заболеванием, желающим прервать гормональную терапию для получения возможности забеременеть, следует разъяснять потенциальное негативное влияние такого шага на исходы РГЖ. Если женщина готова пойти на риск, оптимальным может быть завершение 2-3 лет терапии тамоксифеном с последующим ее возобновлением после родов.

Как и в случае с РГЖаБ, в большинстве исследований женщины, забеременевшие после РГЖ, получали такое же лечение, как и небеременные пациентки с РГЖ. Следовательно, рекомендация против БпРГЖ не имеет под собой серьезных оснований. Кроме того, имеющиеся на сегодня данные не указывают на повышение риска врожденных пороков или генетических заболеваний у детей, матери которых ранее получали химиотерапию. Тем не менее, по некоторым данным, такое лечение может повышать риск родовых осложнений (преждевременных родов, гипотрофии плода, необходимости кесарева сечения). Поэтому беременные, ранее получавшие противоопухолевое лечение, нуждаются в тщательном наблюдении.

У молодых женщин, желающих иметь возможность забеременеть после завершения химиотерапии, следует делать все возможное для сохранения фертильности. При этом предпочтения пациентки относительно будущей фертильности и желание иметь биологического ребенка должны быть главными факторами, влияющими на выбор тактики лечения. В рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO) подчеркивается, что онкологи, занимающиеся ведением молодых женщин с диагнозом РГЖ, должны быть хорошо знакомы с проблемой бесплодия и уделять внимание сохранению фертильности уже на ранних стадиях заболевания.

Оптимальное время для наступления беременности после РГЖ на сегодня не установлено. При принятии решения следует учитывать время, необходимое для завершения лечения, риск рецидива, возраст и оварияльную функцию пациентки. Целесообразным может быть отсрочивание беременности на 2 года после установления диагноза с целью восстановления адекватной оварияльной функции и пропуска периода с относительно высоким риском рецидива РГЖ.

Выводы

Принимая во внимание отсутствие доказательств I уровня по проблеме РГЖ в контексте беременности, молодых женщин, которым диагноз РГЖ устанавливается во время беременности или которые хотят забеременеть после лечения РГЖ, должна наблюдать слаженная мультидисциплинарная команда. У женщин с РГЖ, диагностированным во время беременности, следует применять такую же активную тактику лечения, как и у небеременных пациенток с РГЖ. Рекомендация против беременности после лечения РГЖ вследствие повышения риска рецидива или смерти от РГЖ не имеет под собой достаточных оснований. Чтобы улучшить качество рекомендаций, посвященных проблеме РГЖ и беременности, в идеале необходимо провести крупные рандомизированные проспективные исследования. В настоящее время Международная группа по грудной железе (BIG) и Североамериканская группа по раку грудной железы (NABCG) ведут проспективную базу данных молодых женщин с РГЖ ранних стадий, желающих забеременеть, с целью оценки прогноза пациенток и исходов беременности.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Raphael J., Trudeau M.E., Chan K. Outcome of patients with pregnancy during or after breast cancer: a review of the recent literature. Curr Oncol. 2015 Mar; 22 (Suppl 1): S8-S18.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Лабораторная диагностика

Добавляет
ценность диагнозуСИНЭВО
медицинская лабораторияЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

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

Лабораторные аспекты эффективности
цитологического скрининга

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) остается одной из актуальных проблем и одной из наиболее часто встречающихся опухолей женских половых органов. Указанная патология занимает в различных странах 2-3 место в структуре онкогинекологических заболеваний, уступая при этом раку молочной железы и раку тела матки. Предложенное Г. Папаниколау в 40-х гг. прошлого века цитологическое исследование эпителия шейки матки как метод вторичной профилактики РШМ показало свою эффективность и позволило в ряде стран с хорошо организованным скринингом снизить заболеваемость и смертность от РШМ более чем на 50%. Однако, несмотря на определенные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения, РШМ продолжает занимать одно из лидирующих положений в структуре онкологической заболеваемости женской половой сферы.

Признание вируса папилломы человека (ВПЧ) этиологическим фактором развития данного вида рака привело к разработке первичной профилактики — вакцин, призванных сформировать иммунные механизмы защиты от вируса и тем самым предотвратить развитие рака. Однако данный метод профилактики будет эффективен только при повсеместной вакцинации против генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска. 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 развития 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 эпизомальную и интегрированную стадии вируса (выявлять стадию продукции онкобелков E6/E7).

Цитологический метод диагностики

Цитологические исследования мазков, взятых с поверхности шейки матки (зоны трансформации и цервикального канала), позволяют оценить эпителий шейки матки, выявить наличие интраэпителиальных поражений различной степени злокачественности и составляют основу цервикального скрининга.

Однако широкое использование традиционной цитологии показало имеющиеся недостатки метода:

- высокий процент получения некачественных мазков, требующих повторного забора материала;
- сложности качественной оценки клеточного материала (малое количество клеток или их избыток, наложение клеток, механическое повреждение клеток, неправильная фиксация, присутствие клеток крови). Перечисленные факторы могут препятствовать своевременному выявлению клеток с предраковыми изменениями в результате наличия обильного фона либо привести к некорректной оценке характера изменений в результате наложения клеток и других факторов влияния.

Диагностическая чувствительность цитологического мазка в среднем составляет около 60%, а это значит, что 40% результатов не соответствуют степени имеющихся изменений.

Жидкостная цитология устраняет некоторые проблемы традиционной цитологии, что обеспечивает повышение диагностической чувствительности (до 80%) и специфичности цитологического скрининга:

- сохраняет весь образец, полученный с шейки матки;
- влажная фиксация в консервирующей жидкости усиливает четкость клеточных структур и исключает появление артефактов при высушивании на воздухе;
- позволяет получить 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 РШМ (независимо от того, какой метод приготовления мазка используется) зависит от:

- строгого соблюдения правил подготовки;
- качества взятия материала (соблюдения техники взятия материала специальными инструментами);
- качества окраски;
- квалификации цитолога;
- стандартизации формирования и выдачи заключения.

Правила подготовки к цитологическому исследованию

В руководстве European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology (2007) указаны факторы, которые влияют на качество получения материала для цитологического исследования:

- 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 период лактации;
- физические манипуляции или воздействие химических и/или медикаментозных веществ: вагинальный осмотр, применение кремов, жидкостей, лубрикантов, препаратов местного действия, спринцевание (менее чем за 24 ч до взятия мазка), кольпоскопия и проведение проб с уксусной кислотой и раствором Люголя (менее чем за 24 ч), взятие материала для цитологического исследования (менее чем за 3 нед), вмешательства на шейке матки (менее чем за 3 мес).

Правила взятия материала для цитологии и обработки

Для взятия материала должны применяться только специальные инструменты, гарантирующие получение клеток эндо-, экзоцервиса и зоны трансформации и обеспечивающие информативность препарата: щетка Валлаха (cervex-brush), cervex-brush combi, цитобраш (щетка эндоцервикальная). После взятия материал наносится на стекло (в случае традиционной цитологии) и высушивается на воздухе после обработки специальным спиртовым спреем; при использовании метода жидкостной цитологии материал помещается в жидкую консервирующую среду. В лабораторию доставляется предметное стекло с цитологическим препаратом или

транспортный контейнер со взятым материалом. В случае жидкостной цитологии данный материал при помощи специального оборудования наносится в виде монослойного препарата на стекло. В лаборатории проводится окрашивание мазков (наиболее эффективным в мире признано окрашивание мазков по Папаниколау, так как именно данные краски позволяют хорошо прокрасить структуры клетки, в первую очередь — ядро) и последующая их оценка цитологом.

Формирование заключения
цитологического исследования

В лаборатории цитолог в первую очередь оценивает качество 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.

Основными мировыми руководствами по цитологическому скринингу рекомендовано выдавать цитологические заключения в соответствии с системой Бетесда (2001).

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.

В Украине результаты цитологического исследования выдаются в соответствии с классификацией по Папаниколау (модифицированной), а алгоритмы оказания помощи пациентам построены в соответствии с данными заключениями. Внедрение жидкостной цитологии с выдачей заключений в соответствии с терминологической системой Бетесда приводит к необходимости предоставлять специалистам информацию о корреляции между различными терминологическими системами для возможности определять тактику ведения пациентки в соответствии с приказом Министерства здравоохранения (рис. 1).

Аббревиатуры:

CIN: cervical intraepithelial neoplasia (ЦИН, цервикальная интраэпителиальная неоплазия); ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H: atypical squamous cells, cannot exclude an HSIL; NILM: negative for intraepithelial lesion and malignancy; ASC: atypical squamous cells; SIL: squamous intraepithelial lesion; LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion; KA: koilocytotic atypia (HPV effect); HPV: human papillomavirus; CA: invasive carcinoma; NOS: not otherwise specified; Mild: mild dysplasia; Mod: moderate dysplasia; Sev: severe dysplasia; and CIS: carcinoma in situ.

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. На сегодняшний день в Украине представлена жидкостная цитология с выдачей заключений в соответствии с системой Бетесда 2001 года и коррелирующей с другими терминологическими классификациями.

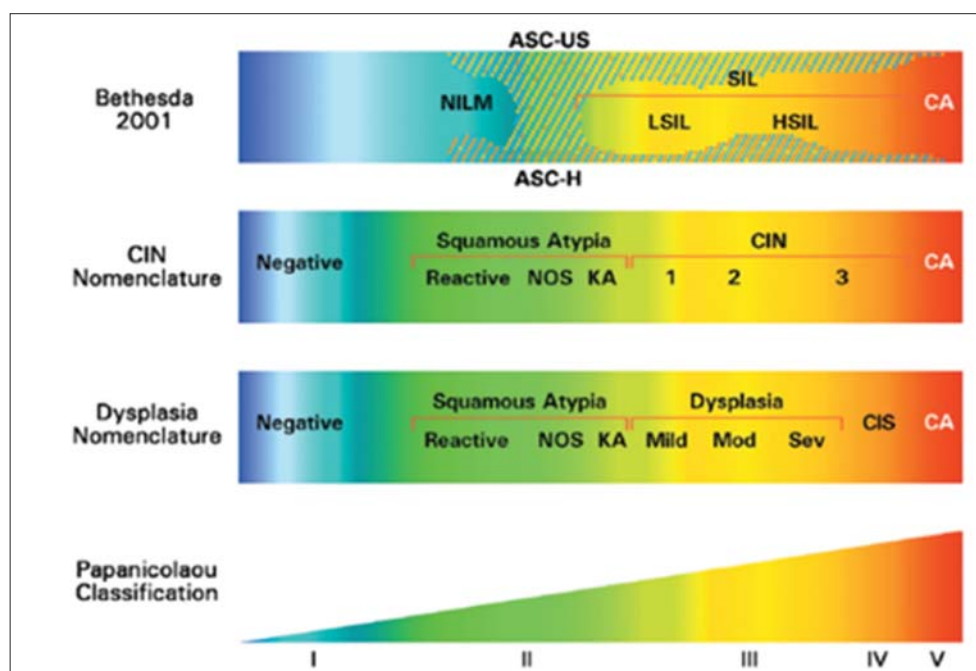


Рис. 1. Сравнение 4 цитологических классификаций: системы Бетесда (2001), ЦИН-номенклатуры, классификации по типам дисплазии, классификации по Папаниколау. Цветами выделены основные градации морфологических изменений в эпителии шейки матки и корреляция между различными классификациями: голубая — норма, зеленая — неоднозначные изменения, желтая — LSIL (связанная с инфицированием ВПЧ), оранжевая — HSIL (ВПЧ — индуцированные интраэпителиальные неоплазии), красная — карцинома.

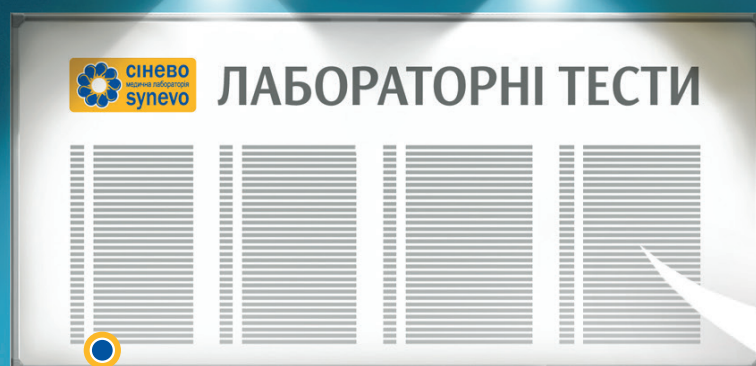
**>15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**

*Міжнародний
контроль якості*



Найкраще світове
обладнання

Автоматизированный лабораторный процесс



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

4025 ПАП-тест на основі рідинної цитології

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

diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт
проти запальної терапії!^{1,2}

Збалансований
інгібітор ЦОГ^{3*}

Достовірно вища
ефективність, ніж у
селективного
інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама⁴

Показує однакову
гастроінтестинальну
переносимість в
порівнянні з
селективним
інгібітором ЦОГ-2
мелоксикамом⁵

Не впливає на
метаболізм
хряща^{6*}

Наявність
ін'єкційної форми,
таблеток,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁷

Можливість
індивідуального
підбору дози

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁸

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

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної колік, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжкі порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність. III триместр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервалу доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберла із різним вмістом діючої речовини. Рекомендуються застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добова доза Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жалюві сновидіння, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблеткі 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Біа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78.

² Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013, ATC3 M01A, (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

³ Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

⁴ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10):1142.

⁵ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicic P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm. res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁶ Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 – 1421.

⁷ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

⁸ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55:1731-1738.

* Дослідження "in-vitro".

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI