ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Здоров'я України · Видавничий дім

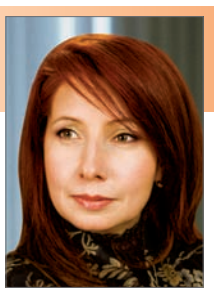
№ 3 (19)
жовтень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 89326

Гінекологія
Акушерство
Репродуктологія

Член-корреспондент НАМН Украины
Татьяна Татарчук

Atopobium vaginae: новый взгляд на этиологию и лечение бактериального вагиноза

Читайте на сторінці **3**



Доктор медичних наук, професор
Юлія Давидова

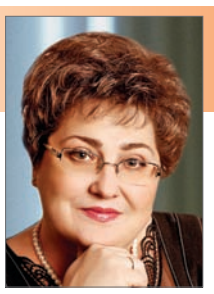
Особливості ведення вагітності і пологів у жінок із синдромом Марфана

Читайте на сторінці **13**

Доктор медичних наук, професор
Світлана Жук

Причини, діагностика і тактика лікування порушень ритму серця у плода

Читайте на сторінці **23**



Доктор медицинских наук, профессор
Анна Зайченко

Железодефицитная анемия в акушерско-гинекологической практике: актуальность проблемы и современные возможности терапии

Читайте на сторінці **21**

Кандидат медичних наук
Аліса Лиманська

Особливості ведення вагітності і пологів у жінок з вадами клапанів серця

Читайте на сторінці **50**

medinova

Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- європейський стандарт лікування бактеріального вагінозу
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності*

Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтесь з лікарем. *Інструкція до лікарського засобу Флуомізин.

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я

Atopobium vaginae: новый взгляд на этиологию и лечение бактериального вагиноза

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются одной из важнейших проблем современной гинекологии. Высокая распространенность в популяции инфекций, передающихся половым путем, низкая иммунная защита организма, раннее начало половой жизни, высокая резистентность проблемных микроорганизмов, низкая осведомленность женщин и мужчин в вопросах барьерной контрацепции и отсутствие существенного прогресса в сфере разработки новейших антибактериальных средств – все эти факторы значительно усугубляют проблему ВЗОМТ. Одной из широко распространенных гинекологических патологий, в последние годы вызывающей все больший научный и клинический интерес именно в качестве фактора, способствующего развитию ВЗОМТ и возникновению ряда самых серьезных осложнений беременности (в частности, невынашивания беременности и преждевременных родов), является бактериальный вагиноз (БВ). Ключевой клинической характеристикой БВ сегодня считается ярко выраженный дисбиоз влагалища, выражающийся в резком снижении или даже полном отсутствии в составе влагалищной микрофлоры лактобацилл, которые вытесняются полимикробными ассоциациями анаэробов. На сегодняшний день рассмотрению этиопатогенеза и оптимальных стратегий эффективного лечения БВ посвящено значительное количество микробиологических и клинических исследований, а также научно-практических симпозиумов. Одним из таких мероприятий стал сателлитный симпозиум «*Atopobium vaginae*: новый микроб и новые возможности терапии бактериального вагиноза с позиции доказательной медицины», который состоялся в г. Киеве 24 сентября в рамках Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине» и закономерно вызвал значительный интерес практикующих гинекологов.

Работу симпозиума открыла **ведущий отечественный эксперт в области гинекологии, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», заведующая отделением эндокринной гинекологии, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.** Ее доклад был посвящен проблемным аспектам лечения БВ, а именно резистентности микроорганизмов к традиционной противомикробной терапии вследствие образования биопленок.

– Когда в рамках проводимой нами научно-исследовательской работы мы стали искать глубинные причины целого ряда предопухолевых заболеваний и гормональных нарушений, то оказалось, что причиной таких предопухолевых процессов в женских половых органах, как миома матки, эндометриоз и гиперплазия, является длительно существующий воспалительный процесс. На сегодняшний день трудно сказать, что первично: воспалительный процесс, длительное течение которого приводит к предопухолевой/опухолевой трансформации и гормональным нарушениям, или же нарушения гормонального гомеостаза и иммунного статуса в комплексе способствуют развитию дисбиотических нарушений и поддержанию воспаления.

Рассматривая проблему ВЗОМТ, следует подчеркнуть, что гормональная регуляция репродуктивной системы женщины окончательно созревает в среднем только к 18-22 годам. К этому возрасту формируется сбалансированное количество овуляторных циклов, достаточный уровень прогестерона, адекватный местный иммунитет, и в это же время заканчивается эпителизация шейки матки. Поэтому, если половая жизнь начинается в возрасте старше 18 лет, то адекватный местный иммунитет обеспечивает защиту от вероятной инфекции. Если же девушка начинает половую жизнь раньше, то существует риск беспрепятственной колонизации влагалища разнообразной бактериальной флорой, и, как следствие, риск развития дисбиотических нарушений и воспалительных процессов с возможностью их перехода в хроническую форму, которая очень сложно поддается лечению. Такая чрезвычайно распространенная клиническая проблема, как БВ, с одной стороны, существенно нарушает качество жизни женщины, а с другой – способствует формированию целого ряда воспалительных заболеваний женских половых органов (эндометрия и миометрия, маточных труб, яичников, тазовой брюшины, тазовой клетчатки). Так, в последнее время в гинекологической практике особенно остро встает проблема эндометрита. Если еще 15-20 лет тому назад мы говорили об эндометрите только как о вторичном заболевании, которое формируется после родов или после аборта, то на сегодняшний день мы сталкиваемся с развитием первично-хронического эндометрита, который представляет собой колоссальную проблему в репродуктологии и в лечении гиперпластических процессов эндометрия. В соответствии с современными представлениями хронический воспалительный процесс можно рассматривать как полисистемное заболевание с вовлечением эндокринной, иммунной, симпатоадреналовой систем. Кроме того, хронические воспалительные заболевания гениталий способствуют разрыхлению соединительной ткани матки, нарушению микроциркуляции с развитием гипоксии, а также усиливают продукцию коллагеновых волокон и фиброз. К остальным проявлениям воспалительного процесса можно отнести стимуляцию синтеза факторов роста, в частности ИПФР I, ТФР, а также изменение экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам (D. Dixon, 2000; A. Arici, S. Sozen, 2003; L. Yu et al., 2008; Oluwatosin Jaiyeoba and David E. Soper, 2011).

Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, MMWR, 2011) любые ВЗОМТ чреваты серьезными осложнениями. Наряду с частыми случаями развития эндометриоза и хронического болевого синдрома наиболее тяжелыми осложнениями все же являются бесплодие и вторичный поликистоз яичников. Так, после одного острого эпизода ВЗОМТ бесплодие наблюдается примерно в 10% случаев, а повторные эпизоды ВЗОМТ ассоциируются с 4-6-кратным повышением риска необратимого повреждения маточных труб.

Этиологическая структура ВЗОМТ весьма разнообразна и представлена множеством распространенных возбудителей (*N. gonorrheae* – 40-50%, *C. trachomatis* – 30%, *E. coli* и другие грамотрицательные бактерии – до 15%, микоплазмы и уреаплазма – 12-20%, герпесвирусные и аденовирусные инфекции – до 10%), однако особое внимание на сегодняшний день уделяется роли анаэробной микрофлоры (*G. vaginalis, Atopobium vaginae*). БВ, в этиологии которого основная роль как раз и принадлежит указанным анаэробам, выявляется в 20% случаев всех ВЗОМТ, то есть у каждой 5 женщины (CDC, 2011). При этом именно БВ, наряду с вульвовагинальным кандидозом или трихомониазом, является основополагающим фактором в развитии хронического воспалительного процесса.

Масштабы распространенности БВ ужасают: данная патология встречается у 10-30% беременных женщин, у 24-40% женщин с заболеваниями, передающимися половым путем, у 35% пациенток с ВЗОМТ и у 95% женщин с жалобами на обильные влагалищные выделения (А.Л. Тихомиров и соавт., 2003; E. De Backer et al., 2010; К.В. Воронин и соавт., 2012). Тем не менее истинная распространенность БВ доподлинно неизвестна, так как у очень многих женщин он протекает бессимптомно.

Стадии развития биопленок: I. Первоначальное закрепление на поверхности ткани. II. Фиксация. III. Созревание. IV. Образование взрослой биопленки в белково-полисахаридном каркасе. V. Выброс бактерий-спор и образование новых колоний биопленок. Фото биопленок на примере *P. aeruginosa*.

Рис. 1. Стадии развития биопленок

Существует множество исследований, указывающих на высокий риск развития осложнений БВ. К ним относятся такие патологические состояния, как дисплазия шейки матки, эндометрит, сальпингоофорит (А.С. Анкирская и соавт., 1995; Е.Л. Серебренник и соавт., 2002; D.A. Eschenbach, 1993; Romero et al., 1989). К возможным акушерским осложнениям БВ также относятся преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды и угроза прерывания беременности (E. Baloglu et al., 2003; К.В. Воронин и соавт., 2012; J. Thulkar et al., 2012). Поэтому основной задачей врача акушера-гинеколога должно стать максимальное информирование пациенток о существующих рисках и способах лечения БВ и профилактике его рецидивов. Прежде всего стоит уделить много внимания предконцепционному воспитанию населения, чтобы женское население понимало важность обследования на БВ еще на этапе планирования беременности, тем самым уменьшая риск развития осложнений и нежелательных исходов беременности.

На сегодняшний день по-прежнему актуальным остается вопрос эффективной терапии и предотвращения рецидивов БВ. В 30% случаев рецидивы БВ развиваются через 3 мес после окончания терапии, в 70% случаев – через 6 мес после окончания терапии, что закономерно наводит на мысль о недостаточной эффективности традиционной терапии. Однако стоит понимать, что неудачи, связанные с лечением БВ, в первую очередь, обусловлены полимикробными ассоциациями (наличие более чем 1 возбудителя), а также сформировавшейся резистентностью патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к общепринятым препаратам: *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae* – к метронидазолу, *M. genitalium*, *Leptotrichia spp.* – к метронидазолу и клиндамицину (C.S. Bradshaw et al., 2006; E. De Backer et al., 2010). Известно, что масштабы распространения резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам продолжают стремительно расти, а скорость разработки новых антибактериальных средств, к сожалению, совершенно не выдерживает заданный микроорганизмами темп. Итак, какова же причина стойкой резистентности бактериальных возбудителей и их ассоциаций к существующим противомикробным средствам и склонности вызываемых ими заболеваний к частым рецидивам? Ответ на этот вопрос заключается в формировании так называемых биопленок. Большинство бактерий и грибов в организме человека при размножении образуют сообщества, защищенные от окружающей среды дополнительными оболочками – биопленками. Биопленка состоит из слоя слизи, в которую имплантированы многочисленные микроколонии индигенных микроорганизмов и широкий спектр разнообразных продуктов обмена макроорганизма и его микрофлоры, ферменты, иммуноглобулины, иммунные клетки и др. Немаловажным является тот факт, что микроорганизмы в биопленках выживают при концентрациях перекиси водорода и молочной кислоты в 4-8 раз выше, чем выдерживают отдельные бактерии вне биопленок, а концентрации антибиотиков – в 500-1000 раз превышающие минимальные подавляющие концентрации для чистых культур вне биопленок. Механизм формирования биопленок – это идеальный способ для микроорганизмов выжить в агрессивной среде и тем самым способствовать затяжному течению инфекционно-воспалительного процесса со склонностью к хронизации, увеличивать вероятность диссеминации возбудителей, а также приводить к неэффективности традиционной антимикробной терапии (рис. 1).

По оценке Национального института здоровья США, около 90% всех человеческих инфекций протекают в форме биопленочной инфекции. По оценке Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), биопленки имеют место в 65% случаев инфекций, требующих госпитализации. С учетом вышеизложенных фактов в бактериологических лабораториях различных стран уже начинают оценивать антимикробные препараты не только по эффективности их действия на изолированные культуры микроорганизмов, но и на группы возбудителей, находящиеся в составе биопленок.

Что же касается БВ, то биопленки имеют решающее значение в его патогенезе и частых рецидивах и обнаруживаются у 90-99% пациенток с этой патологией. Согласно данным исследования A. Swidsinski и соавт. (2005) биопленки при БВ содержат, как правило, 3 группы микроорганизмов: *G. vaginalis* (60-90% массы биопленки), *Atopobium vaginae* (1-40% массы биопленки) и иногда небольшое количество лактобацилл

Продолжение на стр. 4

Atopobium vaginae: новый взгляд на этиологию и лечение бактериального вагиноза

Продолжение. Начало на стр. 3

(1-5%). Согласно современным представлениям лечение БВ должно быть направлено не только на устранение *G. vaginalis,* а в первую очередь, на устранение такого ключевого возбудителя, как *Atopobium vaginae.* Его эрадикация рассматривается сегодня как эффективный способ профилактики рецидивов и осложнений, в том числе осложнений при беременности. Акушеры-гинекологи должны идти в ногу со временем, и если микробы научились создавать биопленки, значит, пришло время научиться эффективно бороться с этим.

Тему роли в этиопатогенезе БВ проблемных возбудителей, а также выбора наиболее эффективных средств антибактериальной терапии и коррекции дисбиотических нарушений продолжил гость из Швейцарии, доктор медицинских наук Валдас Празаускас, выступивший с докладом под названием «*Atopobium vaginae*: без должного внимания. Неизвестный и недолеченный».

– На сегодняшний день в профилактике и лечении БВ существует три основные проблемы:

• отсутствие так называемого «золотого стандарта» в лечении данной группы заболеваний;

• поиск наиболее оптимальной схемы лечения, направленной на предотвращение развития рецидивов;

• поиск такой схемы лечения, которая позволит избежать осложнений во время беременности.

Хотелось бы напомнить, что вагинальный микробиом находится в очень динамичном состоянии: численность и типы представленных в нем микроорганизмов постоянно меняются. Вагинальный микробиом составляет огромное количество микроорганизмов, но доминирующую позицию в нем у здоровых женщин занимают лактобациллы. Однако при БВ происходят кардинальные изменения в составе влагалищной микрофлоры, вследствие чего в ней начинают преобладать анаэробные микроорганизмы (*Gardnerella, Atopobium, Prevotella*). Немаловажно, что именно сдвиг бактериальной микрофлоры в сторону анаэробов рассматривается в качестве единственной характерной черты БВ.

Для диагностики БВ обычно используют четыре скрининговых диагностических теста (так называемые «Критерии Амселя», диагностически значимым считается наличие трех положительных признаков):

• патологический характер вагинальных выделений;

• pH вагинального отделяемого выше 4,5;

• положительный аминный тест (наличие запаха);

• выявление ключевых клеток при микроскопическом исследовании.

Некоторые из микроорганизмов, играющих этиологическую роль при БВ, обусловливают появление лишь одного из критериев Амселя (*M. hominis*), другие – 3 и более критериев, являясь при этом диагностически значимыми (*G. vaginalis, Atopobium vaginae*). Тем не менее не существует заведомо «универсальных» бактерий, которые присутствуют во всех случаях БВ (рис. 2).

Atopobium vaginae – это относительно новый вид анаэробных бактерий семейства *Corinobacteriaceae*, выделенный и описанный шведскими учеными под руководством Rodriguez Jovita в 1999 году. *Atopobium vaginae* является высокоспецифичным маркером БВ и выделяется по различным данным у 96-99% женщин с БВ, в то время как *G. vaginalis* только у 78% женщин. Согласно данным исследования Lamont и соавт. (2011) *Atopobium vaginae* не только является основным компонентом биопленок наряду с *G. vaginalis*, выделяемыми при БВ, но и способствует бессимптомному течению БВ, развитию рецидивов и осложнений БВ, в том числе и во время беременности.

Существует множество исследований, в которых подтверждается основная роль *Atopobium vaginae* и *G. vaginalis* в течении БВ, равно как и преобладание лактобацилл (*Lactobacillus spp.*) в вагинальной микрофлоре у здоровых женщин (Burton et al., 2004; Srinivasan et al., 2012; Wang et al., 2014). Как сообщают Swidsinski и соавт. (2005), а также Hardy и соавт. (2015), *Atopobium vaginae* практически всегда обнаруживается с *G. vaginalis* в составе биопленок при БВ и способствует развитию рецидивов. Наличие биопленок и вследствие этого повышенная антибиотикорезистентность являются одной из наиболее вероятных причин развития рецидивов БВ (Mendling, 2009; Swidsinski et al., 2010).

Кроме того, есть ряд исследований, подтверждающих теорию о том, что колонизация амниотического мешка *Atopobium vaginae* и *G. vaginalis* посредством прямого воздействия на иммунный ответ в 40-50% случаев приводит к преждевременным родам и другим осложнениям беременности (Goldberg et al., 2000; Menard et al., 2010; Witkin et al., 2015).

Исходя из этих данных, нашей основной задачей при лечении БВ является назначение этиотропной антибактериальной терапии. Как уже отмечалось, при БВ на смену здоровой микрофлоре, представленной лактобациллами, приходят патологические микроорганизмы (*Atopobium vaginae, G. vaginalis*), способствующие повреждению эпителия и формирующие биопленки, и наиболее очевидным решением данной клинической проблемы является назначение традиционной антимикробной терапии. При этом препаратами выбора могут стать как средства классической противомикробной терапии (метронидазол, клиндамицин), так и новые местные противомикробные препараты широкого спектра действия (например, деквалиния хлорид). Но лишь одна из выбранных тактик далеко не всегда оказывается достаточно эффективной, особенно когда речь идет о превентивной и восстановительной терапии. Даже если антибиотикотерапия прошла успешно, микрофлора все еще пребывает в состоянии дисбаланса, когда количество лактобацилл находится на недостаточном уровне для полноценной физиологической защиты влагалища, что указывает на необходимость проведения восстановительной терапии. В таком случае настоятельно рекомендуется назначение препаратов, состоящих только из культур лактобацилл или их комбинации с эстрогенами, для восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Какие же современные схемы антибактериальной терапии наиболее широко используются сегодня? Для проведения антимикробной терапии в нашем арсенале присутствуют как средства широкого спектра действия (клиндамицин), эффективные при БВ, микст-инфекциях и вагинальных кандидозах, так и антибактериальные, противопротозойные и противогрибковые препараты узконаправленного действия (метронидазол, нистатин, циклопирокс, азолы и др.), применяемые только в случае подтверждения конкретного вида инфекции. Но особыми преимуществами в лечении БВ обладает местная терапия препаратами деквалиния хлорида (Флуомизин), который за счет своего широкого спектра активности против множества грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и простейших проявляет наибольшую эффективность при всех вышеописанных видах инфекционных вагинитов. Высококачественный препарат деквалиния хлорида Флуомизин выпускается в Швейцарии и широко применяется в развитых странах мира. Эффективность препарата Флуомизин основана на двух механизмах воздействия на патогенные микроорганизмы: непосредственное воздействие на клеточные мембраны, сопровождающееся усилением их проницаемости, и уменьшение ферментативной активности микроорганизмов путем денатурации белков с прекращением синтеза аминокислот. Таким образом, применение деквалиния хлорида (Флуомизин) позволяет полностью элиминировать возбудителя. При этом деквалиния хлорид (Флуомизин) достигает высоких локальных концентраций во влагалище

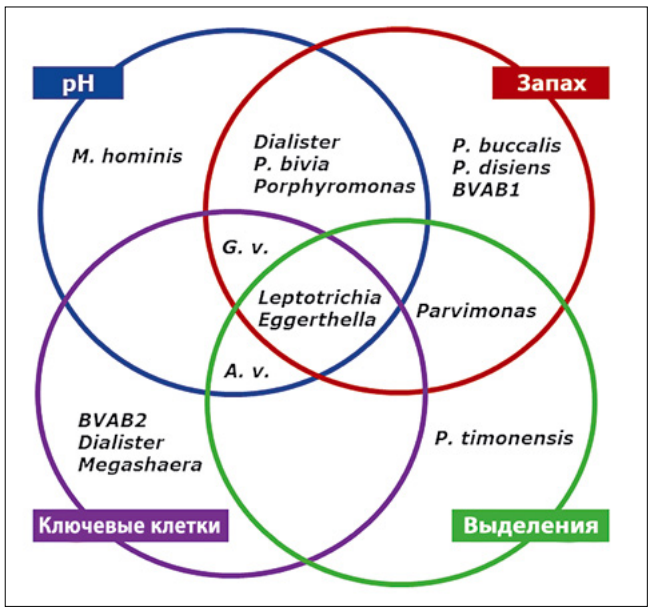


Рис. 2. Соответствие микроорганизмов диагностическим критериям Амселя

и практически не абсорбируется в системный кровоток, поэтому он может назначаться женщинам в период беременности и кормления грудью. Кроме того, многостороннее воздействие деквалиния хлорида (Флуомизин) на патогенные микроорганизмы позволяет минимизировать риск развития резистентности (Hugo & Frier, 1969; D'Auria et al., 1989).

В исследовании по оценке минимальной ингибирующей концентрации противомикробных средств трех групп (метронидазол, клиндамицин, деквалиния хлорид) в отношении *Atopobium vaginae in vitro*, проведенном Lopes dos Santos Santiago и соавт. в 2012 году, было отмечено, что изучаемые в исследовании изоляты *Atopobium vaginae* показали устойчивость к терапии метронидазолом. На основании результатов данного исследования авторы пришли к выводу, что *Atopobium vaginae* высокочувствителен к деквалиния хлориду (Флуомизин). Поэтому деквалиния хлорид (Флуомизин) по праву может считаться одним из наиболее эффективных средств в лечении БВ.

Учитывая, что вышеприведенные данные получены в ходе исследований *in vitro*, для полной оценки эффективности препарата Флуомизин следует также рассмотреть данные клинических исследований *in vivo*. В исследовании Weissenbacher и соавт., проведенном в 2012 г., было доказано, что эффективность комплексной терапии бактериального вагиноза с применением препарата деквалиния хлорида (Флуомизин) не уступает, а по ряду параметров даже превосходит таковую у терапии с применением клиндамицина в форме крема.

Определив наиболее оптимальную схему антимикробной терапии, всегда следует помнить о насущной необходимости в назначении последующей восстановительной терапии, направленной на коррекцию дисбиоза влагалища. По данным исследования *in vitro*, проведенного канадскими учеными в 2011 г. под руководством профессора McMillan, культуры лактобацилл, преобладающие в вагинальной микрофлоре здоровых пациенток, способны разрушать биопленки, образованные *Atopobium vaginae* и *G. vaginalis* с последующей элиминацией возбудителей, что в очередной раз доказывает необходимость нормализации вагинальной микрофлоры. Таким образом, проведение восстановительной терапии играет важную роль в лечении бактериальных инфекций влагалища, в частности БВ. В этом случае мы рекомендуем применение препарата Гинофлор в форме вагинальных таблеток, который включает два основных компонента, определяющих эффективность восстановительной терапии (жизнеспособные бактерии *L. acidophilus,* эстриол в низкой дозе – 0,03 мг). При введении таблеток Гинофлор во влагалище эстриол стимулирует пролиферацию эпителия слизистой оболочки с накоплением гликогена, который метаболизируется лактобациллами в лактат, что, в свою очередь, способствует нормализации уровня pH. В дальнейшем присутствующие в составе препарата лактобациллы прикрепляются к эпителию, блокируя какой-либо путь адгезии для патогенных микроорганизмов (конкурентное исключение), и продуцируют перекись водорода, обеспечивающую элиминацию патогенной микрофлоры.

В 2005 году группа ученых под руководством Ozkinay в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *in vivo* продемонстрировали, что применение препарата Гинофлор снижает частоту рецидивов вагинитов любой этиологии, в очередной раз доказав важность восстановительной терапии. Следует понимать, что лактобациллы не способны повышать эффективность первоначальной терапии БВ, однако повторные курсы лечения с применением препаратов, содержащих культуры лактобацилл, таких как Гинофлор, способствуют снижению риска развития рецидивов (Larsson et al., 2008).

Таким образом, при лечении БВ следует помнить, что вагинальный микробиом человека находится в очень динамичном состоянии, и в норме вагинальная микрофлора представлена преимущественно культурами лактобацилл. Наиболее распространенным и проблемным возбудителем БВ в настоящее время считается *Atopobium vaginae* – относительно новый вид анаэробных бактерий, участвующий в образовании биопленок, способствующий развитию рецидивов и являющийся частой причиной осложнений беременности. Одной из самых эффективных схем антибактериальной терапии заболеваний, сопровождающихся преобладанием во влагалищной микрофлоре *Atopobium vaginae* (в первую очередь БВ), является применение препарата Флуомизин (деквалиния хлорид), проявляющего доказанную активность в отношении данного возбудителя даже в составе биопленок. Определяя наиболее оптимальную схему восстанавливающей терапии, стоит остановить свой выбор на препарате Гинофлор, применение которого позволяет значительно снизить риск развития рецидивов БВ.

Подготовил ***Антон Вовчек***

ISIDA: на пути к совершенству

Ни для кого не секрет, что на сегодняшний день клиника ISIDA является в Украине одним из ведущих экспертов в предоставлении медицинских услуг, качеству которых позавидовали бы многие европейские страны. Изначально ISIDA была основана в 1992 году в Донецке как центр по лечению бесплодия, однако уже в 1995 году ее отделение появилось в Киеве, а спустя 9 лет под брендом ISIDA был открыт первый в Украине негосударственный акушерско-гинекологический комплекс. Сегодня ISIDA – одна из ведущих негосударственных сетей специализированных клиник, объединяющая акушерско-гинекологический комплекс и несколько амбулаторно-поликлинических центров в городе Киеве, число которых недавно пополнило новое амбулаторное отделение на Печерске.

Генеральный директор клиник ISIDA Виктор Козин

Открытие нового амбулаторно-поликлинического отделения в центре Киева, на улице Круглоуниверситетской, 13А, после реставрации здания, длившейся целый год, наконец состоялось 15 сентября 2015 года.

Новое отделение клиники на Печерске специализируется на наблюдении беременности, профилактических осмотрах, лечении и функциональной диагностике. К услугам клиентов – отделение женского здоровья, отделение УЗ-диагностики, патронажная педиатрическая служба. Также функционирует дневной стационар, в котором пациенты получают лечение в полном объеме.

В новом отделении, площадь которого составляет 652,43 кв. м (10 полностью оборудованных кабинетов, 2 лифта, из которых для беременных предусмотрен отдельный), работают пять акушеров-гинекологов и врачи других специальностей: терапевты, урологи, невропатологи, эндокринологи, маммологи, врачи УЗ-диагностики. Всего пациентов обслуживают 40 штатных сотрудников.

Отличительной чертой данного амбулаторного отделения по праву можно считать новейшее оснащение клиники – на покупку оборудования и строительные работы было выделено более 660 000 евро. Так, в новом отделении **ISIDA** благодаря возможности получения трехмерного/четырехмерного изображения при помощи современного аппарата УЗИ премиум-класса «Voluson E-8» скрининговые исследования в акушерстве и гинекологии осуществляются на совершенно ином качественном уровне.

Кроме того, арсенал современной медицинской техники пополнили такие аппараты: «OLIMPUS» последнего поколения для проведения кольпоскопии, обладающий инновационной способностью к многократному увеличению (в 23,4 раза) и удобством маневрирования, и «ERBE» для проведения электрохирургической коагуляции, который обеспечивает эффективное и щадящее лечение шейки матки без рубцов и осложнений.

Путь к совершенству

Тем не менее открытие амбулаторного отделения, оборудованного по последнему слову техники и отвечающего высшим международным стандартам, является только одной из множества запланированных новаций в «эволюции» **ISIDA**. Как заявил на открытии нового амбулаторно-поликлинического центра генеральный директор клиник **ISIDA Виктор Козин,** в дальнейшем планируется не только расширение, но и развитие сети клиник посредством перехода от патронажной педиатрии к полноценным отделениям и центрам. Уже к концу 2015 года в **ISIDA** значительно увеличится штат педиатров, будут работать 10-12 новых кабинетов для приема маленьких пациентов, а также увеличится автопарк для выезда врачей на дом. При этом в разработке находится проект по организации полноценного педиатрического комплекса с различными отделениями и без ограничений по возрасту, на осуществление которого понадобится несколько лет. Наряду с заявленными планами по усовершенствованию сети клиник **ISIDA** Виктор Козин также коснулся темы приятных сюрпризов, ожидающих пациентов в ближайшем будущем, но не стал вдаваться в подробности, прокомментировав это так: «У нас еще есть секреты. Они должны быть. Ведь мы обслуживаем женщин, а женщины без секретов не могут!».

Все же один из сюрпризов стал нам известен, и мы охотно поделимся этой новостью с нашими читателями.

Новое отделение ISIDA

ISIDA бесплатно обследует супругов из регионов, мечтающих о детях

С 1 октября по 31 декабря 2015 года клиника ISIDA только для жителей регионов Украины проводит бесплатную диагностику репродуктивного здоровья. Цель проекта – помочь семьям, мечтающим о детях, сделать первый шаг на пути к долгожданной беременности. Во многих регионах Украины отсутствуют специализированные центры по лечению бесплодия, а врачи-гинекологи поликлиник не всегда могут оказать квалифицированную помощь, поскольку диагностика и лечение бесплодия требуют специальных знаний и навыков.

По условиям программы, диагностику могут пройти жители регионов Украины: супруги, состоящие в официальном или гражданском браке, которые больше года не могут зачать малыша, либо одинокие женщины.

Обследование супругов с нарушениями репродуктивной функции включает:

– предварительную консультацию врача-репродуктолога клиники ISIDA по телефону или skype;

– консультацию врача-репродуктолога в клинике ISIDA;

– консультацию психолога;

– УЗИ органов малого таза;

– спермограмму.

Бесплатное обследование

Чтобы пройти бесплатное обследование в клинике ISIDA, нужно заполнить специальную форму (http://form-ivf.ISIDA.ua). После этого с Вами свяжется представитель клиники и согласует удобное для Вас время телефонной или skype-консультации. По результатам дистанционной консультации врач сможет сделать предварительное заключение и порекомендовать, как именно подготовиться к обследованию, что взять с собой на прием. После удаленной консультации ассистент доктора запишет вас на бесплатное обследование в клинике.

Пройдя диагностику в клинике, доктор сможет определить причину бесплодия или понять, в каком направлении двигаться дальше для наступления беременности – продолжить обследование мужа, если показатели спермограммы оказались неудовлетворительными, или приступить к тщательной диагностике женщины.

Почему следует доверить мечту о малыше клинике ISIDA?

Опыт

ISIDA – одна из первых клиник по лечению бесплодия в Украине. Специалисты клиники уже 23 года помогают появлению в семьях детей, рождение которых без помощи врачей было бы невозможным.

Комплексный подход

У нас проводится тщательная диагностика и, при необходимости, эндоскопическая подготовка перед вспомогательными репродуктивными технологиями на базе собственного гинекологического стационара.

Результативность

Успешность лечения в клинике подтверждается ежегодной международной профессиональной экспертизой.

Большие возможности

ISIDA отличает уникальная структура: сеть женских консультаций, круглосуточный стационар, современный роддом, собственные лаборатории. У нас есть все необходимые ресурсы для зачатия, вынашивания и рождения здорового ребенка.

Инновационность

Специалисты клиники отслеживают и осваивают последние мировые достижения в области лечения бесплодия, применяют все известные в мировой клинической практике виды диагностики, в том числе исследования на базе собственной сертифицированной по европейским стандартам лаборатории генетики.

Доступность

ISIDA предлагает очень лояльные условия на последующие попытки оплодотворения в отделении по лечению бесплодия. Стоимость второго и последующих циклов ЭКО – одна из самых низких среди клиник по лечению бесплодия.

Больше о программе – http://eko.isida.ua

В итоге, в лице компании ISIDA мы имеем уникальный в Украине проект, в качестве предоставляемых услуг которого невозможно усомниться. Только за последние 5 лет клиника ISIDA продемонстрировала динамичное развитие: в 2010 году открылось отделение в Оболонском районе города Киева (ул. Героев Сталинграда, 22), в 2012 году – на Левом берегу (ул. Р. Окипной, 8Б) и в 2015 году – третье отделение на Печерске. В 2014 году на базе клиники в Медгородке было открыто 4 отделения: маммологии, экстрагенитальной патологии, лучевой диагностики, реабилитации и психологической поддержки. Известно, на этом путь к совершенству компании ISIDA не заканчивается. С нетерпением ждем реализации задуманных планов и, конечно же, новых сюрпризов!

Подготовил **Антон Вовчек**

Сверхточный аппарат УЗИ «Voluson E-8»

Кабинет для проведения кольпоскопии

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

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

- уповільненням росту плоду
- передчасними пологами та викиднем

Прояви дефіциту магнію у вагітної[1]

- **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 тонусу матки

До зачаття рідко яка жінка турбується про рівень магнію в організмі, тому дефіцит магнію у вагітних дуже поширений. Нормального раціону харчування може виявитися не достатньо для задоволення зростаючої потреби в магнії у вагітної жінки.[1] Магне-B_6 – 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 їжі, запиваючи великою кількістю води)[2]

Дорослим:
3–4 ампули, поділені на 2–3 прийоми на добу (під час їжі, розчинивши в ½ склянки води)[3]

[1] Громова О. А., Торшин И.О. Магний и пиридоксин:основы знаний. – 2009.
[2] Інструкція для медичного застосування препарату Магне-B_6, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ України № 406 від 13.07.2011. Реєстраційне свідоцтво в Україні № UA/5476/02/01 від 13.07.2011.
[3] Інструкція для медичного застосування препарату Магне-B_6, розчин для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 632 від 03.10.2011. Реєстраційне свідоцтво в Україні № UA/5476/01/01 від 03.10.2011.

Реклама лікарського засобу призначена для медичних установ та лікарів. Для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua www.stressa-net.com.ua

SANOFI

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

ISIDA: на пути к совершенству 5

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Особливості ведення вагітності і пологів у жінок із синдромом Марфана

Ю.В. Давидова, В.І. Кравченко, А.Ю. Лиманська. 13-15

Железодефицитная анемия в акушерско-гинекологической практике: актуальность проблемы и современные возможности терапии

А.В. Зайченко, Ю.В. Давыдова, Р.А. Ткаченко 21-22

Причини, діагностика і тактика лікування порушень ритму серця у плода

С.І. Жук, О.В. Марущак, Ю.М. Мельник 23-25

Поливитамины для беременных: обзор рекомендаций, основанных на фактах доказательной медицины

А.Е. Гуляев 38-40

Результаты фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин

В.И. Вощула, А.И. Вилюха 44-47

Особливості ведення вагітності і пологів у жінок з вадами клапанів серця

А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова 50-51

Акушерство и гинекология: что нового? 54

АКУШЕРСТВО

Исследование аналгетической эффективности ректальной формы диклофенака в контроле боли после разрыва промежности во время родов 8

Роль магнію у здоровому перебігу вагітності 10-11

Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине 16

Гестагены в акушерстве и гинекологии: новые грани клинического применения

А.В. Зайченко, С.И. Жук, О.В. Булавенко и др. 17-19

Лютеина: современный подход к гормональной терапии в акушерстве и гинекологии

Е.В. Кравченко, О.В. Голяновский, Л.Г. Назаренко и др. 26-27

Пробиотики с иммуногенной активностью в комплексном лечении влагалищных инфекций у беременных

В.Ф. Нагорная 33

Сорбіфер Дурулес

Препарат заліза №1 в Україні*

- Рекомендований для лікування та профілактики залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних та жінок, що годують[1, 2, 4, 5]
- Оптимальний склад таблетки: заліза (Fe II) 100 мг та аскорбінової кислоти 60 мг
- Забезпечує кращу переносимість завдяки технології повільного вивільнення Дурулес[2, 3]

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Виробник: ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії АСТРАЗЕНЕКА, Швеція. Р.П. № UA/0498/01/01. Умови відпуску. За рецептом.
* За даними Моріон — лідер в упаковках та грошовому вимірі в АТС ВОЗ А у 2010–2014 рр.
[1] С. В. Хаскіна, І. Г. Юрданова. Залізодефіцитні анемії та вагітність // Здоров'я жінки. — № 4. — 2010.
[2] Ю. В. Марушко. Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі // Здоров'я України. — 2010. — № 1 (Педіатрія. Акушерство. Гінекологія). [3] Ю. В. Давыдова. Профилактика и лечение железодефицитной анемии препаратом Сорбифер Дурулес у беременных женщин с нарушениями тиреоидного гомеостаза // Здоровье женщины. — 2009. — № 6. [4] Клінічні протоколи з акушерської та гінекологічної допомоги. Анемія у вагітних. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 782 від 29.12.2005. [5] Інструкція для медичного застосування препарату. Побічні реакції. Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38

EGIS

Исследование аналгетической эффективности ректальной формы диклофенака в контроле боли после разрыва промежности во время родов

Боль в промежности после эпизиотомии является частой проблемой при вагинальных родах. Источником боли могут быть разрыв, воспаление, отек прилежащих тканей и сокращение мышц промежности. По разным данным, в развитых странах частота разрыва промежности во время родов достигает 65%; в развивающихся странах 35-45% женщин, рожающих в условиях клиники, переносят эпизиотомию.

Боль в промежности, обусловленная травмой при родах, имеет наибольшую интенсивность в ближайший постнатальный период и оказывает выраженное негативное влияние на физическое, психическое состояние и успешность грудного вскармливания. В частности, нарушается способность нормально двигаться, сидеть, развиваются недержание мочи и кала, сексуальная дисфункция.

Исследования показывают, что степень боли и дискомфорта в промежности, ассоциированных с травмой, часто недооценивается, и 20-25% женщин продолжают испытывать дистресс в период до 2 нед после родов, а 10% – страдают от боли на протяжении 3 мес и дольше.

К факторам, оказывающим влияние на тяжесть боли, относятся промежностный способ родоразрешения, степень травмы промежности, тип шовного материала и техника восстановления целостности промежности.

Ректальные аналгетики позволяют эффективно и безопасно облегчать связанную с травмой боль в промежности. Кроме того, используются пероральные аналгетики, местные анестетики и нефармакологические методы, такие как терапевтический ультразвук и пакеты со льдом.

В соответствии с современными рекомендациями при легкой боли в промежности препаратом выбора является парацетамол. При более интенсивной боли назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), наркотические аналгетики или их комбинация. Тем не менее, НПВП ассоциируются с побочными эффектами, включая дискомфорт в эпигастрии, пептические язвы, тошноту и рвоту, что диктует необходимость их осторожного применения.

Аналгетики могут назначаться различными путями: перорально, внутримышечно, внутривенно или ректально. Ректальный путь является предпочтительным в ситуациях, когда пероральный прием вызывает у пациента дискомфорт, тошноту или рвоту. Важным преимуществом ректальных лекарственных форм является то, что половина препарата всасывается в кровоток минуя печень и, следовательно, не метаболизируется, в то время как при пероральном приеме имеет место эффект первичного прохождения через печень. В результате ректальные формы препаратов обеспечивают более быстрое и продолжительное обезболивающее действие.

По сравнению с пероральными формами препараты, назначаемые ректально, полностью всасываются в течение 1 ч, при этом отсутствие эффекта первичного прохождения через печень обусловливает сохранение аналгетических концентраций в крови до 12 ч.

Диклофенак практически полностью связывается белками, следствием чего является минимальная экскреция с грудным молоком. Это преимущество препарата имеет огромное значение в акушерско-гинекологической практике при его назначении кормящим грудью пациенткам.

Целью настоящего исследования было оценить обезболивающую эффективность и безопасность диклофенака натрия в форме ректальных суппозиториев у женщин, перенесших перинеорафию после разрыва промежности во время родов.

Методы

В исследование включили 100 беременных, предоставивших письменное информированное согласие на участие.

Критериями включения были разрыв промежности 1-й или 2-й степени и роды в условиях клиники в пределах 3 мин после выявления разрыва. Критерии исключения: аллергические заболевания, бронхиальная астма или воспалительные заболевания кишечника в анамнезе; нарушенная функция печени или почек; текущий прием НПВП; тяжелое послеродовое кровотечение; мануальное извлечение плаценты; 3-я степень разрыва промежности; наложение акушерских щипцов или вакуум-экстракция.

Пациенток, соответствовавших вышеуказанным критериям, случайным образом разделили на две группы: женщинам основной группы при проведении перинеорафии назначали диклофенак (в виде суппозиториев ректально 100 мг), в контрольной группе диклофенак не назначался.

Боль оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 0-10 (0 – боли нет, 10 – максимально интенсивная боль) через 3, 6 и 12 ч после перинеорафии.

При неадекватном обезболивании в качестве дополнительного аналгетика пациентки по требованию получали парацетамол 500 мг.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием непарного t-теста. Разницу между группами считали статистически значимой при показателе $p<0,05$.

Результаты

В основную и контрольную группы включили по 50 женщин. По исходным клинико-демографическим характеристикам группы не различались (табл. 1).

В соответствии с оценкой по ВАШ интенсивность боли в промежности через 3 и 6 ч после перинеорафии была одинаковой в обеих группах ($p=0,38$ и $p=0,47$ соответственно). Через 12 ч в контрольной группе зафиксировано нарастание интенсивности боли, в то время как в группе диклофенака боль полностью отсутствовала (ВАШ 0) (табл. 2).

Дополнительное обезболивание требовалось значительно меньшему количеству пациенток, получивших диклофенак ($p=0,02$) (табл. 3).

Ни одного случая побочных эффектов, потенциально связанных с назначением диклофенака, не отмечено.

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики пациенток

Показатель	Контрольная группа (n=50)	Основная группа (n=50)	p
Средний возраст, лет	24,28±4,8	23,39±6,3	н/з
Вид занятости			
Домохозяйки	20 (40%)	18 (36%)	н/з
Работа в офисе	15 (30%)	17 (34%)	
Собственное дело	7 (14%)	12 (24%)	
Студентки	8 (16%)	3 (6%)	
Уровень образования			
Средняя школа	17 (34%)	20 (40%)	н/з
Среднее специальное	26 (52%)	21 (42%)	
Высшее	7 (14%)	9 (18%)	
Степень разрыва промежности			
Первая	4 (8%)	6 (12%)	н/з
Вторая	46 (92%)	44 (88%)	

Примечание: н/з – разница между группами статистически незначима.

Таблица 2. Средняя оценка боли в различные периоды после перинеорафии

Период после перинеорафии	Контрольная группа (n=50)	Основная группа (n=50)	p
3 ч	2,0	2,0	0,38
6 ч	2,0	2,0	0,47
12 ч	4,5	0	<0,001

Таблица 3. Применение дополнительной аналгезии при неадекватном контроле боли

Дополнительная аналгезия	Контрольная группа (n=50)	Основная группа (n=50)	p
Дополнительный аналгетик по требованию	34 (68%)	21 (42%)	0,02

Обсуждение

Данные, полученные в настоящем исследовании, указывают на эффективность купирования боли в промежности путем назначения диклофенака в форме ректальных суппозиториев. При этом разница в интенсивности боли между основной и контрольной группами через 12 ч после восстановления целостности промежности была статистически значимой. Уменьшение боли под действием диклофенака сопровождалось значительным снижением потребности в дополнительной аналгезии как в первые 12 ч, так и на момент выписки из клиники.

Диклофенак в форме ректальных суппозиториев хорошо переносился, о чем свидетельствует отсутствие побочных эффектов. Аналогичные результаты были получены в Кокрановском метаанализе, проведенном H. Heyedayati и соавт. (2003), согласно которому не описано ни одного случая побочных эффектов после ректального применения диклофенака в ведении боли.

Searles и соавт. (1998) наблюдали 45 женщин, перенесших эпизиотомию и получавших диклофенак 100 мг в форме ректальных суппозиториев. Статистическая разница в эффективности купирования боли в промежности отмечалась через 24, 48 и 72 ч после родов.

Похожие результаты предоставило исследование J.M. Dodde и соавт. (2004), в котором диклофенак в форме суппозиториев показал высокий потенциал в уменьшении боли в промежности через 24 и 48 ч после родов. Кроме того, диклофенак оказывал благоприятное влияние на функциональные возможности (ходьба, сидение), нормализацию мочеиспускания и дефекации. В исследовании J.M. Dodde также было продемонстрировано, что большинство женщин предпочитают ректальный путь введения препарата для купирования боли в промежности.

Выводы

Результаты проведенного исследования показали, что у женщин, перенесших разрыв промежности во время родов, диклофенак в форме ректальных суппозиториев хорошо переносится и эффективно устраняет боль через 12 ч после перинеорафии.

Список литературы находится в редакции.

Tamang S., Shakya Y.M. A Study on Analgesic Efficacy of Rectal Diclofenac in Management of Perineal Pain Following Perineal Tear During Delivery. JSSN2013; 16 (2): 69-72.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***

ЗМІСТ

АКУШЕРСТВО

Gynodek®: преимущества местных антисептиков у беременных женщин с высоким риском осложнений

Ю.В. Давыдова 35

Ондансетрон в акушерской практике: обзор литературы 49

ГІНЕКОЛОГІЯ

Atopobium vaginae: новый взгляд на этиологию и лечение бактериального вагиноза

Т.Ф. Татарчук, В. Празаускас. 3-4

Рекомендации по диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза

В. Мендлинг 30-32

Современный взгляд на проблему уреаплазменной инфекции

А.А. Гависова, М.А. Твердикова, В.Л. Тютюнник 41-43

Современное послеоперационное обезболивание в гинекологии

Р.А. Ткаченко, Е.В. Грижимальский. 52-53

МАМОЛОГІЯ

Лечение мастодинии и масталгии в пери- и постменопаузе

Г.Х. Ханафиев 29

РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

Замершая беременность как актуальная проблема клинической репродуктологии при проведении программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов

Е.Б. Рудакова, Л.Ю. Замаховская, Т.В. Стрижова и др. 56-57

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Традиции и инновации в диагностике патологии шейки матки. Преемственность или противоречия?

Л.И. Короленкова, В.Г. Хоперия, Н.Ф. Лигирда 36-37

Синдром поликистозных яичников: лабораторная диагностика гиперандрогенного статуса женщины

О.В. Рыкова 58

Роль магнію у здоровому перебігу вагітності

У добре відомій періодичній системі хімічних елементів Д. Менделєєва магнію належить атомний номер 12. Але те, яке місце можна було б відвести магнію за значущістю в людському організмі, навіть важко визначити, оскільки магній – це, без перебільшення, життєво важливий для нас елемент, який знаходиться в усіх тканинах організму та необхідний для нормального функціонування клітин. Доведено, що магній бере участь у більшості реакцій обміну речовин, у регуляції передачі нервових імпульсів та скороченні м'язів, чинить спазмолітичну та антиагрегантну дію. Магнію належить провідна роль у підтриманні судинного тонусу, рівня артеріального тиску і периферичного кровотоку, він необхідний на всіх етапах синтезу білкових молекул. Але особливе значення для здоров'я жіночого організму має достатня забезпеченість магнієм, зокрема в такий відповідальний період його функціонування, як вагітність. Саме ролі магнію у здоровому перебігу вагітності, попередженні небезпечних акушерських ускладнень та вчасному народженні здорової дитини присвячено цей огляд.

На сьогодні в організмі людини виявлено більш ніж 700 магній-залежних білків, при цьому близько 100 з них – у плаценті (Н.К. Тетруашвили и соавт., 2012). Відомо, що як кофактор магній необхідний для функціонування більш ніж 300 ферментів, у тому числі енергетичного метаболізму та синтезу АТФ (О.А. Громова, 2006; J.M. Bourre, 2006). Таким чином магній впливає на регуляцію багатьох біохімічних процесів: бере участь в обміні електролітів, гідролізі аденозинтрифосфату, регуляції гліколізу та окислення жирних кислот, передаванні генетичної інформації, синтезі циклічного аденозинмонофосфату і оксиду азоту в ендотелії судин (Е.А. Горбатова и соавт., 2014). Ураховуючи таку різнобічну роль магнію для нормального функціонування людського організму, необхідність достатнього його надходження не викликає жодних сумнівів, але на жаль, проблема дефіциту магнію та пов'язаних із ним патологічних станів залишається дуже поширеною та актуальною. Яскравим свідченням цього є той факт, що з 1995 р. Всесвітня організація охорони здоров'я класифікувала патологічний стан «недостатність магнію» як захворювання, яке має свій окремий код (Е 61.2 за МКХ-10).

Яку ж кількість магнію ми маємо щодня отримувати з раціону? Згідно з сучасними літературними даними, фізіологічна добова потреба в магнію для дорослих складає близько 400 мг. Необхідна кількість розраховується на основі показника 5 мг/кг/добу. Діти потребують надходження 5-10 мг/кг/добу, а вагітні жінки чи матері, які годують дітей грудним молоком, – 10-15 мг/кг/добу (Ю.В. Чушков, 2012). Отже, **при вагітності потреба у магнію зростає майже в 2-3 рази.** Слід підкреслити, що значення магнію для організму вагітної жінки зростає починаючи з найбільш ранніх її термінів, а паралельно зі збільшенням терміну вагітності концентрація магнію зменшується, що певною мірою дозволяє розглядати вагітність як стан фізіологічного дефіциту магнію (А.Л. Унанян и соавт., 2014). Слід пам'ятати, що підвищена потреба в магнію нікуди не зникає і після народження дитини, адже за ним настає період грудного вигодовування, під час якого метаболізм жіночого організму характеризується не меншою інтенсивністю. Ці об'єктивні факти обґрунтовують необхідність ранньої та тривалої корекції дефіциту магнію у вагітних і жінок, які годують грудним молоком.

Окрім фізіологічно зумовленого підвищення потреби у магнію, його дефіцит під час вагітності може виникати під впливом багатьох факторів. Найбільш вагомим серед них є недостатнє надходження магнію з їжею внаслідок незбалансованого харчування вагітної (рафінована їжа, газовані напої, вуглеводи, що легко засвоюються, м'яка вода й інше). Не менш важливою причиною дефіциту магнію є порушення його всмоктування, які можуть виникати за наявності супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту (гастрити, ентерити, синдром мальабсорбції, дисбіоз тощо). Посилене виведення магнію з організму як причина його дефіциту зустрічається на фоні систематичного застосування проносних засобів, терапії діуретиками, а також при патології нирок. Особливу групу ризику розвитку недостатності магнію становлять жінки з такою екстрагенітальною патологією, як цукровий діабет, гіпертиреоз, гіпопаратиреоз, захворювання серця, артеріальна гіпертензія (Н.К. Тетруашвили и соавт., 2012). Окрему групу жінок, які мають тривалий і виражений дефіцит магнію, складають пацієнтки, що живуть у стані підвищеного нервового, фізичного та емоційного напруження або страждають на депресію (О.А. Громова, 2006; А.А. Спасов, 2000). Відомо, що відносний дефіцит іонів магнію та піридоксину виникає внаслідок регулярного прийому оральних контрацептивів чи засобів для замісної гормональної терапії (J. Higdon, 2005).

Магній і функціонування плаценти

Окрім ролі універсального регулятора багатьох біохімічних процесів в організмі в цілому, під час вагітності збільшується значення магнію як специфічного фактора, необхідного для повноцінного функціонування плаценти та системи «мати-плацента-плід». Остання формується і активно функціонує починаючи вже з найбільш ранніх термінів вагітності і до самого народження дитини. Серед тканин людського організму плацента характеризується одним із найвищих рівнів вмісту магнію. Плацентарні магній-залежні білки контролюють (Н.К. Тетруашвили и соавт., 2012):

- енергетичний метаболізм і обмін речовин у плаценті;
- стан м'язової, імунної, сполучнотканинної систем;
- проліферацію та апоптоз клітин.

Дефіцит магнію закономірно призводить до зменшення його загальної кількості у плаценті в комплексах як з АТФ, так і з білками. Зниження активності магній-залежних плацентарних білків зумовлює неповноцінне функціонування плаценти. Як відомо, успішна вагітність значною мірою залежить від адекватної імплантації та плацентації з встановленням повноцінного кровотоку в системі «мати–плацента–плід», тому дефіцит магнію може порушити нормальний процес плацентації та призвести до загрози переривання вагітності в першому триместрі або до розвитку в подальшому фетоплацентарної недостатності. Таким чином, стає зрозуміло, що достатня забезпеченість організму жінки магнієм у період вагітності абсолютно необхідна для підтримання біологічних функцій плаценти та системи «мати–плацента–плід» у цілому.

Які ускладнення вагітності можна попередити шляхом корекції дефіциту магнію?

На сьогодні добре відомо, що дефіцит магнію під час вагітності може викликати небажані наслідки як із боку організму майбутньої матері, так і з боку плода (J. Durlach et al., 2002). Дефіцит магнію проявляється підвищенням тонусу матки (А.Г. Камкин и соавт., 2004), сприяє значному підвищенню ризику розвитку тромбофілії (Н.К. Тетруашвили и соавт., 2009) та, як згадувалося вище, зниженню активності магній-залежних плацентарних білків (Г.Т. Сухих и соавт., 2008). Тому ефективна корекція дефіциту магнію (починаючи вже з ранніх термінів вагітності) із застосуванням сучасних безпечних препаратів, що містять цей елемент, є патогенетично обґрунтованим і перспективним напрямком попередження низки небезпечних ускладнень, насамперед невиношування вагітності та передчасних пологів.

Позитивний вплив препаратів магнію на перебіг вагітності зумовлений такими фармакологічними ефектами, як зниження тонусу матки, вазодилатація та відповідне поліпшення кровотоку в судинах плаценти, зниження агрегації тромбоцитів, регуляція судинного тонусу тощо (В.Н. Серов и соавт, 2013). Ці препарати традиційно використовуються в акушерсько-гінекологічній практиці в комплексній терапії **загрози переривання вагітності та звичного невиношування вагітності,** яке, беззаперечно, є однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства та гінекології. Показано, що клінічні симптоми загрози переривання вагітності корелюють зі зниженням концентрації магнію у сироватці крові (R. Smolarczyk et al., 1997). Залежно від наявності та вираженості клінічних симптомів, а також від мети (терапевтична чи профілактична) застосовують парентеральні або таблетовані форми сполук магнію. При цьому профілактичне призначення препаратів магнію пацієнткам із наявністю невиношування вагітності в анамнезі має не менше значення, ніж їх застосування з лікувальною метою. Ефективність перорального застосування органічних солей магнію до 25-го тижня вагітності з метою профілактики була продемонстрована у відомому метааналізі 7 клінічних досліджень за участю 2689 пацієнток, виконаному експертами Кокранівського співтовариства (M. Makrides, C.A. Crowther, 2001). Зокрема, ризик загрози переривання вагітності вдалося знизити на 62% (відносний ризик – ВР – 0,38; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,16-0,90). Цікаві результати були нещодавно отримані у ході ретроспективного аналізу російських учених (М.С. Зайнулина и соавт, 2013), які виявили, що після терапії комбінованим препаратом на основі магнію лактату та піридоксину у вагітних жінок із загрозою переривання вагітності відзначалося зменшення або зникнення клінічних симптомів цього стану, а також нормалізація параметрів тромбоцитарного гемостазу, різноманітним порушенням якого, як відомо, сьогодні відводять істотну роль в етіопатогенезі звичного невиношування вагітності.

Дефіцит магнію також тісно пов'язаний із ризиком **передчасних пологів,** які є важливою медичною проблемою в усьому світі у зв'язку зі значним використанням ресурсів системи охорони здоров'я, пов'язаним із необхідністю інтенсивного неонатального догляду, високими показниками неонатальної смертності, а також із довготривалими негативними наслідками для здоров'я немовлят, що народилися передчасно з низькою та дуже низькою масою тіла. Магній бере участь у підтриманні електричної рівноваги клітин, і на фоні його нестачі в процесі деполяризації збудливість клітин різко підвищується. Унаслідок цього відкриваються кальцієві канали, а з саркоплазматичного ретикулуму виходять іони кальцію, який запускає взаємодію актину з міозином, а також викликає скорочення м'язів. Таким чином, унаслідок дефіциту магнію підвищується скоротливість матки, що може спровокувати передчасні пологи (Е.А. Горбатова и соавт., 2014). Здатність корекції дефіциту магнію позитивно впливати на ризик передчасних пологів у клінічній практиці була продемонстрована у вищезгаданому метааналізі (M. Makrides, C.A. Crowther, 2001), згідно з результатами якого прийом органічних солей магнію до 25-го тижня вагітності призводив до зниження ризику передчасних пологів на 27% (ВР 0,73; 95% ДІ 0,57-0,94), а ризику народження дітей із низькою масою тіла – на 33% (ВР 0,67; 95% ДІ 0,46-0,96).

Найбільш загрозливими та небезпечними для життя матері та майбутньої дитини наслідками дефіциту магнію під час вагітності є прееклампсія та еклампсія, за якої рівень магнію може знижуватись у декілька разів. Слід зазначити, що саме еклампсія стала тим показанням, із якого розпочалась історія застосування магнію в клінічній практиці: у 1906 р. французький акушер М. Бертран уперше використав магній для зняття судом при еклампсії. Прееклампсія, яка за відсутності адекватного лікування здатна трансформуватися в еклампсію, характеризується постійним підвищенням артеріального тиску, підвищеною агрегацією тромбоцитів і симптомами ураження органів (включаючи печінку, нирки, головний мозок). Терапія парентеральними препаратами сульфату магнію переконливо довела свою ефективність як невідкладна терапія прееклампсії з позицій доказової медицини: метааналіз 6 клінічних досліджень (більш ніж 11 000 вагітних) продемонстрував, що вона більш ніж вдвічі знижувала ризик розвитку еклампсії (ВР 0,41; 95% ДІ 0,29-0,58) та на 46% зменшувала показник материнської смертності (L. Duley et al., 2010). Цікаві дані також нещодавно отримали шведські дослідники (M. Bullarbo et al., 2013) щодо впливу замісної терапії препаратами магнію на артеріальну гіпертензію, яка є одним із ключових проявів прееклампсії, на пізніх термінах вагітності. У рамках рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження вагітні жінки після 25-го тижня вагітності отримували перорально цитрат магнію в дозі 300 мг або плацебо. Було продемонстровано, що на фоні медикаментозної компенсації дефіциту магнію середній діастолічний артеріальний тиск на 37-му тижні вагітності був статистично вірогідно нижчим, ніж у групі плацебо (p=0,031). Кількість жінок, у яких відзначалося підвищення діастолічного артеріального тиску на ≥15 мм рт. ст., було достовірно меншим у групі магнію, ніж у групі плацебо (p=0,011). Також спостерігався зворотній зв'язок між екскрецією магнію з сечею під час вагітності та діастолічним артеріальним тиском (p=0,005), що, на думку дослідників, свідчить про те, що магній бере безпосередню участь у регуляції артеріального тиску і підвищення діастолічного артеріального тиску при вагітності може зумовлюватися саме дефіцитом магнію.

На особливу увагу заслуговує також питання **віддалених наслідків дефіциту магнію під час вагітності для здоров'я майбутньої дитини.** Є дані, що дефіцит магнію під час вагітності може бути причиною затримки внутрішньоутробного розвитку плода (Н.Г. Кошелева, 1999; R. Berger, Y. Garnier, 2000). Гіпотрофія плода виникає внаслідок недостатнього надходження магнію від матері через плаценту, а також через зниження об'єму циркулюючої плазми та порушення синтезу білка. Окрім білкової недостатності, дефіцит магнію призводить до порушення енергообміну клітин і посилення трансмембранного обміну у плода. Звичайна нестача магнію в раціоні вагітної згодом може зумовлювати затримку фізичного і психічного розвитку, труднощі з навчанням, а також поведінкові проблеми в дитини (J.M. Bourre, 2006). З хронічним магнієвим дефіцитом деякі дослідники також пов'язують розвиток синдрому раптової смерті немовлят (J. Durlach et al., 2002). Доведено, що антенатальне призначення магнію вагітним жінкам з ризиком передчасних пологів має нейропротекторні властивості по відношенню до плоду. Так, результати метааналізу п'яти рандомізованих контрольованих досліджень за участю 6145 новонароджених (L.W. Doyle et al., 2012) продемонстрували, що допологова терапія сульфатом магнію, яку отримували пацієнтки з ризиком передчасних пологів, значно знижувала ризик розвитку церебрального паралічу у немовлят із дуже низькою масою тіла при народженні (ВР 0,69; 95% ДІ 0,54-0,87). Крім того, антенатальна терапія сульфатом магнію позитивно позначалась і на подальшому неврологічному розвитку цих дітей: було відзначено зниження частоти істотної моторної дисфункції в ранньому дитинстві (ВР 0,61; 95% ДІ 0,44-0,85; 4 дослідження; 5980 новонароджених).

Які препарати доцільно обрати для тривалої корекції дефіциту магнію?

Оскільки хронічний дефіцит магнію під час вагітності часто призводить до розвитку серйозних ускладнень, він має бути компенсований. Сьогодні ця проблема успішно вирішується шляхом етіопатогенетичної фармакотерапії лікарськими препаратами, що містять магній. Але слід ураховувати, що в таких випадках зазвичай необхідний тривалий курс лікування протягом багатьох місяців. Тому при виборі конкретних препаратів для корекції дефіциту магнію в акушерсько-гінекологічній практиці окрім власне клінічної ефективності на перший план виступають такі критерії, як безпека препаратів і біодоступність магнію у їх складі.

Неорганічні солі магнію, які першими почали застосовуватися в клінічній практиці, традиційно відносять до першого покоління препаратів магнію, а органічні солі – до другого покоління (О.А. Громова, 2006; В.М. Сидельникова, 2002). Якщо йдеться про вибір препаратів магнію для тривалої корекції дефіциту магнію, то сьогодні в акушерсько-гінекологічній практиці з цією метою використовують лікарські форми на основі органічних солей магнію для перорального прийому. Це пов'язано з їх явними перевагами: порівняно з неорганічними солями органічні солі магнію не тільки значно краще засвоюються, але й мають кращу переносимість, рідше зумовлюючи розвиток небажаних ефектів з боку травного тракту (C. Coudray et al., 2005; M. Firoz, M. Graber, 2001). Існує достатня кількість лікарських препаратів на основі органічних солей магнію: магнію глюконат, магнію лактат, магнію оротат, магнію цитрат, магнію підолат, магнію тіосульфат, магнію гліцинат, магнію аспарагінат, магнію аскорбіназ та ін. Зокрема, магній у формі лактату в комбінації з піридоксином входить до складу добре відомого оригінального таблетованого препарату Магне-В6, у формі лактату в комбінації з піридоксином і магнію підолатом – до складу Магне-В6 у формі розчину для перорального застосування, у формі цитрату в комбінації з піридоксином – до складу таблетованого препарату Магне-В6 Антистрес. Слід зазначати, що включення піридоксину (вітаміну В6) до складу цих комбінованих препаратів доцільно як з фармакологічної, так і з клінічної точки зору. Відомо, що піридоксин покращує всмоктування магнію у шлунково-кишковому тракті та полегшує його транспортування в клітини. У клінічній практиці корисною є роль піридоксину як регулятора метаболізму нервової системи, адже хронічний стрес і нервове перенапруження є тими поширеними супутніми проблемами, які поряд із дефіцитом магнію зустрічаються у більшості жінок під час вагітності, особливо за наявності в анамнезі акушерських ускладнень (насамперед, звичного невиношування вагітності). До того ж продемонстровано, що недостатність вітаміну В6 під час вагітності асоціюється з прееклампсією, гестаційною непереносимістю вуглеводів, гіперемезисом вагітних, а також неврологічними ускладненнями в новоронароджених (N. Hovdenak, K. Haram et al., 2012).

Які висновки можна зробити для реальної клінічної практики?

Дані про вкрай важливу та незамінну роль магнію в реалізації багатьох біохімічних процесів, значне зростання потреби в ньому під час вагітності та лактації, яке на практиці вкрай складно компенсувати лише за рахунок збалансованого харчування, а також наявні результати фундаментальних і клінічних досліджень дозволяють впевнено рекомендувати включення пероральних препаратів на основі органічних солей магнію до складу комплексної терапії у вагітних. Передусім це стосується вагітних з екстрагенітальною патологією та вагітних, які становлять групу ризику за такими ускладненнями, як загроза переривання вагітності, звичне невиношування вагітності, фетоплацентарна недостатність, передчасні пологи та прееклампсія. Препаратами вибору для тривалої профілактики та корекції вже наявного дефіциту магнію цілком можуть бути сучасні комбіновані препарати на основі органічних солей магнію та піридоксину Магне-В6 (у формі таблеток або розчину для перорального прийому) всесвітньо відомої фармацевтичної компанії «Санофі-Авентіс», які характеризуються такими перевагами:

- висока біодоступність магнію у формі лактату (таблетки Магне-В6), лактату та підолату (розчин для перорального прийому Магне-В6) і цитрату (таблетки Магне-В6 Антистрес), яка додатково підвищується за рахунок включення до їх складу піридоксину;
- висока доведена ефективність і безпека;
- багаторічний досвід застосування в усьому світі;
- незмінно висока якість.

Безумовно, застосування під час вагітності таких сучасних і високоякісних препаратів на основі магнію, як Магне-В6, дозволить повністю розкрити багатогранний потенціал цього незамінного елементу, який має токолітичну, спазмолітичну, седативну, протисудомну, гіпотензивну й антиагрегантну дію та сприяє поліпшенню стану вагітної жінки, попередженню небезпечних ускладнень і вчасному народженню здорової дитини.

Підготувала ***Олена Терещенко***

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

Редакційна колегія

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Олена Терещенко**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Станіслава Шапошнікова**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Антон Вовчек**
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Ірина Сандул**, **Анна Аксьонова**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ **Інна Мартиненко**
ДИЗАЙНЕРИ **Ірина Лесько**, **Наталія Дехтяр**, **Юлія Ромась**, **Олександр Воробйов**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**, **Інна Головко**, **Зоя Маймескул**, **Мирослава Табачук**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

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

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

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

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

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

Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **364-40-28**

Газета віддрукована в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.

Підписано до друку 30.10.2015 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

Инъекционная эффективность в таблетках[1]

при ИППП[2]

astellas

№1 в назначениях антибиотиков[3]

Юнидокс Солютаб®

Доксициклин

Юнидокс Солютаб® — доксициклин с наилучшей переносимостью за счет нейтральной соли моногидрата[4]

1. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб.
3. По данным Аудита врачебных назначений RxTest за период с января 2012г по декабрь 2014 г. в назначениях пероральных форм антибактериальных средств системного применения J01 лидирует компания Астеллас, как в абсолютном числе назначений так и в долевом. ООО «Центр медико-фармацевтической информации и мониторинга».
4. Белоусов Ю. Б. и соавт. Доксициклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы. Consilium medicum 2012; т. 14, №4; с. 40–46.

Інструкція (інформація для фахівців) для медичного застосування препарату Юнидокс Солютаб®

Склад: 1 таблетка містить доксициклін в формі доксициклину моногідрату 100 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. ***Показання.*** Препарат застосовується для лікування різноманітних інфекцій, спричинених чутливими штамами грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, а саме: *інфекції дихальних шляхів:* пневмонія та інші захворювання нижніх дихальних шляхів, спричинені *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Klebsiella pneumoniae* тощо. Пневмонія, спричинена *Mycoplasma pneumoniae*. Лікування хронічних бронхітів, синуситів. *Інфекції сечовивідного тракту:* інфекції, спричинені чутливими штамами виду *Klebsiella, Enterobacter*, а також бактеріями *Escherichia coli, Streptococcus faecalis* тощо. ***Хвороби, що передаються статевим шляхом:*** інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*, включаючи неускладнені уретральні та ендоцервікальні інфекції, та інфекції прямої кишки. Негонококові уретрити, спричинені *Ureaplasma urealyticum (T-mycoplasma)*. М'який шанкр, паховa гранульома, венерична гранульома Юнідокс Солютаб® є альтернативним препаратом для лікування гонореї та сифілісу. *Інфекції шкіри:* акне при необхідності застосування антибіотикотерапії. Оскільки Юнідокс Солютаб® відноситься до групи тетрациклінових антибіотиків, його можна застосовувати при інфекціях, спричинених мікроорганізмами, чутливими до тетрациклінів, а саме: *офтальмологічні інфекції:* інфекції, спричинені чутливими бактеріями *gonococci, staphylococci*, та *Haemophilus influenza*. Трахома, хоча і є інфекційним агентом, але, як показує імунофлуоресценція, не завжди елімінується. *Рикетсійні інфекції:* висипний тиф. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до доксициклину та тетрациклінів або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Будь-які стани, що включають тяжкий ступінь ниркової або печінкової недостатності. Вагітність або період годування грудю. Дитячий вік до 12 років. ***Спосіб застосування та дози.*** Звичайна тривалість лікування становить 5-10 днів. Інфекції, спричинені β-гемолітичним стрептококом, слід лікувати впродовж щонайменше 10 дб. *Дорослим і дітям віком старше 12 років з масою тіла понад 50 кг* у перший день лікування призначають 200 мг/добу на 1 або 2 прийоми, у наступні дні лікування – по 100 мг/добу на 1 прийом щодня. У разі тяжких інфекцій застосовують 200 мг щодня протягом усього періоду лікування. ***Дітям віком старше 12 років з масою тіла до 50 кг* у перший день лікування призначають добову дозу з розрахунку 4 мг/кг маси тіла на 1 прийом, у наступні дні лікування – по 2 мг/кг маси тіла 1 раз на добу щодня. При інфекціях, що важко піддаються лікуванню, застосовують у добовій дозі 4 мг/кг маси тіла протягом усього курсу лікування.** *Застосування препарату для лікування окремих інфекцій. Акне.* Рекомендована доза становить 50 мг на добу разом з їжею чи рідиною протягом 6-12 тижнів. *Гонорея.* Чоловіки: разова доза у кількості 200-300 мг на 1 прийом щодня протягом 2-4 днів або протягом 1 дня по 300 мг 2 рази на добу (другий прийом через 1 годину після першого). Жінки: по 200 мг щодня до повного одужання (у середньому протягом 5 днів). *Уретрити, викликані Chlamydia trachomitis, ендоцервікальні або ректальні інфекції у дорослих, негонококовий уретрит, викликаний Ureaplasma urealyticum* по 100 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. *Гострий епідидимоорхіт, викликаний Chlamydia trachomatis або Meisseria gonorrhoeae* по 100 мг 2 рази на добу протягом 10 днів. *Первинний або вторинний сифіліс* по 200 мг 2 рази на добу протягом 2 тижнів як альтернативна терапія пеніцилінами. *Висипний тиф* залежно від тяжкості захворювання доза становить 100-200 мг однократно. *Пацієнти літнього віку* може знадобитися індивідуальна корекція дозування. *Спосіб застосування.* Таблетку слід запивати достатньою кількістю води. Також перед прийомом можна розвести таблетку щонайменше у 20 мл води для приготування суспензії. Якщо препарат приймати перед сном, необхідно це робити сидячи або стоячи для зменшення виникнення ризику запалення стравоходу та стравохідної виразки. Таблетки бажано застосовувати під час їди. ***Побічні реакції.*** Наступні побічні реакції спостерігалися у пацієнтів, які отримували тетрациклін, включаючи доксициклін. З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, втрата апетиту, дисперсія, нудота, діарея, гострит, блювання, дисфагія, ентероколіт, включаючи стафілококовий ентерит, псевдомембранозний коліт та запалення в анально-генітальній області, що супроводжується надмірним ростом *Candida* (яке клінічно визначається діареєю, глосситом, стоматитом, проктитом, вагінітом), свербіж у ділянці анального отвору, почорніння язика, стоматит. Можливий дефіцит вітаміну В, пов'язаний із пригніченням активності бактерій, що його продукують. У рідких випадках - порушення ковтання; спостерігалися запалення стравоходу та стравохідна виразка. З боку шкіри та підшкірної клітковини: макулопапульозний та еритематозний висип, ексфоліативний дерматит. Нечасто: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, анафілактична пурпура, перикардит та загострення системного червоного вовчака, ексудативна мультиформна еритема, злоякісна ексудативна еритема та токсичний епідермальний некроліз. Фотодерматит (див. також «Особливі застереження при застосуванні») та фотоонколізис. З боку гепатобіліарної системи: пошкодження печінки, що іноді супроводжується панкреатитом при довготривалому лікуванні у пацієнтів із печінковою або ниркової недостатністю; гепатит; поодинокі випадки гепатотоксичності, панкреатит. З боку нирок та сечовивідних шляхів: підвищення рівня сечовини (азоту) у крові, посилення азотемії у пацієнтів із ниркової недостатністю. Метаболізовані тетрациклини викликали синдром, подібний до синдрому Фанконі, включаючи альбумінурію, амінацидурію, ліпофосфатемію, гіпокаліємію та ацидоз у канальцях нирок, інтерстиціальний нефрит. З боку крові та лімфатичної системи: гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, еозинофілія, зниження активності протромбіну, порфірія та ацидоцитоз. З боку нервової системи: виникнення тік'яка у дітей, спричинене підвищенням внутрішньочерепного тиску. У дітей старшого віку та дорослих також повідомлялося про злоякісне підвищення внутрішньочерепного тиску, що супроводжувалося подразненням мозкової оболонки та набряком зорового нерва. Це може супроводжуватись головним болем, нудотою, дзвоном у вухах, запамороченням та нечіткістю зору. Ці зворотні симптоми зникають через кілька днів після припинення застосування препарату. Вестибулярні розлади: шум в вухах, вертіго та розлади зору, такі як галюцинації, скотома та диплопія. З боку опорно-рухового апарату та кісткової тканини: може порушуватися розвиток кісток та зубів. Кістки стають ламкими, а зуби необоротньо змінюють колір. Можливі артралгія та міалгія. З боку ендокринної системи: при довготривалому застосуванні препарату спостерігалося коричнево-червоне забарвлення щитовидної залози, яке, втім, не супроводжувалося порушенням її функції. Також можливі: гіперемія, реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілаксію, псевдоанафілактичну реакцію, анафілактоїдну пурпуру, пониження артеріального тиску, ангіоневротичні набряки, загострення систематичної застійної серозеї, утруднене дихання, спроваткову хворобу, периферійні набряки, такікардію та кропив'яну гарячку.

Представительство «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Украине: 04050, Киев, ул. Пимоненка, д. 13, корп. 7В, оф. 41
Тел. +38 044 490-68-25

Информация для специалистов здравоохранения, распространяемая на специализированных мероприятиях.

astellas
Свет, ведущий к жизни

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Ю.В. Давидова, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України»; **В.І. Кравченко,** к. мед. н., завідувач відділу хірургічного лікування патології аорти ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»;
А.Ю. Лиманська, к. мед. н., провідний науковий співробітник, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Особливості ведення вагітності і пологів у жінок із синдромом Марфана

Ю.В. Давидова

В.І. Кравченко

А.Ю. Лиманська

У сучасному світі істотно зростає кількість спадкових захворювань серед вагітних. Деякі з них супроводжуються ураженням аорти, що призводить до формування й розвитку аневризми та розшарування стінки аорти. До таких захворювань належить синдром Марфана (СМ)[3, 8].

СМ – генетично детерміноване захворювання, пов'язане із вродженим дефектом 15-ї хромосоми, успадковане за аутосомно-домінантним типом і проявляється ураженням опорно-рухового апарату, органів зору та серцево-судинної системи.

Діагноз СМ часто складно встановити, що зумовлено наявністю уражень у різних органах і системах організму та потребує консультації лікарів різних спеціальностей. Критерії діагностики цієї патології розробила (Ghent nosology, 1996), а потім переглянула й доповнила (revised Ghent nosology, 2010) група науковців різних спеціальностей за підтримки національної фундації СМ (США) у м. Гент (Бельгія).

Встановлення діагнозу СМ, за Ghent nosology, у разі відсутності сімейного анамнезу здійснюється лише за одним великим критерієм у двох системах і за наявності ураження третьої системи. Якщо виявлено мутацію *FBN1* як причину СМ, то клінічно достатньо одного великого критерію в одній системі та ураження іншої. Для осіб, які перебувають у родинних зв'язках із пацієнтом, у якого діагностовано СМ, достатньою є наявність великого критерію в сімейному анамнезі, а також одного великого критерію в одній системі та ураження іншої [3, 8].

Поширення хвороби становить 1:10 000. Головним проявом захворювання та основною причиною смерті є розвиток серцево-судинних ускладнень. Насамперед до них належать формування аневризми висхідної аорти з розвитком аортальної регургітації або без такої та розшарування аорти. У всіх жінок із патологією аорти вагітність асоціюється з високим ризиком, а ураження аорти є однією з провідних причин материнської смертності [2, 5].

У жінок із СМ і нормальним діаметром кореня аорти ризик розшарування стінки аорти та виникнення інших серйозних ускладнень з боку серця під час вагітності становить 1% [5-7, 10]. У вагітних із СМ збільшення діаметра кореня аорти >4 см або його наростання під час вагітності є факторами ризику розшарування стінки. У пацієнток із СМ і діаметром кореня аорти >45 мм планування вагітності не рекомендується, необхідно розглянути питання про попереднє оперативне втручання. Розшарування стінки спостерігається рідко, якщо діаметр кореня аорти становить <40 мм, хоча повністю виключити ризик цього ускладнення неможливо за будь-якого діаметра судин. Якщо діаметр аорти становить 40-45 мм, слід ураховувати інші фактори ризику розшарування стінки аорти (обтяжений спадковий анамнез тощо). Важливу роль відіграє площа поверхні тіла, особливо у жінок низького зросту. Після виконання планового протезування кореня аорти в жінок зберігається ризик виникнення «гострих аортальних подій» із боку начебто інтактної аорти. Крім загрозливого для життя ускладнення у вигляді розшарування стінки аорти, у таких хворих може розвинутися аортальна, мітральна регургітація, яка призводить до таких ускладнень, як надшлуночкові аритмії або серцева недостатність, особливо за наявності регургітації середнього або тяжкого ступеня до вагітності [4, 5].

Доведено, що виношування вагітності при СМ пов'язане з підвищеним ризиком розвитку диссекції аорти, спричиненої змінами гемодинаміки та гормонально опосередкованим зменшенням кількості мукополісахаридів і втратою еластичних волокон у стінці аорти. Вивчаючи міжнародний досвід із надання спеціалізованої допомоги вагітним із СМ за останні десять років, виявлено дані про 29 випадків – середній вік пацієнток становив 30±4 роки, 18 пацієнток мали розшарування висхідної аорти, 9 – низхідної аорти і 2 – обох відділів аорти. У 19 пацієнтів дилатацію аорти було встановлено до вагітності, а у 4 жінок в анамнезі були виконані хірургічні втручання на аорті. У 8 вагітних СМ діагностовано лише після виникнення ускладнень. У 5 вагітних диссекція аорти розвинулась у терміні 13-20 тижнів, у 18 – у терміні 24-40 тижнів, а у 6 жінок – після пологів (від доби після розродження до 3 міс постнатального періоду). Слід зазначити, що у 5 пацієнток спостерігалося розширення висхідної аорти, яке потребувало хірургічного втручання під час вагітності, і у 2 хворих стався внутрішньочерепний крововилив після пологів (через 30 хв і 6 тижнів після пологів). У 4 жінок із розшаруванням аорти встановлено антенатальну загибель плода, у тому числі в 2 випадках материнської смерті (материнська смертність становила понад 50%) [1, 4, 6, 7, 9, 10].

Кардіохірургічні втручання (28 випадків) виконано перед розродженням у 6 жінок, після розродження – у 15, одразу після кесаревого розтину – у 7 пацієнток. Слід наголосити, що у повідомленнях авторів наведено дані про диссекцію аорти у вагітних, у яких до вагітності діаметр аорти становив <40 мм.

За даними невибіркових результатів досліджень останніх десяти років, розрахунковий ризик виникнення диссекції аорти становить 3%, у тому числі 1% при діаметрі аорти <40 мм та більш ніж 10% у вагітних високого ризику (діаметр аорти >40 мм, швидка дилатація, попередня диссекція висхідної аорти). Доцільно звернути увагу на висновки багатьох авторів про те, що вагітність при СМ не вважається event-free (без можливих подій), тому що існує можливість виникнення диссекції аорти навіть за нормального діаметра аорти [2, 4, 6, 7].

На окрему увагу заслуговує питання планування сім'ї в цій групі жінок, що зумовлюється низкою факторів: ризиком успадкування плодом СМ (25-50%), доволі високим ризиком виникнення життєзагрозливих серцево-судинних ускладнень навіть за умов успішного завершення вагітності в терміні >37 тижнів.

Продовження на стор. 14

Таблиця. Діагностичні критерії СМ Ghent nosology (1996)

Великі	Малі
Патологія опорно-рухової системи	
Килеподібна деформація грудної клітки Лійкоподібна деформація грудної клітки, яка потребує хірургічного лікування Співвідношення довжини верхнього сегмента тіла до нижнього <0,86 або розмах рук/зріст <1,05 Позитивні тести зап'ястя і великого пальця Сколіоз >20° або спондилолістез Зменшення розгинання ліктьових суглобів (кут <170°) Медіальне зміщення внутрішніх щиколоток за рахунок повздовжньої плоскостопості Протрузія вертлюжних впадин	Лійкоподібна деформація грудної клітки Гіпермобільність суглобів Високе аркоподібне піднебіння зі скупченістю зубів Особливості лицьового черепа (доліхоцефалія, гіпоплазія виличної кістки, енофтальм, ретрогнатія, косо опущені складки повік)
Зміни скелета відповідають великому критерію, якщо виявляють не менше 4 із вищенаведених 8 великих ознак. Опорно-руховий апарат уражений, якщо виявляють не менше 2 великих (усі 8 великих ознак) або 1 великий і 2 малі критерії	
Патологія органа зору	
Ектопія кришталика	Плоска рогівка (за даними кератометрії) Збільшення довжини очного яблука (міопія) Гіпоплазія райдужної оболонки або гіпоплазія циліарного м'яза (утруднення міозу)
Орган зору уражений за наявності 1 великого або 2 малих критеріїв	
Патологія серцево-судинної системи	
Ектазія висхідного відділу аорти на рівні синусів Вальсальви (± недостатність аортального клапана) Розшарування висхідного відділу аорти	Пролапс мітрального клапана (± мітральна регургітація) Ектазія легеневої артерії в осіб віком <40 років Кальцифікація мітрального кільця в осіб віком <40 років Ектазія або розшарування низхідної грудної або черевної аорти в осіб віком <50 років
Серцево-судинна система уражена за наявності 1 великого або 1 малого критерію	
Патологія дихальної системи	
	Спонтанний пневмоторакс Апікальні були
Дихальна система уражена за наявності 1 малого критерію	
Патологія шкіри та м'яких тканин	
	Атрофічні стрії, не пов'язані з корекцією маси тіла, вагітністю, стресом Рецидивна чи оперована грижа
Шкіра (м'які тканини) уражені за наявності 1 малого критерію	
Патологія твердої мозкової оболонки	
Попереково-крижова ектазія твердої мозкової оболонки (за даними комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ))	
Сімейність/спадковість	
Батьки, діти або сибси (брати, сестри), у яких є вищезазначені критерії Незалежна мутація *FBN1* визначена як причина СМ Наявність гаплотипу, подібного до мутації *FBN1*, який успадковується нащадками й однозначно асоційований із діагнозом СМ у сім'ях	
Сімейність/спадковість наявні, якщо є 1 малий критерій	

Ю.В. Давидова, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України»; **В.І. Кравченко,** к. мед. н., завідувач відділу хірургічного лікування патології аорти ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»; **А.Ю. Лиманська,** к. мед. н., провідний науковий співробітник, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Особливості ведення вагітності і пологів у жінок із синдромом Марфана

Продовження. Початок на стор. 13

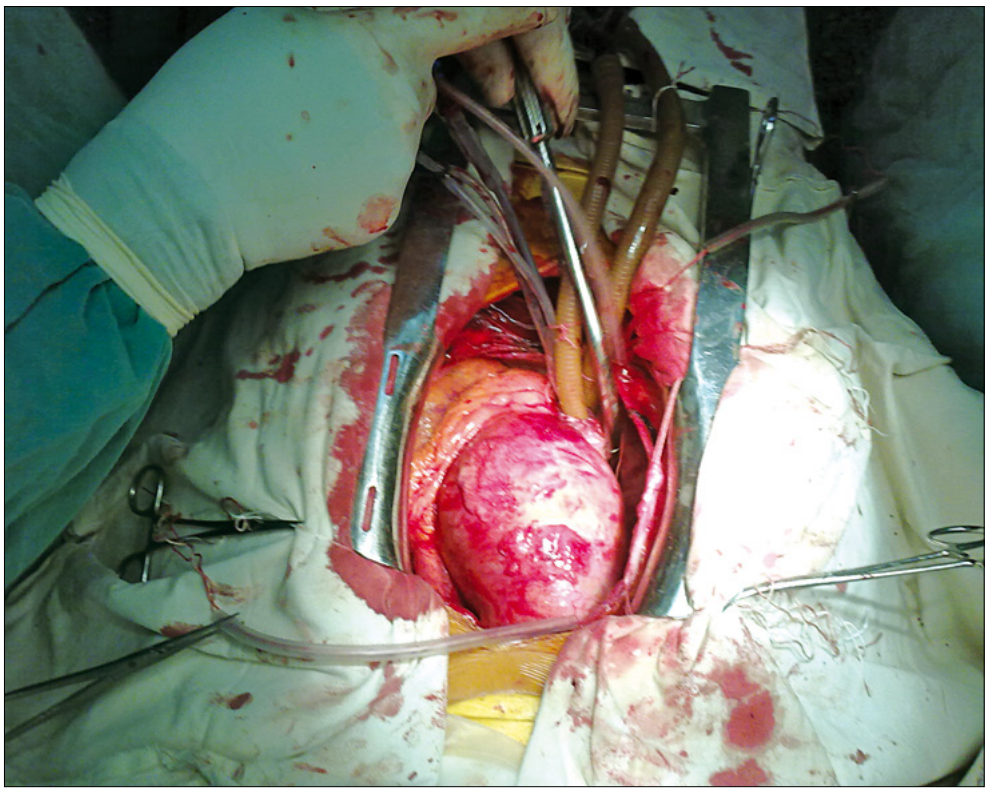


Рис. 1. Етап підключичного штучного кровообігу

Преконцепційне консультування та перинатальний консиліум для жінок із СМ мають проводити кардіохірурги, кардіологи та акушери-гінекологи – бажано до настання вагітності або в терміні до 10 тижнів після ретельного обстеження, у тому числі генетичного дослідження каріотипу плода, що зумовлено ризиком успадкування плодом цього синдрому (25-50%).

Так, на підставі результатів проведених проспективних досліджень 125 пацієнток середнього віку 21±15 років із СМ, які зверталися з приводу планування вагітності та не мали ознак розширення кореня аорти, доведено, що показник 5- та 10-річного виживання у них становив 95 та 88%, а показник виживання без ускладнень – 78 і 66% відповідно. В 10% пацієнтів розвивалася диссекція аорти та у 24% було проведено профілактичне кардіохірургічне втручання. Ризик смерті значно зростав у разі виконання оперативного втручання за невідкладними показаннями, які спричинили аритмії, диссекція або розрив резидуальної аорти, ендокардит, внутрішньочерепний та внутрішньоспинальний крововилив [2, 8].

Слід наголосити, що, незважаючи на ефективне медикаментозне та хірургічне лікування при СМ, реалізація репродуктивної функції пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень та передчасної смертності навіть після успішного розродження в будь-якому терміні вагітності. Частота фатальних ускладнень зростає у жінок із диссекцією типу А, проте вони можуть виникати й після профілактичної хірургічної корекції кореня аорти та оперативних втручань на мітральному клапані.

Серед суто перинатальних ускладнень у жінок із СМ слід ураховувати:

– ризик виникнення спонтанних передчасних пологів унаслідок передчасного розриву плодових оболонок;

– необхідність дострокового розродження перед оперативним втручанням у разі досягнення терміну життєздатності плода;

– можливість виникнення ятрогенних передчасних пологів (після проведення кардіохірургічного втручання під час вагітності);

– ризик виникнення порушень у матково-плацентарному та плацентарно-плодовому кровообігу після виконання кардіохірургічного втручання з використанням апарату штучного кровообігу, внаслідок чого існує висока ймовірність зниження перфузії плаценти;

– затримку росту плода;

– високий ризик антенатальної загибелі плода в разі виникнення диссекції аорти.

Залежно від діаметра аорти жінкам із патологією аорти під час вагітності кожні 4-6 тижнів і через 6 міс після пологів слід проводити ехокардіографію (ЕхоКГ). Вагітна жінка має перебувати під наглядом досвідченого кардіолога та акушера, що мають уявлення про можливі ускладнення. Лікування бета-адреноблокаторами може привести до зниження частоти дилатації аорти та поліпшення показників виживання. Рекомендують застосування бета-адреноблокаторів у пацієнток із СМ під час вагітності для профілактики розшарування стінки аорти. Під час лікування бета-адреноблокаторами необхідно контролювати внутрішньоутробний розвиток плода та його відповідність ультразвуковим фетометричним критеріям.

Пацієнткам із СМ рекомендують виконувати оперативне втручання до вагітності, якщо діаметр висхідної аорти становить ≥45 мм. В інших пацієнток із дилатацією аорти хірургічне лікування до вагітності обґрунтовано, якщо діаметр висхідної аорти становить ≥50 мм. У жінок низького зросту слід брати до уваги площу поверхні тіла. Індекс діаметра аорти >27 мм/м^2 асоціюється з високим ризиком розшарування стінки аорти, тому в цьому разі обґрунтовано профілактичне хірургічне втручання. Якщо під час вагітності спостерігається наростаюча дилатація аорти, а плід іще нежиттєздатний, то можливе виконання реконструктивної операції на аорті до пологів. Якщо плід життєздатний, слід провести кесарів розтин, а потім операцію на аорті. Кесарів розтин має виконуватися в лікувальному закладі, у якому є відділення кардіоторакальної хірургії та неонатальної інтенсивної терапії. Розшарування стінки висхідної аорти під час вагітності – це невідкладний стан, що потребує негайного хірургічного втручання. Тому якщо плід життєздатний, виконується кесарів розтин за ургентними показаннями, а згодом – реконструктивна операція на аорті. Існують випадки, коли після вилучення плода починалося хірургічне втручання на аорті й операція кесарів розтин закінчувалася паралельно із транторакальним втручанням. У разі симультанного абдомінального розродження та проведення кардіохірургічної операції із використанням штучного кровообігу необхідно враховувати високу ймовірність маткової кровотечі та бути готовими до її зупинення всіма можливими методами, у тому числі до проведення емболізації маткових артерій і пангістеректомії.

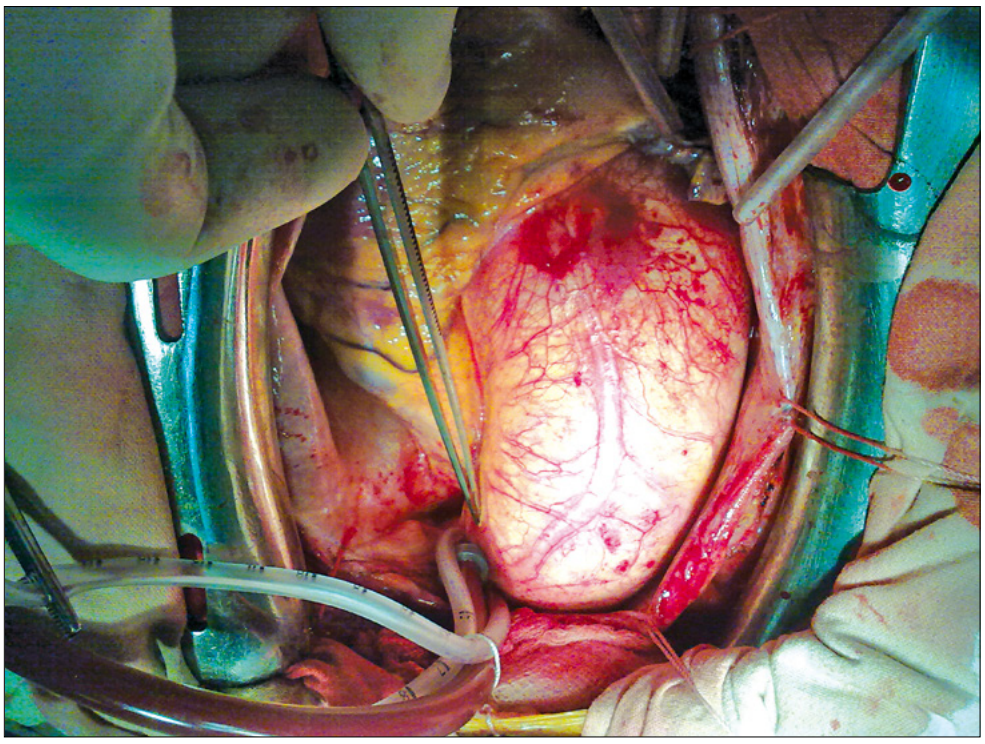


Рис. 2. Артеріальна канюлізація дуги аорти

Первинна мета ведення пацієнтки з дилатацією висхідної аорти під час пологової діяльності – зменшити напругу на серцево-судинну систему під час переймів та періоду вигнання. Якщо жінка отримувала бета-адреноблокатори під час вагітності, то лікування слід продовжити в перипартальному періоді. Якщо діаметр висхідної аорти становить до 40 мм, рекомендуються вагінальні пологи під регіонарною анестезією для профілактики різкого підйому артеріального тиску, що може викликати розшарування стінки аорти. У разі якщо діаметр аорти становить 40-45 мм, можливі вагінальні пологи або кесарів розтин. Виконання регіонарної анестезії у пацієнток із СМ може виявитися тяжким завданням з урахуванням наявності сколіозу. Кесарів розтин обґрунтовано, якщо діаметр аорти перевищує 45 мм або існують суто акушерські показання для абдомінального розродження.

У деяких випадках розродження таких пацієнток має бути проведено у високоспеціалізованому акушерському стаціонарі, у якому є можливість залучення кардіохірургічних бригад для надання допомоги у разі розвитку важких кардіальних подій.

З іншого боку, трапляються випадки проведення кардіохірургічних втручань під час вагітності у зв'язку із загрозливою для життя патологією серця і судин. Це дає можливість зберегти життя та покращити його якість у жінки, а також досягти терміну вагітності, за якого плід

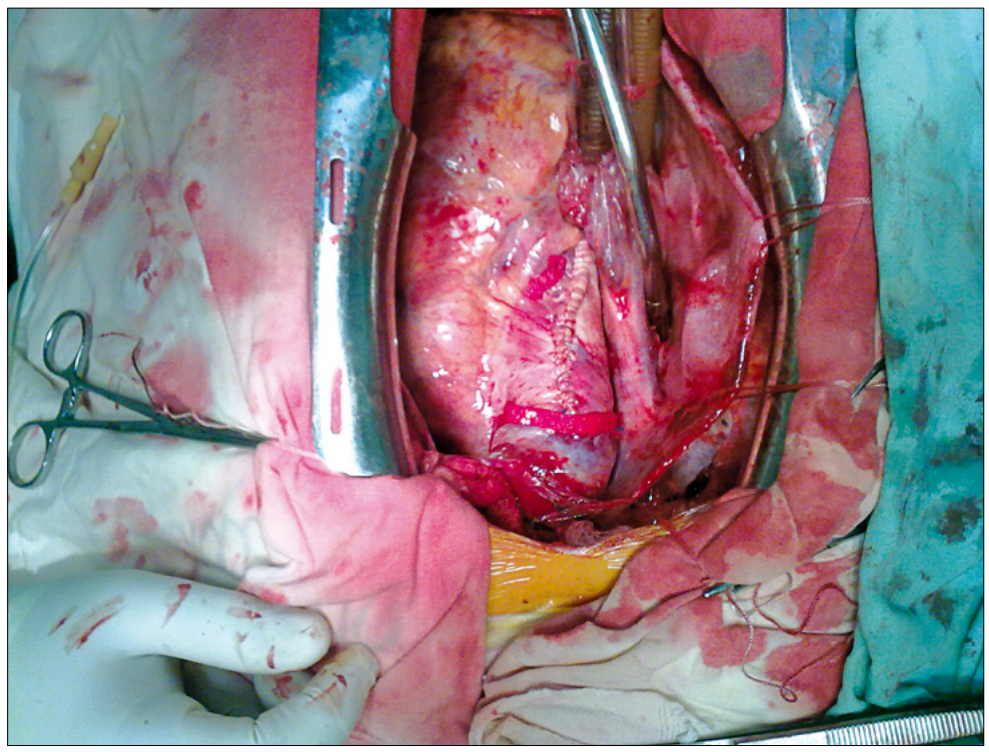


Рис. 3. Заключна корекція аневризми аорти

є життєздатним. Саме такий підхід пропонується у Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів, якому найбільше відповідає модель міжсекторальної взаємодії у системі Національної академії медичних наук України між ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» та ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», яка працює з 2013 р.

Наведемо клінічний випадок. Хвора Ю. госпіталізована в клініку акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ НАМН України» із діагнозом: вагітність 18 тижнів, СМ. Під час обстеження виявлено дилатацію висхідної частини аорти – 62 мм, недостатність аортального клапана III ступеня, СН II-А, ФК III. Спільним консиліумом провідних фахівців двох інститутів (ІПАГ та Національний центр серцево-судинної хірургії) вирішено виконати кардіохірургічне втручання під час вагітності у зв'язку із загрозливим для життя ураженням серцево-судинної системи. Розродження жінки до проведення операції не планувалося у зв'язку з коротким терміном вагітності та нежиттєздатністю плода. В терміні 19 тижнів у ДУ «Національний центр серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова» вагітній проведено кардіохірургічне втручання з використанням апарату штучного кровообігу – операцію Бентала (протезування висхідної аорти та аортального клапана з реімплантацією вічок коронарних артерій у кондуїт) (рис. 1-3). Під час кардіохірургічного втручання та в післяопераційному періоді виконували моніторинг матково-плацентарного та плацентарно-плодового кровообігу з використанням допплер-УЗД. Післяопераційний період минув без ускладнень. На 7-му добу вагітну переведено до акушерського відділення ІПАГ. Під час обстеження: стан вагітної задовільний, отримує антикоагулянтну терапію. При допплер-обстеженні плода патологічних змін не виявлено. Упродовж усього періоду максимального гемодинамічного навантаження вагітна перебувала під спостереженням у відділенні акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ НАМН України». У терміні 38 тижнів вагітній було проведено зміну антикоагулянтної терапії з похідних кумарину на низькомолекулярний гепарин (еноксапарин 4000 анти-Ха МО/0,4 мл).

У терміні 39 тижнів у плановому порядку під загальним знеболенням проведено кесарів розтин із використанням доступу за Пфаненштилем, вилучено живого доношеного хлопчика вагою 2440 г, зростом 48 см, 7/7 балів за шкалою Апгар, загальна крововтрата становила 500 мл. Новонародженому одразу проведено ЕхоКГ, серцево-судинної патології не виявлено. Під час оперативного розродження проводили ЕхоКГ у динаміці, функція протезів повноцінна, у характері серцевої гемодинаміки відхилень не виявлено. З метою запобігання атонії матки під час кесаревого розтину під загальним знеболенням внутрішньовенно введено 100 мкг карбетоцину. Ураховуючи наявність протезів клапана та аорти, антибактеріальну терапію проведено меропенемом у добовій дозі 1,5 г. На 6-ту добу породіллю в задовільному стані переведено до ДУ «ІПАГ НАМН України». З огляду на ризик життєзагрожуючих аритмій, розриву резидуальної аорти, виникнення інфекційного ендокардиту, інтракраніальних та інтраспинальних крововиливів унаслідок прийому антикоагулянтів надано рекомендації з антикоагулянтної терапії та тривалої контрацепції. Проведено бесіду про можливі ускладнення в майбутньому, необхідність ретельного кардіологічного моніторингу (холтер-ЕКГ, ЕхоКГ, за необхідності – магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Узагальнені рекомендації щодо ведення вагітних із СМ

– Жінок із СМ слід інформувати про ризик розвитку розшарування стінки аорти під час вагітності та можливу наявність захворювання у їхніх дітей.

– У пацієнток із СМ та іншими захворюваннями аорти до вагітності необхідно провести дослідження всієї аорти (комп'ютерну томографію, МРТ).

– Жінкам із СМ і діаметром висхідної аорти >45 мм до вагітності показано хірургічне лікування.

– У вагітних жінок із дилатацією аорти, розшаруванням стінки аорти типу В (в анамнезі) або генетичною схильністю до розшарування стінки аорти рекомендується жорсткий контроль артеріального тиску.

– У пацієнток із дилатацією висхідної частини аорти під час вагітності слід проводити ЕхоКГ кожні 4-8 тижнів.

– Для візуалізації аорти у вагітних пацієнток із дилатацією дистального відділу висхідної аорти, дуги аорти або низхідного відділу аорти рекомендується проведення МРТ (без гадолінію).

– Жінкам із діаметром висхідної аорти <40 мм рекомендуються вагінальні пологи.

– Розродження у жінок із дилатацією аорти або розшаруванням стінки аорти (в анамнезі) має проводитися в центрі, у якому є відділення кардіоторакальної хірургії.

– Хірургічне лікування до вагітності обґрунтовано у жінок із захворюванням аорти, що асоційовано з двостулковим аортальним клапаном, якщо діаметр аорти перевищує 50 мм (або 27 мм/м^2).

– Хірургічне втручання на аорті під час вагітності обґрунтовано, якщо діаметр аорти перевищує 50 мм і швидко збільшується.

– У пацієнток із СМ, а також в інших пацієнток із діаметром аорти 40-45 мм можливі вагінальні пологи під епідуральною анестезією.

– У пацієнток із СМ та в інших пацієнток із діаметром аорти >45 мм показано родорозродження шляхом кесаревого розтину.

– Пацієнткам із розшаруванням стінки аорти (у тому числі в анамнезі) вагітність не рекомендується.

Література

1. Akashi H., Tayama K., Fujino T., Onitsuka S., Sakashita H., Aoyagi S. Surgical treatment for acute type A aortic dissection in pregnancy: a case of aortic root replacement just after cesarean section. Jpn Circ J 2000; 64: 729-730.
2. Deanfield J., Thaulow E., Warnes C. Management of grown up congenital heart disease. Eur Heart J 2003; 24:1035-1084.
3. De Paepe A., Devereux R.B., Dietz H.C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet, 1996; 62(4): 417-426.
4. Fedak P.W., de Sa M.P., Verma S., Nili N., Kazemian P., Butany J., Strauss B.H., Weisel R.D., David T.E. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126: 797-806.
5. Goland S., Elkayam U. Cardiovascular Problems in Pregnant Women With Marfan Syndrome. Circulation. 2009; 119: 619-623.
6. Januzzi J.L., Isselbacher E.M., Fattori R., Cooper J.V., Smith D.E., Fang J., Eagle K.A., Mehta R.H., Nienaber C.A., Pape L.A. Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). J Am Coll Cardiol 2004; 43: 665-669.
7. Jondeau G., Nataf P., Belarbi A., Farcot J.C., Iung B., Delorme G., Gandjbakhch I., Bourdarias J.P. Aortic dissection at 6 months gestation in women with Marfan's syndrome: simultaneous Bentall intervention and cesarean section [in French]. Arch Mal Coeur Vaiss. 2000; 93: 185-187.
8. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet, 2010; 47(7): 476-485.
9. Meijboom L.J., Vos F.E., Timmermans J., Boers G.H., Zwinderman A.H., Mulder B.J. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. Eur Heart J 2005; 26: 914-920.
10. Pacini L., Digne F., Boumendil A., Muti C., Detaint D., Boileau C., Jondeau G. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. Int J Cardiol 2009; 136: 156-161.

Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укрпошти»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України
«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»
35272
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»
89326
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»
37632
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»
37635
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»
37639
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»
37633
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»
37634
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ »
37638
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»
37631
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»
86683
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»
49561
НАШ САЙТ:
www.health-ua.com
Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року
У середньому понад 8000 відвідувань на день

Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине

24-25 сентября в г. Киеве под эгидой Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии медицинских наук Украины, Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, а также при информационной и технической поддержке известной международной компании Абботт Лабораториз ГМБХ, выступившей в роли генерального спонсора, состоялась Научно-практическая конференция с международным участием и Пленум Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине». В этом крупнейшем специализированном форуме приняли участие ведущие отечественные и зарубежные ученые, а также более 800 практикующих акушеров-гинекологов из всех регионов Украины. Научная программа конференции была очень насыщенной и содержательной: пленарные и сессионные заседания, сателлитные симпозиумы, лекции и мастер-классы проходили одновременно в семи залах киевского Дома кино. Предложенные организаторами к рассмотрению и обсуждению темы вызвали живой интерес участников – на протяжении всех дней конференции в аудиториях практически не оставалось свободных мест.

Начало первого дня конференции ознаменовалось торжественным открытием, во время которого участников конференции поприветствовали уважаемые члены президиума, а также почетные иностранные гости. Президиум возглавил президент Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, вице-президент НАМН Украины, академик НАМН Украины, профессор Валерий Николаевич Запорожан. На церемонии открытия также присутствовали глубокоуважаемые гости – глава Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения доктор медицинских наук Ольга Вадимовна Богомолец и ее заместитель – народный депутат Верховной Рады Украины VIII созыва Ирина Владимировна Сысоенко.

В своем выступлении Ольга Вадимовна выразила глубокую обеспокоенность вопросами качества обеспечения акушерско-гинекологической помощи беременным женщинам Украины, в частности жительницам восточных областей, в условиях сложившейся в стране непростой ситуации. Особое внимание она уделила основным задачам профессиональных ассоциаций – формированию совершенно новой структуры здравоохранения и подготовке унифицированных клинических протоколов, направленных на улучшение качества оказания медицинской помощи жителям Украины. По мнению главы Комитета Верховной Рады Украины, унифицированные протоколы должны содержать рекомендации по применению именно действующих веществ, а не использовать коммерческие названия препаратов, что позволит упростить закупочные функции органов здравоохранения и улучшить лекарственное обеспечение медицинских учреждений.

В свою очередь, заместитель председателя Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения Ирина Владимировна Сысоенко отметила, что статистические данные о большом количестве случаев рака молочной железы в Украине вызывают определенную обеспокоенность. Поэтому для решения этого вопроса существует острая необходимость в создании программ, направленных на профилактику и раннюю диагностику данной патологии. В связи с этим в 2015 году ею был подан законопроект, предусматривающий уменьшение продолжительности рабочего дня для беременных и женщин, имеющих детей в возрасте до 3 лет, а также создание работодателями на предприятиях, в организациях и учреждениях специализированных комнат для кормящих матерей. Данная инициатива, направленная на пропаганду грудного вскармливания, была поддержана множеством международных организаций, в том числе и UNICEF. В завершении своего выступления Ирина Владимировна обратилась к присутствующим специалистам здравоохранения с призывом принимать активное участие в популяризации грудного вскармливания как одного из основных методов первичной профилактики рака молочной железы.

С приветственным словом от имени Президента Европейского совета и коллегии акушерства и гинекологии (EBCOG) и Европейского союза медицинских специалистов (UEMS) Тахира Махмуда выступил доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика Андрей Владимирович Ткаченко:

– Украина является очень важным членом EBCOG. Вместе мы разделяем обязанности по улучшению качества здоровья женщин и новорожденных путем внедрения высоких стандартов в оказании медицинской помощи и обучении специалистов. Все 37 стран-членов EBCOG сообща работают над продуктивной реализацией целей организации в Европе и за ее пределами. Частично эти обязанности отображаются в стандартах по уходу и лечению беременных, новорожденных и пациенток гинекологического профиля. Стандарты, основанные на современных клинических и научных данных, были созданы после консультации со всеми заинтересованными сторонами в лице ассоциаций акушеров-гинекологов из всех стран европейского региона. Члены EBCOG обеспокоены вариабельностью и неравностью клинических, акушерских и гинекологических подходов к оказанию медицинской помощи в Европе. Поэтому было разработано 2 комплекта общеевропейских стандартов для неонатологической, акушерской и гинекологической практики. Рекомендации, подготовленные EBCOG специально для акушерских и неонатологических служб, включают в себя: наблюдение за беременностью, диагностику возможных осложнений, оказание медицинской помощи в послеродовом и неонатальном периодах. Протоколы для гинекологической практики охватывают ключевые клинические аспекты в таких областях, как сексуальное и репродуктивное здоровье, контроль рождаемости, профилактика и лечение онкологических заболеваний, доброкачественных образований, лечение неотложных состояний в гинекологии. Эти два комплекта документов предназначены для установления стандартов ухода и медицинского обслуживания, которые лечащий врач и государство обязаны обеспечить в целях эффективного и безопасного ведения пациентов. Для активного внедрения в практику данные стандарты будут переведены на национальный язык каждой из стран-членов EBCOG.

Особо торжественным моментом в рамках открытия конференции стала церемония награждения. За особые заслуги в области охраны материнства и детства Памятным знаком Ассоциации акушеров-гинекологов Украины был награжден председатель Постоянной комиссии по оценке профессионального обучения (SCTR) EBCOG, профессор Юрий Владимирофф. Заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук и вице-президент Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Леонид Борисович Маркин поблагодарили отечественных ученых и практикующих врачей и вручили им Почетные грамоты за многолетний самоотверженный труд и особый вклад в охрану материнства и детства Украины.

В своем приветствии директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Геннадьевич Антипкин напомнил участникам конференции об особом значении многопрофильного подхода и широкомасштабной профилактики. Приводя в пример профилактические мероприятия по снижению частоты тяжелых перинатальных осложнений, пороков развития и частоты выполнения кесарева сечения, успешно реализованные врачами-практиками при поддержке ученых Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, Юрий Геннадьевич подчеркнул особую необходимость совместных профилактических подходов при создании новой программы «Репродуктивное здоровье нации» на 2017-2021 годы.

Таким образом, только одна Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине» указала на огромное количество вопросов, требующих пристального рассмотрения в ежедневной практической работе украинских акушеров-гинекологов. В общей сложности в рамках мероприятия состоялось более 15 секционных заседаний, посвященных наиболее актуальным вопросам акушерства, гинекологии, неонатологии и перинатологии, а также педиатрии, онкологии, диетологии и репродуктивной медицины. Кроме того, были проведены различные тренинги и мастер-классы. Отдельные заседания были посвящены вопросам образования, подготовки кадров и улучшения качества оказания медицинской помощи пациенткам акушерско-гинекологического профиля. С обзорами наиболее интересных докладов, прозвучавших в рамках этого масштабного форума, читатели могут ознакомиться на страницах этого и последующего тематических номеров нашего издания.

Подготовил ***Антон Вовчек***

Гестагены в акушерстве и гинекологии: новые грани клинического применения

По материалам Научно-практической конференции с международным участием и Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине» (24-25 сентября 2015 г., г. Киев)

Невынашивание беременности сквозь призму доказательной медицины

Последние доказательные данные, касающиеся методов сохранения беременности на ранних сроках, рассмотрела в своем выступлении **заведующая кафедрой клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко:**

– Ведение пациентов в соответствии с принципами доказательной медицины (ДМ) сегодня свидетельствует о безусловной компетентности врача. ДМ оценивает диагностические и лечебные подходы в соответствии со степенью их доказательности и уровнем надежности, при этом наивысшей степенью доказательности (А) и уровнем надежности (1) характеризуется систематический обзор (метаанализ) рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) высокого качества, отвечающий на один четко сформулированный вопрос. Наименьшую доказательность имеет мнение отдельно взятого эксперта. Начало концепции доказательной медицины положил в 1972 г. британский эпидемиолог Арчи Кокран, который предложил провести своего рода «инвентаризацию» клинических исследований, то есть собрать и обобщить результаты всех когда-либо проводившихся испытаний, чтобы понять, что науке известно точно, а что лишь предполагается с той или иной степенью вероятности. Сегодня именно выводы экспертов Кокрановского сотрудничества помогают клиницистам объективно рассмотреть целесообразность применения тех или иных медицинских вмешательств, в частности новых и традиционных лекарственных средств.

Насколько же обосновано сегодня с позиций ДМ применение гестагенов в поддержке лютеиновой фазы менструального цикла (МЦ)? В мире для применения во время беременности разрешены всего 3 гестагена: дидрогестерон, микронизированный прогестерон и 17-оксипрогестерона капронат (17-ОПК). Кокрановский обзор 2012 г. (M. van der Linden et al.), посвященный поддержке лютеиновой фазы МЦ при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), продемонстрировал значительную пользу прогестерона при применении по данному показанию, а также преимущество дидрогестерона над микронизированным прогестероном. Авторы обзора указывают, что они не обнаружили каких-либо доказательств в пользу определенного пути введения или длительности применения препаратов прогестерона. Особо интересны результаты новейшего РКИ, опубликованного в марте этого года (V. Tomic et al., 2015). В ходе данного исследования европейские ученые сравнили эффективность и переносимость дидрогестерона и микронизированного прогестерона в форме вагинального геля (8%, 90 мг) у 853 женщин с бесплодием, которым было проведено ЭКО/ИКСИ. Его результаты продемонстрировали, что при сопоставимой частоте наступления беременности (28,1% в группе прогестерона в форме вагинального геля в сравнении с 30,3% в группе перорального дидрогестерона (Дуфастон®) показатели общей удовлетворенности пациенток лечением и переносимости препарата были достоверно выше в группе дидрогестерона.

Угроза выкидыша и привычное невынашивание беременности традиционно являются приоритетными проблемами акушерства и гинекологии, хотя единого мнения экспертов по поводу применения гестагенов на ранних сроках беременности пока нет. Что говорит об этом доказательная медицина? Еще в 2007 г. был опубликован метаанализ H.A. Wahabi и соавт., в котором оценивали применение при угрожающем аборте только микронизированного прогестерона. Этот метаанализ включал 2 исследования (n=84). Вагинальный микронизированный прогестерон не продемонстрировал эффективность в снижении риска невынашивания в сравнении с плацебо. Но когда эти же авторы в 2011 г. включили в метаанализ два дополнительных исследования по дидрогестерону (n=337), обновленные результаты доказали снижение риска невынашивания при применении гестагенов в сравнении с плацебо или отсутствием лечения. Следующий метаанализ, выполненный H. Carp в 2012 г. только в отношении применения дидрогестерона при угрожающем аборте (5 исследований, n=660), также подтвердил статистически достоверное снижение риска невынашивания на фоне лечения дидрогестероном в сравнении со стандартной терапией. В группе дидрогестерона выкидыши отмечались в 13% случаев, тогда как в группе плацебо или стандартного постельного режима – в 24% случаев. При этом на фоне применения дидрогестерона в последующем была отмечена более высокая масса тела у детей при рождении, более высокая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни и меньшая частота задержки внутриутробного развития. В данном метаанализе дидрогестерон характеризовался высоким профилем безопасности, не отличавшимся от такового в контрольных группах (плацебо или постельный режим). Приведенные выше данные ДМ в отношении применения гестагенов на ранних сроках беременности при угрожающем выкидыше вынудили пересмотреть клинические рекомендации в развитых странах мира. Так, рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE, 2012) включили прогестины в схемы лечения угрожающего выкидыша, указав на их превосходство перед плацебо по данным метаанализа нескольких исследований. В обновленных рекомендациях Королевского колледжа акушеров и гинекологов Австралии и Новой Зеландии (RANZCOG, 2013) также указано, что для женщин с клиническим диагнозом угрозы выкидыша имеются свидетельства о снижении его риска на фоне использования прогестинов. Этот вывод основан на данных 4 РКИ (n=421, H.A. Wahabi, 2011, в основном это исследования с дидрогестероном), метаанализ которых показал снижение вероятности выкидыша на фоне приема прогестинов в сравнении с плацебо или отсутствием лечения. Наконец, последний систематический обзор H. Carp (2015), результаты которого были впервые представлены в этом году в Берлине в рамках Всемирного конгресса по репродукции человека, подтвердил реальную эффективность дидрогестерона при привычном невынашивании беременности: риск невынашивания достоверно снижался на 29% в сравнении с контрольной группой стандартного лечения (n=509).

На основании данных всех имеющихся на сегодня метаанализов Европейский клуб гестагенов под руководством профессора A.E. Schindler в 2015 г. издал обновленные клинические рекомендации по ведению пациенток с угрозой выкидыша и привычным невынашиванием беременности, в которых рекомендуется использование дидрогестерона на основании консенсуса о том, что при применении этого препарата наблюдается сокращение частоты самопроизвольных выкидышей у женщин с угрозой прерывания беременности, а также у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Дидрогестерон способствует успешному течению беременности, влияет на гестационную перестройку маточно-плацентарных сосудов и обеспечивает полноценную плацентацию. Поэтому при своевременном раннем назначении он может не только снизить риск выкидыша, но и предупредить поздние гестационные осложнения, в том числе преэклампсию и преждевременные роды (A.E. Schindler, 2015). По меткому выражению профессора A.E. Schindler (2013), **«назначение дидрогестерона сегодня – это способ избежать преждевременных родов завтра»**.

Чем раньше начата терапия, тем выше шансы на успешное сохранение беременности. Поэтому использование такого современного высокоэффективного гестагенного препарата, как дидрогестерон, на преконцепционном этапе и в первом триместре беременности позволяет снизить риск невынашивания беременности (в т.ч. привычного) и плацентарной дисфункции, нормализовать имплантацию бластоцисты и обеспечить полноценную перестройку маточных артерий, а значит, адекватный маточный кровоток и нормальное развитие плода. Основные свойства, придающие дидрогестерону уникальность и определяющие его эффективность, следующие:

- высокая селективность к рецепторам прогестерона;
- высокая связывающая способность к рецепторам прогестерона, которая превышает таковую у препаратов прогестерона, идентичных натуральному;
- отсутствие взаимодействия с другими стероидными рецепторами;
- метаболическая нейтральность;
- эффективность при применении в минимальных дозах (20-40 мг);
- высокая биодоступность;
- наличие только одного метаболита с гестагенной активностью;
- способность влиять на синтез оксида азота, прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ) и других факторов, необходимых для успешного наступления и сохранения беременности.

Таким образом, **солидная доказательная база и более чем 50-летняя безупречная история клинического применения Дуфастона, который в настоящее время зарегистрирован в 138 странах мира, дают все основания для его широкого предпочтительного применения у пациенток с угрозой выкидыша и привычным невынашиванием беременности. Сегодня мы просто обязаны учитывать данные ДМ при выборе лекарственного препарата, от которого могут зависеть жизнь и здоровье женщины и ее будущего ребенка.**

Современная гестагенная профилактическая стратегия

О роли профилактического применения гестагенов в обеспечении нормального течения беременности и родов участникам конференции рассказала **заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Жук:**

– На сегодня очевидно, что при ведении пациенток с факторами риска невынашивания беременности необходимо использовать не только адекватные лечебные, но и профилактические стратегии, включающие неоднократную оценку имеющегося риска во время беременности. В группу риска самопроизвольного прерывания беременности входят женщины с бесплодием эндокринного генеза в анамнезе, женщины с привычным невынашиванием беременности, угрозой выкидыша и отягощенным акушерским анамнезом (гестозы, плацентарная дисфункция, задержка внутриутробного развития (ЗВУР)) и некоторыми видами экстрагенитальной патологии. Известно, что от того, как произойдет инвазия трофобласта, зависит дальнейшее течение беременности. На сегодня функционирование желтого тела и плаценты рассматривается как единый процесс, на определенном этапе которого функции желтого тела постепенно берет на себя формирующаяся плацента. От функционирования этих структур, в частности от синтеза прогестерона, зависит нормальное течение беременности и рождение здорового доношенного ребенка. При этом плацента является единственным источником эндогенного прогестерона при сроке беременности до 20 недель. Потребность в прогестероне возрастает по мере увеличения срока гестации, что приводит к формированию и функционированию маточно-плацентарного кровотока, адекватность которого обеспечивается достаточным уровнем оксида азота и ПИБФ. Все это возможно исключительно при достаточной гестагенной насыщенности организма женщины. Гестационная перестройка маточных артерий в ранние сроки беременности обеспечивает хорошее маточно-плацентарное кровообращение. Если же такая перестройка не происходит из-за недостаточного уровня прогестерона, то маточно-плацентарный кровоток закономерно ухудшается, что и определяет дальнейшие разнообразные осложнения.

Прогестерон-зависимым является и состояние эндометрия перед оплодотворением. При неадекватном эндометрии, особенно на фоне НЛФ, нарушается имплантация бластоцисты, происходит неполноценная гестационная перестройка сосудов, что приводит к недостаточному маточно-плацентарному кровотоку и развитию плацентарной дисфункции с ее известными последствиями. Поскольку лечение плацентарной дисфункции малоэффективно, крайне важна этиопатогенетически обоснованная прегравидарная подготовка у женщин групп риска на ранних сроках беременности. Ее ключевым компонентом является гестагенная поддержка. Среди всех имеющихся на рынке гестагенов наиболее обширную доказательную базу имеет дидрогестерон (Дуфастон®). Доказано, что Дуфастон® в 2,5 раза увеличивает васкуляризацию плаценты и уменьшает

Продолжение на стр. 18

Гестагены в акушерстве и гинекологии: новые грани клинического применения

По материалам Научно-практической конференции с международным участием и Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине» (24-25 сентября 2015 г., г. Киев)

Продолжение. Начало на стр. 17

выраженность плацентарной недостаточности, улучшает маточно-плацентарный кровоток и благодаря этому снижает частоту выкидышей по сравнению с другими формами гестагенов. Кроме того, дидрогестерон повышает активность эндотелиальной NO-синтетазы и стимулирует выработку оксида азота, достаточная насыщенность которым является одним из ключевых аспектов нормального течения беременности. Дидрогестерон достоверно улучшает исходы беременности у женщин с угрозой выкидыша и при условии применения начиная с самых ранних сроков беременности снижает риск развития тех патологий, которые характеризуются нарушениями микроциркуляции (гестозы, аномалии прикрепления плаценты и др.), обеспечивает профилактику и снижение частоты ЗВУР. **На сегодня накоплен огромный исторический опыт применения препарата Дуфастон® и получены весомые доказательные данные о его эффективности и безопасности. К настоящему времени уже более 13 млн детей в мире рождены от матерей, которые получали Дуфастон® во время беременности, и он по праву признан одним из наиболее эффективных и безопасных гестагенов.**

Недостаточность лютеиновой фазы цикла: алгоритм действий гинеколога

Основные принципы коррекции недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) МЦ в зависимости от ее ведущего этиологического фактора осветила в своем докладе **заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Ольга Васильевна Булавенко**:

– НЛФ – это состояние, которое проявляется дефицитом прогестерона, укорочением 2-й фазы МЦ менее 11 дней и хронологическим несоответствием состояния эндометрия фазе МЦ. В структуре невынашивания беременности и бесплодия на долю НЛФ приходится от 15 до 25%. К развитию НЛФ предрасполагает множество факторов: стресс, гиперпролактинемия, гипотиреоз, недостаточность витамина D, гиперандрогения, хронический эндометрит и оофорит, эндометриоз, синдром оперированного яичника, индуцированная овуляция в программах ВРТ и др. НЛФ непосредственно приводит к первичному и вторичному невынашиванию беременности, бесплодию, овуляторной дисфункции и последующим гиперпластическим процессам.

Рутинные методы диагностики НЛФ включают клинические (графики базальной температуры), лабораторные (2-3-кратное определение уровня прогестерона в среднюю лютеиновую фазу МЦ, соотношения эстрадиола и прогестерона в среднюю лютеиновую фазу МЦ, а также оценку реологических свойств

цервикальной слизи), ультразвуковые, гистологические и иммунологические исследования. Основные показатели, свидетельствующие о НЛФ при допплерометрическом исследовании в фолликулярную фазу, включают высокий индекс резистентности накануне овуляции вокруг фолликула и недостаточное увеличение скорости кровотока в стенке преовуляторного фолликула (менее 12 см/сек). Особенности кровотока в артериях матки при НЛФ характеризуются повышением пульсационного индекса и индекса резистентности во всех отделах маточных артерий, а также ослаблением или отсутствием кровотока в спиральных маточных артериях. Морфологические изменения эндометрия при НЛФ проявляются в гетерогенности поверхностного маточного эпителия (дисхроноз), отсутствии секреции и сужении просвета желез, а также в изменениях стромально-сосудистого компонента (недоразвитие клубочков и отсутствие спиральных сосудов). На рецепторном уровне отмечается неравномерность экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов на фоне недостаточности последних в железах и строме. За счет этой неравномерности экспрессии эстрогеновых рецепторов и развиваются все последующие изменения и осложнения, в частности гиперпластические процессы и увеличение количества в строме и железах антиангиогенных факторов, в том числе тромбоспондина.

Этиопатогенетически выделяют первичную и вторичную НЛФ. Первичная НЛФ рассматривается как физиологическая и встречается у женщин в возрасте старше 35 лет, когда снижается фертильность и происходит физиологическое снижение выработки прогестерона, а также у девушек в возрасте младше 18 лет. Вторичная НЛФ бывает на фоне так называемых пяти «Г»: гиперпролактинемии, гипотиреоза, гиповитаминоза D_3, гиперандрогении (ГА) и гипергонадотропной овариальной дисфункции, которая отмечается при воспалительных заболеваниях половых органов.

Вне зависимости от непосредственной причины развития НЛФ обязательным компонентом терапии является применение гестагенов. Критериями выбора гестагена при НЛФ считаются его способность вызывать адекватную секреторную трансформацию эндометрия во 2-ю фазу МЦ, доказанное снижение риска прерывания беременности в I триместре и способность обеспечивать адекватный маточно-плацентарный кровоток, начиная с ранних сроков беременности. Всем этим критериям в полной мере отвечает дидрогестерон (Дуфастон®), который имеет в 20 раз более высокую гестагенную активность, чем прогестерон, обеспечивает адекватную трансформацию эндометрия и способствует формированию плаценты с дальнейшей выработкой прогестерона, а кроме того, повышает синтез оксида азота и ПИБФ, обеспечивая адекватный маточно-плацентарный кровоток и дальнейшее нормальное развитие беременности.

При первичной НЛФ гестагены назначают по причине абсолютного дефицита прогестерона в организме женщины. Таким пациенткам дидрогестерон назначается по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день МЦ в течение 3-6 мес с целью обеспечения полноценной секреторной трансформации эндометрия. Лечение вторичной НЛФ включает в первую очередь коррекцию этиопатогенетического фактора (выявление и устранение одного из 5 «Г»), применение препаратов прогестерона и препаратов, которые повышают его продукцию. Если НЛФ развивается на фоне стресс-индуцированной гиперпролактинемии, то комплексная терапия проводится на протяжении 3-6 мес. Она включает рациональную психотерапию, применение производных ГАМК, препаратов магния, растительных препаратов (Циклодинон 40 капель утром 6 мес) и Дуфастона (по 1 таб. 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день МЦ в течение 3-6 мес), который напрямую увеличивает продукцию прогестерона. При наличии пролактиномы с высоким уровнем пролактина в крови применяют ингибиторы его секреции (например, каберголин), при уровне пролактина ниже 800 МЕ/л – Циклодинон и Дуфастон® с 11-го по 25-й день МЦ.

Если НЛФ возникает на фоне гипотиреоза, то на первом этапе проводится заместительная гормональная терапия гормонами щитовидной железы (ЩЖ) с целью нормализации уровня тиреотропного гормона (ТТГ), а затем назначают Циклодинон и Дуфастон® с 11-го по 25-й день МЦ курсом 3-6 мес. При НЛФ, обусловленной дефицитом витамина D_3, который приводит к снижению уровня секс-стероид связывающего глобулина (СССГ), прогестерона и ФРЭС, проводят коррекцию в течение 3-6 мес посредством назначения витамина D_3 в дозе 2000 МЕ 1 раз в сутки под контролем 25 (OH)D (норма – 30-50 нг/мл) и обязательно – дидрогестерона с 11-го по 25-й день МЦ. Коррекция НЛФ на фоне ГА проводится индивидуально, в соответствии с этиопатогенетическими факторами последней, и зависит от репродуктивных планов женщины и ее возраста. Также пациенткам с НЛФ на фоне ГА назначается витамин D с учетом его роли в патогенезе, препараты магния в течение 1 мес и дидрогестерон с 11-го по 25-й день МЦ при яичниковой и смешанной форме ГА. НЛФ, возникающую на фоне гипергонадотропной овариальной дисфункции при воспалительных заболеваниях половых органов, лечат комплексно: на первом этапе стараются выявить и элиминировать возбудитель, а на втором – переходят к восстановлению морфофункционального состояния тканей, местной гемодинамики и рецепторного аппарата эндометрия, назначая с этой целью дидрогестерон. Таким образом, очевидно, что **на сегодня дидрогестерон (Дуфастон®) является обязательным компонентом схем терапии при любой этиопатогенетической форме НЛФ. Он обеспечивает адекватную секреторную трансформацию эндометрия и эффективно корригирует НЛФ различного генеза. Своевременное назначение пациенткам с НЛФ дидрогестерона в качестве прегравидарной подготовки улучшает условия инвазии трофобласта и повышает шансы сохранения беременности.**

Ведение беременности у женщин с гиперандрогенией различного генеза

Значение ГА как причины невынашивания беременности раскрыла в своем выступлении **доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета Виктория Федоровна Нагорная:**

– ГА является причиной 60-74% случаев эндокринного бесплодия и 32% случаев невынашивания беременности. При этом ГА надпочечникового генеза выступает фактором невынашивания беременности у 30% пациенток, яичникового генеза – у 12% пациенток, смешанная форма ГА – у 58% пациенток (В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих, 2010). Все половые стероидные гормоны являются производными прогестерона, поэтому при выборе препаратов прогестерона у женщин с ГА следует всегда учитывать их метаболизм и потенциальное влияние на ее здоровье и на организм плода. Синтез стероидов регулируется ферментами цитохрома P450 (21-гидроксилаза и 11β-гидроксилаза). Недостаточность фермента ведет к нарушению его метаболизма и развитию врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН), которая представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание. Наиболее часто (90% наблюдений) ВГКН связана с дефектом 21-гидроксилазы и проявляется в классической форме (сольтеряющая либо простая вирилизирующая), которую обычно выявляют еще в детском возрасте, или в неклассической форме (стертая либо скрытая), с которой как раз наиболее часто сталкиваются гинекологи. Общими чертами всех форм ВГКН являются избыточное выделение андрогенов, подавление выделения гонадотропинов, а также нарушение роста и созревания фолликулов. Для выявления надпочечниковой ГА следует определять уровни дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерона (17-ОП), а яичниковой ГА – уровень общего и свободного тестостерона.

Показаниями для определения у женщины уровней андрогенов и их метаболитов являются:

- признаки вирилизации;
- нарушения МЦ: нерегулярные менструации, олигоменорея, постпонирующий МЦ;
- синдром потери плода в анамнезе;
- невынашивание беременности;
- бесплодие.

Клинически для пациенток с надпочечниковой ГА, как правило, характерна успешная первая беременность, а затем, при повторных беременностях, – привычное невынашивание. Для женщин с ГА яичникового генеза характерно первичное

бесплодие, вызванное хронической ановуляцией. При подготовке к беременности пациенток с надпочечниковой ГА мы рекомендуем применять дексаметазон 0,125-0,5 мг/сут или метипред 4 мг, или преднизолон 5-20 мг непрерывно под контролем 17-КС в моче или 17-ОП и ДГЭА в крови. После назначения кортикостероидов (КС) обычно быстро нормализуется МЦ и наступает овуляция, иногда беременность наступает уже после дексаметазоновой пробы. Также назначают поливитамины и фолиевую кислоту в дозе 400 мкг. Через 2-3 цикла при отсутствии беременности назначают индукторы овуляции – клостильбегит, кломифен 50 мг с 5-го по 9-й дни МЦ на фоне дексаметазона. Альтернативный путь заключается в применении КОК с антиандрогенным эффектом (с 5-го по 25-й день МЦ, 2-3 цикла), в 3-м цикле – с добавлением дексаметазона с 1-го дня цикла. При стертой и скрытой форме нередко беременность наступает произвольно или в 1-3-м цикле лечения дексаметазоном.

Подготовка к беременности при яичниковой форме ГА (синдром поликистозных яичников): снижение массы тела, активно обсуждается назначение метформина с целью снижения массы тела и коррекции метаболических нарушений в дозе 1000-1500 мг/сут в течение 3-6 мес. Женщинам с яичниковой ГА назначается Дуфастон® в дозе 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день МЦ в течение 2-3 циклов, комбинированные пероральные контрацептивы (КОК) с антиандрогенным эффектом; стимуляция овуляции (клостильбегит, кломифен – 50 мг (100-150 мг) с 5-го по 9-й день МЦ – 3 цикла; во второй половине цикла – Дуфастон® 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день МЦ). При неэффективности медикаментозной терапии показано оперативное лечение. Эффект после наступления беременности сохраняется 2 года, после чего показаны периодические курсы Дуфастона и КОК.

При смешанной форме ГА рекомендуют снижение массы тела, применение препарата Дуфастон® 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день МЦ на фоне использования дексаметазона в дозе 0,5 мг. **Дуфастон® является препаратом выбора при ГА, потому что он имеет только один активный метаболит (20-дигидродидрогестерон) с предсказуемыми фармакокинетикой и фармакодинамикой и связывается исключительно с прогестероновыми рецепторами. У препаратов прогестерона выявлено 5 активных метаболитов, 2 из которых являются источниками синтеза андрогенов.** Затем назначают дексаметазон 0,125-0,5 мг до нормализации 17-ОП. В следующем цикле проводится стимуляция овуляции – клостильбегит, кломифен – 50 мг (100-150 мг) с 5-го по 9-й день МЦ (3 цикла). Во второй половине цикла назначают Дуфастон® в дозе 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день МЦ.

Весьма актуальным вопросом является тактика ведения беременности при надпочечниковой ГА, в первую очередь целесообразность проведения терапии ГКС. Принцип лечения, принятый в мировой практике, заключается в пренатальном лечении дексаметазоном всех беременных с первых недель беременности, если у матери и/или отца есть классический вариант ВГКН, а в анамнезе уже было рождение ребенка с ВГКН. Цель лечения заключается в том, чтобы избежать маскулинизации половых органов девочки, если у плода развивается ВГКН. Пренатальное лечение проводят дексаметазоном (в дозе от 0,125-0,5 мг до 0,5-2 мг 2-3 раза/сут), потому что только он проникает через плаценту. Следует как можно раньше определить пол плода и наличие у него ВГКН и продолжать лечение до самого родоразрешения при беременности плодом женского пола.

Тактика ведения беременности при яичниковой ГА принципиально отличается от таковой при надпочечниковой ГА. Таким пациенткам **назначается Дуфастон® в дозе 10-20 мг/сут вплоть до 20-й недели беременности, а дексаметазон, напротив, не показан. При смешанной форме ГА Дуфастон® назначается по аналогичной схеме.** Также проводится контроль состояния шейки матки ввиду возможного формирования функциональной истмико-цервикальной недостаточности. Частота успешного родоразрешения на фоне оптимальной терапии при надпочечниковой ГА составляет 92%, при яичниковой – 76,8%, при смешанной – 77,8%.

Преэклампсия: новый взгляд на старую проблему

Современные аспекты ведения преэклампсии с точки зрения доказательной медицины раскрыл в своем докладе **доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук Дмитрий Геннадьевич Коньков:**

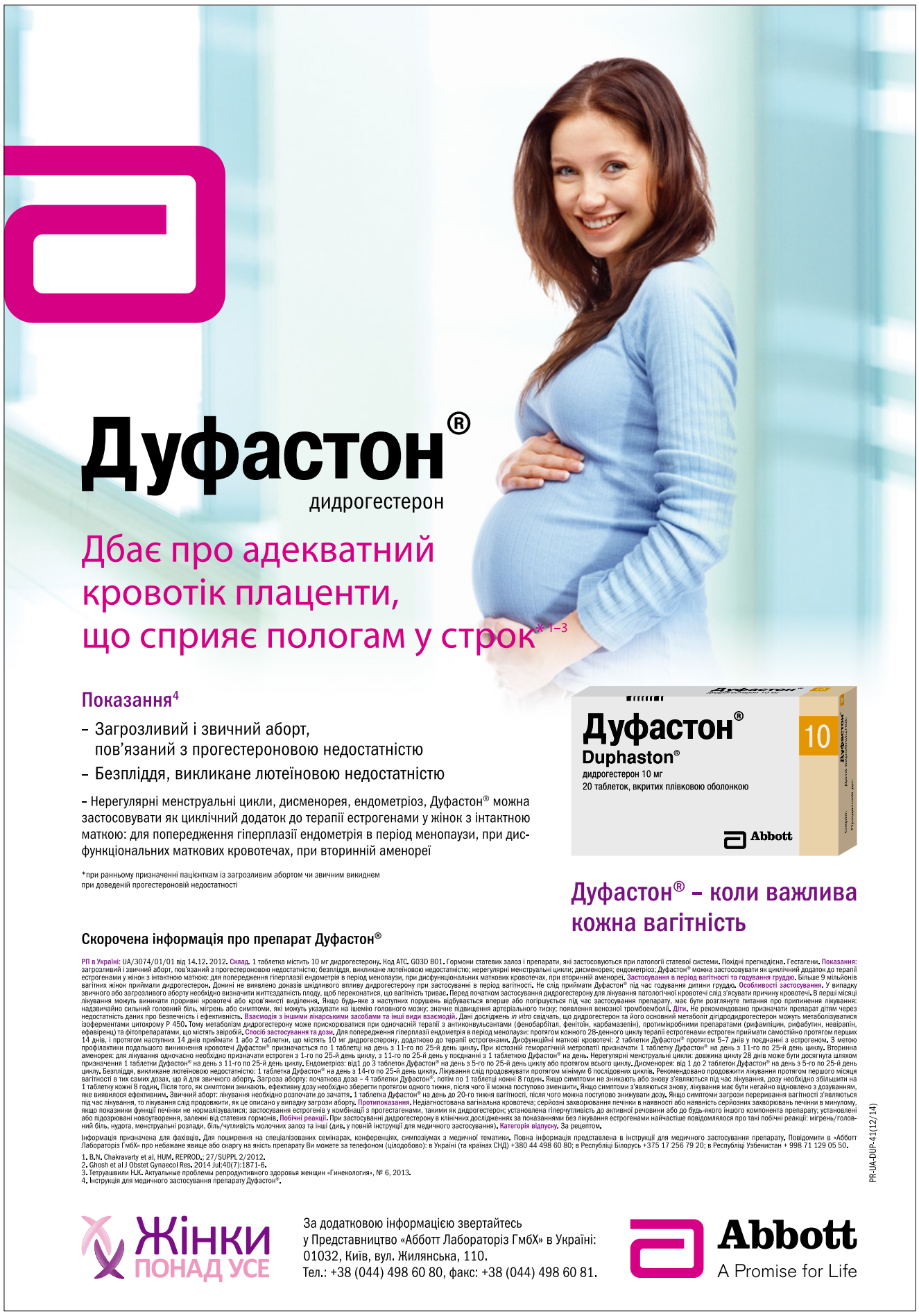
– Согласно современным представлениям, важная роль в патогенезе преэклампсии сегодня отводится нарушениям процесса плацентации вследствие неадекватного ремоделирования спиральных артерий в маточно-плацентарные сосуды и развитию гестационной эндотелиопатии. Гестационная эндотелиопатия – это нарушение вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных функций эндотелия, которая возникает во время беременности. В результате происходит: дискоординация тонуса сосудов; активация пролиферативных процессов сосудистой стенки, изменение структуры и числа эндотелиоцитов; потенцирование адгезивной активности с последующей трансмиграцией лейкоцитов в периваскулярную ткань. Гипоперфузия тканей снижает имплантационный потенциал эндометрия вследствие вазоконстрикции, гиповолемии, нарушений реологических свойств крови, гиперкоагуляции и т.д., является независимым фактором возникновения патологической плацентации и манифестирует клиническим синдромом преэклампсии. С целью прогнозирования риска развития преэклампсии в настоящее время используют различные лабораторные (микроальбуминурия, PAPP-A, АФП, ХГЧ) и инструментальные тесты (оценка гемодинамического обеспечения беременности, эндотелий-зависимая вазодилатация, допплерометрия маточных артерий), однако для повышения чувствительности скрининга манифестной формы гестационной эндотелиопатии на ранних сроках беременности все чаще прибегают к использованию их комбинаций.

Первичная профилактика преэклампсии включает применение нефармакологических методов, изменение рациона и назначение лекарственных препаратов. Так, показано, что дневной отдых в течение 4-6 ч в сутки снижает риск преэклампсии у женщин с нормальным артериальным давлением. Также рекомендуются упражнения на растяжение, которые более эффективны, чем прогулки и бег. Риск преэклампсии снижается также при добавлении к рациону клетчатки на ранних сроках беременности, а вот повышение содержания в рационе белка и углеводов не приносит пользы. Интересные данные были получены E.W. Triche и соавт. (2008), которые показали, что употребление 30 г черного шоколада в день в первые месяцы беременности снижало частоту случаев преэклампсии на 19%, а в последние 3 мес беременности – на 40%.

Эффективной медикаментозной профилактикой преэклампсии, рекомендованной экспертами ВОЗ, у пациенток высокого риска (преэклампсия при предыдущей беременности, гипертоническая болезнь, антифосфолипидный синдром, хроническая болезнь почек, аутоиммунное заболевание, сахарный диабет, многоплодная беременность) является применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75-100 мг в сутки начиная с 12-й недели беременности.

Одним из важнейших причинных факторов нарушения адекватной плацентации вследствие неоптимальной конверсии спиральных артерий считаются прогестерон-дефицитные состояния, поэтому с точки зрения патофизиологии может быть обоснованным применение гестагенов с целью профилактики плацентарной дисфункции и преэклампсии. При этом особенно перспективным может быть применение с этой целью именно дидрогестерона, который обладает таким важным свойством, как способность стимулировать выработку NO и тем самым улучшать маточно-плацентарное кровообращение. В одном из клинических исследований была продемонстрирована способность дидрогестерона значимо снижать частоту гестационной гипертензии – с 13% в группе контроля (n=101) до 1,7% (n=114) в группе дидрогестерона (R. Zainul, 2014). Изучение эффектов комбинированного применения дидрогестерона и низких доз АСК на плацентарный ангиогенез при осложненных беременностях (Т.С. Дивакова, 2014) показало, что такая терапия в I-II триместре гестации при плацентарных нарушениях способствует увеличению плацентарной васкуляризации в 2,3 раза ($p<0,01$), нормализует баланс ангиогенных факторов (ФРЭС, растворимый рецептор ФРЭС-1, плацентарный фактор роста (ПФР)), позволяет достоверно снизить риск развития преэклампсии ($p=0,01$), синдрома ЗВУР ($p=0,04$), перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии ($p=0,006$) и асфиксии новорожденных ($p=0,003$). Таким образом, достаточно перспективным является **клиническое исследование эффективности дидрогестерона в программе комплексной профилактики преэклампсии у беременных группы риска, особенно при децидуальной васкулопатии, не только для снижения частоты этого грозного осложнения, но и для улучшения перинатальных исходов.**

Подготовила ***Елена Терещенко***



Мальтофер®

Железа (III) гидроксида полимальтозат

Оригинальный препарат железа из Швейцарии Fe 3+

Идеальный партнер в лечении железодефицитной анемии[1]

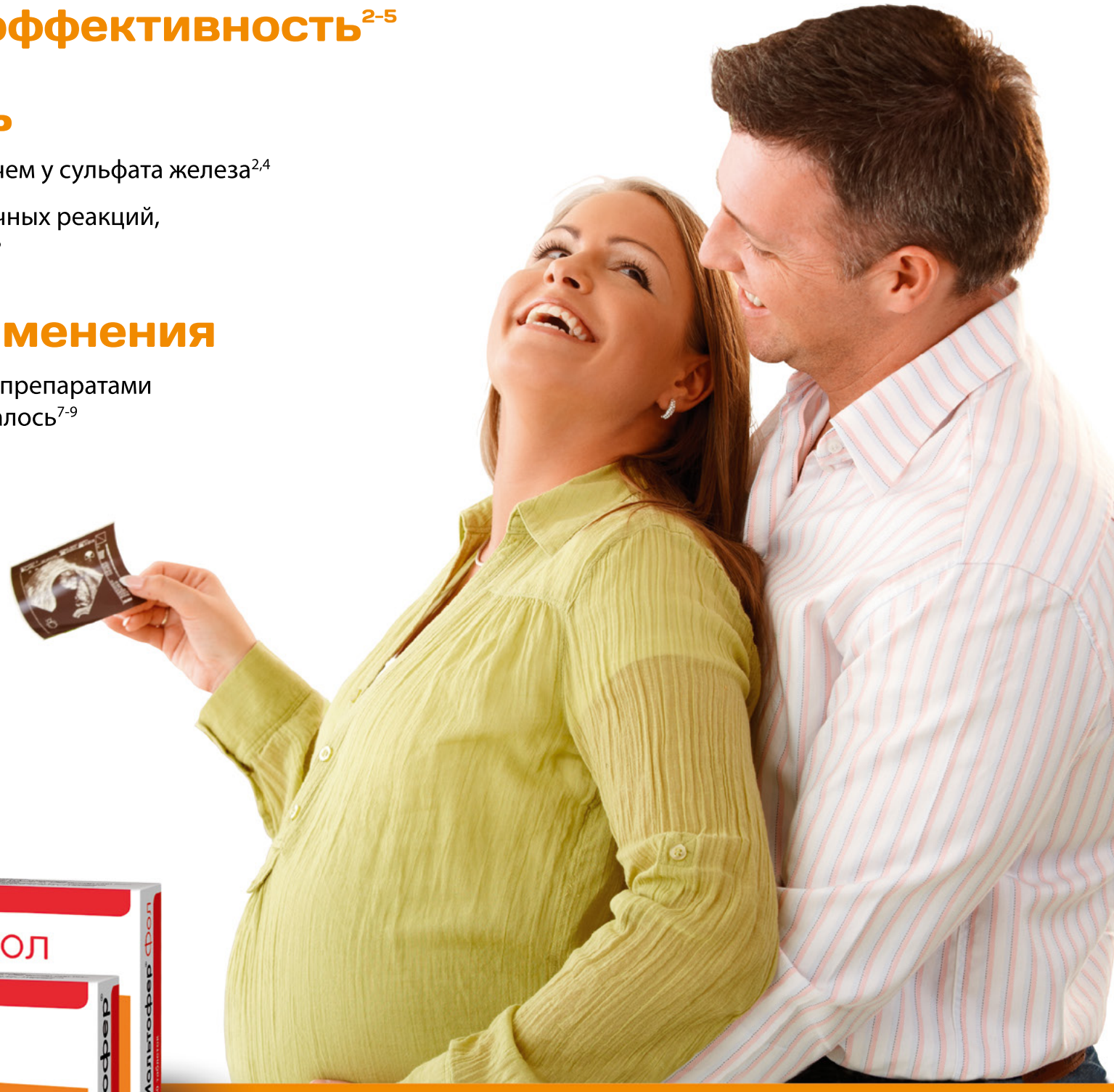
Доказанная эффективность[2-5]

Безопасность

- Токсичность в 10 раз ниже, чем у сульфата железа[2,4]
- Минимальная частота побочных реакций, меньше отказов от терапии[6]

Удобство применения

- С пищей и лекарственными препаратами взаимодействие не наблюдалось[7-9]



Литература: 1. Карпенко Н., «Лечение железодефицитной анемии при беременности»., «Здоровье Украины»., Тематический номер: гинекология, акушерство, репродуктология., №4., 2012 г. **2.** Tobli, J.E., Brignoli, R. Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 431–438. **3.** Hajnaczky, K., Demeter, J., Székely, P., Udvardi, E. Our Experiences Gained in the Tolerability Study of Maltofer® Chewing Tablet in the Prevention and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Magyar Nöorvosok Lapja 65, 1, 2002. **4.** Geisser and Müller Drug Research(1987) 37,100–104. **5.** Ortiz R., Toblli JE, Romero JD, et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Epub ahead of print. **6.** Jacobs, P., Wood, I., and Bird A.R. (2000) Better tolerance of iron polymaltose complexcompared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. Hematology, Vol. 5: 77–83. **7.** Burckhardt-Herold, S., Klotz, J., Funk, F., Büchi, R., Petrig-Schaffland, J., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose complex and Commonly Used Drugs. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 360–369. **8.** Funk, F., Canclini, C., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex and Commonly Used Medications. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 370–375. **9.** Geisser, P. In vitro Studies on Interactions of Iron Salts and Complexes with Food-Stuffs and Medicaments. Drug Research 1990; Vol. 57(6A): 439–452. **10.** Инструкции по медицинскому применению препаратов Мальтофер® и Мальтофер® ФОЛ.

MALT-FPA-112013-016

Действующее вещество: 1 таблетка содержит: 357 мг железа (III) гидроксида полимальтозат, что эквивалентно 100 мг железа. **Лекарственная форма.** Таблетки жевательные. **Фармакотерапевтическая группа.** Антианемические средства. Препараты железа (III) для перорального применения. Код АТС B03A B05. **Показания.** Лечение латентного дефицита железа (ЛДЖ) и клинически выраженного дефицита железа (железодефицитная анемия — ЖДА). Профилактика дефицита железа во время беременности, в период кормления грудью, у женщин в репродуктивном периоде, у детей, подростков, взрослых (например, вегетарианцев и людей пожилого возраста). **Фармакологические свойства.** *Фармакодинамика.* Препарат содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III). Этот макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в желудочно-кишечный тракт. Структура препарата сходна с природным соединением железа — ферритином. Благодаря такому сходству железо (III) попадает из кишечника в кровь путем активного всасывания. Железо, которое всосалось, связывается с ферритином и сохраняется в организме, преимущественно в печени. Позднее в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает прооксидантными свойствами, присущими простым солям железа. Препарат железа имеет вид полимальтозного комплекса гидроксида Fe^{3+}. Извне многоядерные центры гидроксида Fe^{3+} окружаются множеством нековалентно связанных молекул полимальтозы, образуя комплекс с общей молекулярной массой 50 тысяч Дальтон, который является настолько большим, что его диффузия через мембраны слизистой оболочки кишечника приблизительно в 40 раз ниже, чем у гексагидрата Fe^{2+}. Восприимчивость к окислению липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности снижается. **Побочные реакции.** *Со стороны пищеварительного тракта.* Очень редко (< 1/10000): боль в животе, тошнота, запор, метеоризм, диарея, боль в эпигастральной области, диспепсия, рвота. *Со стороны иммунной системы.* Очень редко (< 1/10000): анафилаксия, крапивница, сыпь, экзантема, зуд. *Другие.* На фоне лечения препаратом Мальтофер® возможен темный цвет испражнений, обусловленный выделением железа, которое не всосалось. Это не имеет клинического значения. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р.С. МЗ Украины** № UA/5869/02/01 от 13.04.12, UA/5870/01/01 от 11.05.12. **Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.**

Takeda

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г. Тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929. www.takeda.ua

Железодефицитная анемия в акушерско-гинекологической практике: актуальность проблемы и современные возможности терапии

Проблема железодефицитной анемии (ЖДА) в акушерско-гинекологической практике кажется на первый взгляд простой и легко решаемой, но в действительности очень далека от разрешения. Установлено, что анемия ассоциируется со снижением качества жизни пациенток, повышенным риском гемотрансфузии и связанных с ней осложнений, ухудшением исходов беременности и оперативных вмешательств. Однако несмотря на актуальность и наличие современных эффективных методов коррекции железодефицита, большое количество женщин по-прежнему страдают ЖДА. И связано это, скорее всего, с недостаточным вниманием врачей к данной проблеме.
О том, почему важно своевременно корректировать ЖДА и как правильно это делать, участникам научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине» (24-25 сентября 2015 г., г. Киев) рассказали ведущие отечественные специалисты.

С докладом «Клиническая фармакология препаратов железа: что нового?» выступила **заведующая кафедрой клинической фармакологии ИПКСФ Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко**.

Докладчик напомнила, что железо является эссенциальным микроэлементом для организма человека, выполняющим несколько жизненно важных функций. Среди них, в первую очередь, следует отметить транспорт кислорода (входит в состав гемоглобина) и обеспечение окислительно-восстановительных реакций (входит в состав цитохромов и железогликопротеидов).

Соответственно, при развитии дефицита железа эти физиологические процессы нарушаются. Но благодаря наличию в организме депо железа (печень, селезенка, костный мозг) клинически значимая патология обычно развивается постепенно. Так, в развитии железодефицита выделяют три периода:

– прелатентный (утилизация железа преобладает над поступлением его в организм, но расход покрывается за счет имеющихся в организме депо железа). Эта стадия – преклиническая;

– латентный (депо истощено, однако железа еще хватает на эритропоэз). Характеризуется появлением первых клинических симптомов;

– ЖДА – снижение уровня гемоглобина из-за недостатка железа для его синтеза. Стадия развернутой клинической картины.

Причинами развития железодефицита и ЖДА могут быть кровотечения, повышенная потребность в железе, недостаточное поступление с пищей, нарушение всасывания и транспорта этого микроэлемента.

Наиболее уязвимой категорией населения в отношении железодефицита и ЖДА являются женщины репродуктивного возраста. У них суточная потребность в железе выше, чем у мужчин и неменструирующих женщин, и составляет в среднем 1,5-1,7 мг. При обильных менструальных кровотечениях она возрастает до 2,5-3 мг, в период беременности и нормально протекающих родов – примерно в 2 раза, во время лактации – в 10 раз.

Если повышенная потребность в железе вне беременности обычно связана с кровопотерей, то во время гестации железо усиленно расходуется вследствие интенсификации обмена веществ и увеличения объема циркулирующей крови. В I триместре потребность в нем не превышает таковую до беременности, во II триместре увеличивается до 2-4 мг, в III триместре – до 10-12 мг/сут. На увеличение объема циркулирующей крови в период беременности расходуется около 500 мг железа и еще примерно 450 мг депонируется в фетоплацентарном комплексе. Потери железа в послеродовой период (в связи с физиологической кровопотерей в III периоде родов) составляют в среднем 150 мг, при лактации – 400 мг. Чтобы компенсировать эти потери всасывание железа во время беременности усиливается и составляет в I триместре 0,6-0,8 мг/сут, во II триместре –2,8-3 мг/сут, в III триместре – до 3,5-4 мг/сут. Однако перекрыть расход железа часто так и не удается, в связи с чем у 75% беременных и женщин в послеродовой период наблюдается ЖДА разной степени выраженности.

Выше шла речь о развитии железодефицита во время нормальной беременности и после физиологических родов. Но еще больше усугубляют ситуацию хронические инфекционные и неинфекционные воспалительные заболевания. Установлено, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов подавляет продукцию эритропоэтина. Также известно, что плацента в условиях гипоксии способна в больших количествах продуцировать провоспалительные цитокины, угнетая тем самым эритропоэз.

И наконец, наиболее тяжелый железодефицит и ЖДА наблюдаются вследствие кровотечений – как в период гестации и в послеродовой период, так и у небеременных женщин.

Анемия оказывает выраженное негативное влияние на течение и исходы беременности, а также на общее состояние здоровья женщины, поэтому требует пристального внимания со стороны врачей и своевременного вмешательства. Для естественного восстановления запаса железа в организме после родов может потребоваться 4-5 лет, после обильной менструации – до полугода. Поэтому восполнять утраченное железо при уже имеющейся ЖДА с помощью диеты нерационально, а порой даже опасно. Рацион, богатый железом, является хорошим средством профилактики ЖДА, но не ее лечения. Для терапии ЖДА, особенно во время беременности и в период лактации, следует использовать препараты железа.

В нашей стране широко применяются препараты двухвалентного железа (сульфат железа и др.). Однако по целому ряду причин их нельзя считать оптимальным выбором, особенно для женщин в период гестации и лактации. Установлено, что при приеме препарата сульфата железа Fe^{2+} в большом количестве и за короткие сроки он проходит сквозь межклеточное пространство тонкого кишечника по механизму пассивной диффузии и попадает в кровь, где находится в двухвалентном не связанном с трансферрином состоянии. Такое железо инициирует окислительный стресс, вызывая поражение слизистой оболочки желудка и кишечника, эндотелия сосудов и других тканей. Соответственно, при использовании сульфата железа высок риск передозировки и серьезных нежелательных явлений. Иногда для улучшения всасывания к сульфату железа добавляют витамин С, но это еще больше усиливает окислительный стресс и риск повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Кроме того, двухвалентное железо может взаимодействовать с пищей, образуя нерастворимые комплексы.

Совершенно иные характеристики имеют препараты трехвалентного железа, в частности гидроксид полимальтозный комплекс Мальтофер. Это водорастворимый макромолекулярный комплекс гидроокиси железа (III), у которого железное ядро окружено нековалентно связанными молекулами полимальтозы. Этот комплекс стабилен и не высвобождает ионы железа в физиологических условиях. Большой размер молекул, особенность структуры и полимальтозная оболочка комплекса практически не позволяют происходить бесконтрольной диффузии через мембрану слизистой оболочки кишечника по сравнению с гексамерными соединениями двухвалентного железа. Комплекс железа (III) попадает в энтероцит путем активного транспорта, а на выходе соединяется с апоферритином и уже в комплексе с ним поступает в кровь. Такой механизм всасывания исключает нахождение не связанного с белками токсичного для организма железа в крови.

Биодоступность препаратов железа следует оценивать не по уровню железа в крови, а по включению этого микроэлемента в структуру гемоглобина у пациентов с ЖДА. Результаты исследований с использованием рентгеноконтрастного железа (^{59}Fe) показали, что при приеме Мальтофера железо не циркулирует в крови в свободном состоянии, а быстро распределяется, депонируется и идет на синтез гемоглобина.

Также следует отметить, что гидроксид полимальтозный комплекс железа (III) не взаимодействует с другими лекарственными препаратами и продуктами питания и не вызывает повреждения энтероцитов и эндотелиоцитов. Частота желудочно-кишечных побочных эффектов на его фоне во много раз ниже, чем при приеме сульфата железа.

Для беременных оптимальным выбором может быть комбинированный препарат Мальтофер Фол, который помимо железа содержит фолиевую кислоту – крайне важный для нормального развития плода нутриент. Известно, что при беременности существенно повышается утилизация фолиевой кислоты, что обусловливает скрытый дефицит фолиевой кислоты примерно у 1/3 беременных. А этот дефицит, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском аномалий развития плода.

Таблица. Данные постмаркетинговых исследований безопасности некоторых парентеральных препаратов железа в США (I. Macdougall et al., 2001)

Парентеральные препараты железа	Число побочных эффектов на 1 млн пациентов, которым вводили препарат	Число летальных исходов на 1 млн пациентов, которым вводили препарат
Сахарат железа (Венофер)	4,2	0,0
Глюконат железа	10,5	0,6
Декстранат железа	29,2	1,4

В ряде случаев применения пероральных препаратов железа недостаточно или оно невозможно, поэтому возникает необходимость в парентеральной заместительной терапии. Показаниями к ее применению считают:

• непереносимость пероральных препаратов железа;

• резистентность к лечению пероральными препаратами железа;

• тяжелую форму ЖДА (уровень гемоглобина <70 г/л);

• анемию при наличии язвенной болезни или операций на ЖКТ в анамнезе;

• анемию, ассоциированную с хроническими заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);

• необходимость профилактики или коррекции анемии при хронических заболеваниях почек в преддиализный и диализный периоды;

• аутодонорство перед операцией;

• анемию при наличии противопоказаний к переливанию эритроцитарной массы;

• другие состояния, связанные с необходимостью быстрого насыщения организма железом.

При выборе парентерального препарата железа на первый план выходит безопасность. Среди всех лекарственных средств этой группы наиболее безопасным на сегодня считается сахарат железа. Так, результаты постмаркетинговых исследований безопасности некоторых препаратов железа в США показали наименьший риск развития побочных эффектов при применении сахарата железа (табл.).

На украинском фармацевтическом рынке представлен оригинальный сахарат железа Венофер и несколько его симиляров. Именно таким термином, а не генериками, следует называть копии сложных высокомолекулярных лекарств, от физико-химических свойств которых во многом зависит безопасность и эффективность терапии. В их разработке очень важную роль играет технологический процесс, и, как правило, получение точной копии препарата в обычных производственных условиях просто невозможно. Поэтому результаты исследований, полученных при изучении оригинального препарата, нельзя экстраполировать на биосимиляры. Для них необходимо проведение отдельных испытаний по клинической эффективности и безопасности (биоэквивалентности) для получения доказательств терапевтической эквивалентности.

К сожалению, сегодня симиляры сахарата железа выходят на рынок без необходимой клинической доказательной базы, при этом они могут иметь существенные отличия от оригинального препарата, в том числе по стабильности молекулы и, соответственно, безопасности терапии. Например, в исследовании Lee с соавт. (2013) было показано достоверное увеличение частоты нежелательных явлений, а особенно – флебитов – у пациенток групп симиляров в сравнении с группой препарата Венофер. В свою очередь Венофер, как отметила профессор, характеризуется доказанной эффективностью и безопасностью. Опыт его применения насчитывает уже более 16 млн пациенто-лет.

Таким образом, препараты Мальтофер и Венофер благодаря своим биофармацевтическим, фармакологическим, токсикологическим и терапевтическим свойствам могут быть оптимальным выбором для коррекции железодефицитных состояний, в том числе у пациенток в период беременности и лактации.

Продолжение на стр. 22

Железодефицитная анемия в акушерско-гинекологической практике: актуальность проблемы и современные возможности терапии

Продолжение. Начало на стр. 21

Роли препаратов внутривенного железа в реализации подхода «Управление системой крови пациента» у беременных высокого риска посвятила свое выступление **заведующая отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова.**

Профессор подчеркнула, что ЖДА у беременных, особенно тяжелой степени, приводит к многочисленным обменным, волемическим, гормональным и иммунным нарушениям и тем самым ухудшает акушерские и неонатальные исходы. Доказано, что даже у беременных с анемией легкой степени повышается риск задержки внутриутробного роста плода, преждевременных родов, перинатальной и ранней неонатальной смертности. Кроме того, кровопотеря в родах на фоне уже имевшейся анемии в течение беременности чаще требует проведения гемотрансфузии, а она, как известно, ассоциируется с рядом неблагоприятных последствий (несовместимость, инфицирование и др.). Кроме того, препараты крови достаточно дорогостоящие и не всегда доступны.

Во избежание ненужных гемотрансфузий и связанных с ними осложнений, а также для улучшения клинических исходов родов и хирургических вмешательств были разработаны основные принципы «Управления системой крови пациента» (Patient Blood Management). Этот подход подразумевает адекватную оценку состояния системы крови пациентки еще до родоразрешения или операции и проведение мероприятий по снижению рисков.

Данная стратегия включает в себя три основных компонента:

• оптимизацию объема крови и эритроцитарной массы;

• минимизацию потери крови;

• оптимизацию толерантности пациента к анемии.

В зоне повышенного риска проведения гемотрансфузии находятся следующие категории пациенток:

– с повышенным риском акушерского кровотечения: предлежание плаценты, многоводие, многоплодная беременность, преэклампсия, HELLP-синдром, плановое кесарево сечение;

– с нарушениями системы гемостаза: прием антикоагулянтов, преэклампсия, HELLP-синдром, болезнь Виллебранда, болезнь Верльгофа, носитель гена гемофилии, дефицит фактора XI, острая жировая дистрофия печени;

– с ожидаемыми затруднениями при гемотрансфузии вследствие наличия комплексных антител или редких фенотипов эритроцитов;

– с экстрагенитальной патологией: неоперированный врожденный порок сердца «синего» типа; онкологическая патология, выявленная во время беременности и потребовавшая проведения химиотерапии; механический протез клапана 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; состояние после стентирования коронарных сосудов и др.

Наличие каких-либо отклонений в системе крови у этих категорий пациенток требует своевременного применения принципов «Управления системой крови пациента». Для коррекции ЖДА и латентного железодефицита показаны препараты железа. При этом очень важен адекватный выбор препарата с учетом потенциальной эффективности и профиля безопасности. Основной выбор осуществляется между пероральными и парентеральными препаратами, а также между двух- и трехвалентным железом.

В клинических ситуациях, ассоциированных с окислительным стрессом (преэклампсия, ряд экстрагенитальных заболеваний), предпочтение однозначно следует отдавать препаратам трехвалентного железа (Мальтофер), а не сульфату железа, который характеризуется высоким риском усугубления окислительного стресса.

Применение внутривенных препаратов железа показано в таких ситуациях: непереносимость пероральных препаратов железа, анемия хронического заболевания, тяжелые осложнения со стороны ЖКТ после применения ионных препаратов железа, низкая комплайентность пациентки, необходимость быстрой коррекции анемии ввиду риска кровопотери при родоразрешении, при планируемом кесаревом сечении менее чем через 3 недели после выявления анемии.

Особого внимания заслуживает так называемая «анемия хронического заболевания». Идентифицировать ее помогает ряд биомаркеров (ферритин, гемоглобин, растворимые рецепторы трансферрина, С-реактивный протеин и кальпротектин), а схема лечения, помимо внутривенного железа, должна включать предварительное лечение обострения заболевания, вызвавшего анемию.

Из внутривенных препаратов железа оптимальным выбором для беременных является оригинальный сахарат железа Венофер. Имеющиеся данные позволяют судить о высокой эффективности препарата Венофер в лечении анемии беременных, что во многих случаях помогает избежать гемотрансфузий и связанных с ними тяжелых трансфузионных осложнений. Венофер одобрен для применения во время беременности FDA и EMA, а также включен в британские протоколы лечения анемии у беременных.

Об особенностях периоперационного ведения пациенток с анемией рассказал **главный специалист ГУЗ г. Киева по вопросам акушерской реанимации, заведующий курсом акушерской анестезиологии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Руслан Афанасьевич Ткаченко.**

Докладчик отметил, что анемия является распространенной проблемой в оперативной гинекологии и акушерстве и при этом ассоциируется со значительным повышением послеоперационной заболеваемости и смертности.

Одной из наиболее частых причин периоперационной анемии является кровопотеря, обусловленная хирургическим вмешательством. Однако у значительной части пациентов анемия или латентный железодефицит наблюдается еще до операции вследствие хронических кровотечений, воспалительных заболеваний или патологии ЖКТ, нарушающей всасывание железа. Например, многоцентровое когортное исследование, проведенное Karkouti с соавт. (2008), показало, что распространенность предоперационной анемии у кардиохирургических больных варьирует от 22 до 30%.

Предоперационная анемия требует особой настороженности анестезиологов и хирургов, поскольку способна существенно ухудшать послеоперационный прогноз. Так, Musallam с соавт. (2011) проанализировали данные проспективного реестра 227 425 больных, подвергшихся большим некардиохирургическим вмешательствам, из которых у 69 229 (30,4%) отмечалась предоперационная анемия (уровень Hb <80 г/л). Авторы обнаружили, что предоперационная анемия, даже легкой степени, ассоциировалась с худшими послеоперационными исходами и повышением 30-дневной летальности по сравнению с пациентами без анемии. Leichtle с соавт. (2011), проанализировав результаты лечения более 23 000 прооперированных пациентов из базы данных Национальной программы улучшения качества хирургической помощи (National Surgical Quality Improvement Program, NSQIP), установили, что наличие анемии является независимым предиктором развития послеоперационных осложнений и более длительного пребывания в стационаре.

Профессор обратил внимание участников конференции на то, что оценка предоперационного состояния системы крови должна включать не только показатель гемоглобина и количество эритроцитов, но также уровень ферритина, который отображает состояние депо железа в организме и насыщение трансферрина (транспортного белка железа). Снижение данных показателей свидетельствует о дефиците железа даже при нормальном уровне гемоглобина, что уже требует соответствующей коррекции.

Традиционным подходом к лечению среднетяжелой и тяжелой предоперационной анемии является переливание препаратов аллогенной крови. Обычно накануне оперативного вмешательства переливают 1-2 дозы эритроцитарной массы в зависимости от исходного уровня гемоглобина. Непосредственно перед операцией назначают один флакон кристаллоидов с целью восполнения потери жидкости в результате режима «ничего per os». Затем во время и после операции применяются кристаллоиды с целью замещения обычных потерь внеклеточной жидкости и небольших внутрисосудистых потерь. Если потеря крови увеличивается, дополнительно используют коллоиды для коррекции внутрисосудистой гиповолемии, а при необходимости и эритроцитарную массу. Но, к сожалению, многие врачи не знают о том, что такая тактика опасна для пациента и имеет более безопасную альтернативу.

Так, Chaiwat с соавт. (2009) установили, что переливание дополнительной единицы эритроцитарной массы увеличивает внутрибольничную смертность на 5%. Согласно результатам более свежего метаанализа Ferraris с соавт. (2012), который включил около 900 тыс. хирургических пациентов, увеличение количества доз перелитых препаратов аллогенной крови приводит к существенному росту госпитальной заболеваемости и смертности. При переливании 1-2 доз эритроцитарной массы показатель заболеваемости и смертности составил около 39% и 8%, 3-4 доз – около 47% и 9%, 7-8 доз – около 53% и 14%, более 10 доз – около 62% и 34% соответственно. В то же время у пациентов, которым не проводили инфузию эритроцитарной массы, показатель заболеваемости составил 11%, летальности – менее 1%. Согласно результатам метаанализа Marik с соавт. (2008), риски, ассоциированные с гемотрансфузией (ишемические нарушения, инфицирование, неблагоприятные кардиальные события, продление госпитализации, иммунные нарушения, повышение смертности), превысили ожидаемую выгоду от их использования в 93% исследований. Приведенные данные убедительно свидетельствуют о неприемлемости широкого использования гемотрансфузии в хирургической практике, в том числе в акушерстве и гинекологии.

Обоснованные опасения относительно негативных последствий как самой периоперационной анемии, так и аллогенной гемотрансфузии побудили клиницистов к отказу от рутинного применения переливания препаратов крови и поиску более безопасных вариантов лечения анемии. В руководстве Европейского общества анестезиологов за 2013 г. рекомендуется оценивать гематологический статус пациентов, которым рекомендована плановая операция, за 4-8 недель до вмешательства. При наличии анемии необходимо выяснить ее причину (дефицит железа, почечная недостаточность, воспаление) и в случае дефицита железа назначить пероральные или внутривенные препараты железа.

Иногда для коррекции анемии достаточно использовать пероральные препараты железа. Однако существенным недостатком такой терапии является ее большая продолжительность (от нескольких недель до нескольких месяцев), что приемлемо далеко не у всех пациентов. Пероральные препараты железа более целесообразно назначать для восполнения дефицита железа в послеоперационный период, когда сроки терапии не лимитированы.

Для более быстрой и безопасной коррекции анемии в предоперационный период больше подходят внутривенные препараты железа. В августе 2013 г. Litton с соавт. опубликовали в British Medical Journal систематический обзор и метаанализ, посвященный оценке влияния внутривенных препаратов железа на необходимость аллогенного переливания крови. В своих выводах авторы отметили, что применение вышеуказанных препаратов снижает риск переливания крови на 26% и приводит к более быстрому повышению концентрации гемоглобина, при этом смертность и частота нежелательных явлений не повышаются.

Одним из наиболее эффективных, безопасных и поэтому очень популярных препаратов внутривенного железа как в мире, так и в нашей стране является оригинальный сахарат железа Венофер. Он представляет собой коллоидный раствор, содержащий комплексное соединение железа с сахарозой в виде наночастиц сферической формы. Каждая частица включает ядро из оксигидроксида трехвалентного железа и оболочку из углевода, которая стабилизирует железное ядро. После парентерального введения комплекс захватывается ретикулоэндотелиальной системой и распадается на железо и углевод. Железо попадает в кровоток, где оно связывается с транспортным белком трансферрином. Во многочисленных исследованиях Венофер показал высокую эффективность и безопасность в коррекции анемии, в том числе в периоперационный период. Для обеспечения максимальной безопасности терапии необходимо проводить предварительный тест на чувствительность. В течение 15 мин капельно вводят тест-дозу препарата в количестве 20 мл и при отсутствии побочных реакций вводят оставшиеся 80 мл раствора за 15-30 мин.

Если есть необходимость сократить время инфузии (для уменьшения затрат времени пациента и медперсонала) или необходимо введение больших разовых доз железа, предпочтение следует отдавать появившемуся недавно на фармацевтическом рынке Украины инновационному препарату внутривенного железа Феринжект. Он представляет собой макромолекулярный карбоксимальтозатный комплекс трехвалентного железа. В случае использования препарата Феринжект отсутствует необходимость в проведении теста на чувствительность. При этом дозу препарата, содержащую до 200 мг железа, можно вводить внутривенно болюсно, а 1000 мг железа – внутривенно капельно в течение 15 мин. Всего 15-минутная инфузия Феринжекта обеспечивает восполнение депо на такое же количество железа, как при употреблении 6 кг свиной печени, переливании 4 единиц крови и приеме 100 таблеток препарата железа в течение 3 мес. Терапия препаратом Феринжект позволяет за 1 неделю повысить уровень гемоглобина в среднем до 20 г/л, за 2 недели – до 40 г/л (в зависимости от исходной выраженности железодефицита, коморбидного фона и т.д.).

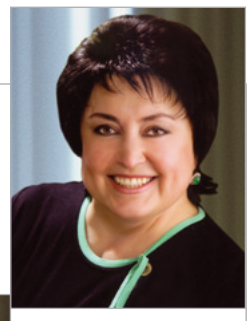
Таким образом, доклады ведущих украинских специалистов еще раз подтвердили актуальность проблемы железодефицита и ЖДА в акушерско-гинекологической практике и акцентировали внимание на необходимости дифференцированного подхода к выбору препаратов для их коррекции. Было убедительно показано, что оптимальным выбором являются пероральные и парентеральные препараты трехвалентного железа (Мальтофер, Венофер, Феринжект), характеризующиеся наилучшим соотношением эффективности и безопасности. Столь широкая линейка препаратов железа (Венофер, Феринжект, Мальтофер) в различных лекарственных формах, представленная сегодня компанией Такеда на фармацевтическом рынке Украины, полностью обеспечивает индивидуальные потребности врачей и пациентов, которые возникают в реальной клинической практике при коррекции многочисленных видов ЖДА.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

UA/XMP/1115/0012

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

Причини, діагностика і тактика лікування порушень ритму серця у плода



С.І. Жук

О.В. Марущак

За останні роки у структурі серцево-судинної патології дитячого віку збільшилася питома вага вроджених вад серця (ВВС), порушень серцевого ритму і захворювань, що супроводжуються важкою серцево-судинною недостатністю. Аритмії зустрічаються приблизно у 1% плодів, і в 10% випадків можуть призвести до значного погіршення їх стану, з можливим летальним наслідком [3, 6-8, 25]. Велика частина фетальних аритмій є доброякісними за винятком деяких видів, що можуть призвести до водянки плода і стати причиною його смерті [11, 13].

Фетальні аритмії є неспецифічними симптомами багатьох патологічних станів і мають різне прогностичне значення [2, 5, 8]. Порушення серцевого ритму і провідності у плода можуть зумовлюватися як кардіальною (ВВС, пухлини серця, кардіоміопатії тощо), так і екстракардіальною патологією, а також порушенням гуморальної регуляції, зміною водно-електролітного, кислотно-лужного балансів [9]. Причиною екстракардіальної патології плода, що призводить до аритмії, можуть бути патологічні дії нервово-рефлекторної (кила стравохідного отвору діафрагми тощо) та імунологічної природи (системні захворювання сполучної тканини, цукровий діабет тощо) [3].

Першим кроком на шляху вивчення проблеми фетальних аритмій є питання ембріології людини, а саме розвитку серця плода в аспекті формування можливих порушень ритму. Синусовий вузол виявляється в ембріона на 28-30 день розвитку. Анатомічно серце повністю сформовується до 8 тижня гестації. Однак більша частина молекулярно-клітинних механізмів дозріває в процесі вагітності. Існує кілька принципових відмінностей між гемодинамікою плода і новонародженої дитини. Насамперед це шунтування крові у плода на 3 рівнях (венозному, внутрішньосерцевому і артеріальному). Другим не менш важливим фактором є наявність плаценти, яка, по суті, заміщає цілу низку органів у плода (газовий обмін, гомеостаз рідини і метаболітів, нутритивна функція) і виконує ендокринну функцію. Циркуляція крові у плода залишається незмінною протягом усього терміну вагітності і різко змінюється одразу після народження. Водночас розвиток провідної системи серця, кардіоміоцитів, рецепторних і нейрогуморальних механізмів регуляції серцево-судинної системи відбувається поступово протягом усього внутрішньоутробного періоду, часто закінчуючись через кілька тижнів/місяців/років після народження [6, 8].

Що стосується скорочувальної діяльності серця, то на 5 тижні нормального перебігу вагітності частота серцевих скорочень (ЧСС) становить 110 уд/хв, до 9-10 тижня зростає до 170 уд/хв і знижується до 150 уд/хв на 14-15 тиждень із подальшим повільним зниженням до 140 уд/хв до моменту народження. Початкові зміни частоти ритму насамперед пов'язані зі зміною морфології серця [8, 19].

Збільшення частоти скорочень на початку першого триместру зумовлене злиттям венозного синуса з передсердями і шлуночками і розвитком провідної системи. Це забезпечує синоатріальному вузлу місце основного водія ритму з найбільш високою внутрішньою ритмічністю. Наступне зниження частоти ритму пов'язане з поліпшенням (розвитком) парасимпатичної іннервації [8, 10, 19].

Незрілий міокард плода має меншу скоротливу здатність і комплаєнс, а також повільнішу частоту скорочення і розслаблення на відміну від міокарда новонародженого та дорослої людини.

Найважливішим модулятором процесу дозрівання міокарда є концентрація тироксину. Відомо, що з 9 до 12 тижня гестації відбувається 40-кратне збільшення кількості тиреоїдного гормону в ембріональній тканині з подальшим рівномірним його наростанням до кінця вагітності. Ці зміни сприяють розвиткові кардіальних адренорецепторів і переходу на дорослі форми важких ланцюгів міозину, що кінець кінцем має колосальний ефект на підвищення функціональних можливостей міокарда плода [7, 8, 27].

Маса серця збільшується з 8 до 20 тижня гестації в 200 разів. Обидва шлуночка в цей момент структурно не помітні. Між 13 і 17 тижнями відбувається значуще лінійне збільшення всіх розмірів серця, що корелює з ростом плода і терміном гестації. Крім структурного дозрівання серця істотні зміни стосуються і ЧСС, зумовлені впливом центральних і автономних систем регуляції.

Відомо, що у плодів домінує правий шлуночок, здійснюючи приблизно 53% спільного серцевого викиду. З 20 тижня гестації формується збалансоване відношення між викидом лівого і правого шлуночків, яке становить 1:1,2. Показано, що 50% оксигенованої крові з плаценти досягає серця через пупкову вену з венозного протоку. Останній формується приблизно на 7 тижні гестації і на відміну від інших вен, що збільшуються в розмірах одночасно з плодом, залишається майже незмінним.

Стан плода та новонародженого переважно визначається умовами його внутрішньоутробного розвитку і значною мірою залежить від стану здоров'я материнського організму [8, 15, 26].

Відомо, що плацента є провізорним органом, оскільки вона формується в процесі ембріогенезу, росту й розвитку плода та закінчує своє існування до кінця пологів. Саме ця структура відноситься до гемохоріального типу, який характеризується наявністю безпосереднього контакту материнської крові та хоріона, що сприяє найбільш повному здійсненню складних взаємин між організмами матері та плода [8].

Функції плаценти різноманітні. Через неї здійснюється харчування та газообмін плода, виділення продуктів метаболізму, формування гормонального й імунного статусу плода. У процесі вагітності плацента заміняє йому відсутні функції гематоенцефалічного бар'єра, захищаючи нервові центри й увесь організм плода від впливу токсичних факторів. Вона має також антигенні та імунні властивості. Важливу роль у виконанні цих функцій відіграють також навколоплідні води і плодові оболонки, що утворюють разом із плацентою єдиний комплекс.

Бар'єрна роль плаценти обмежена. Перехід від матері до плода білків, жирів, вуглеводів та інших метаболітів, які постійно містяться в крові матері, регулюють механізми, що виникають в плаценті в процесі філо- і онтогенезу. Щодо речовин, які введені ззовні або випадково потрапили в кров матері, бар'єрна функція плаценти виражена менше або навіть може бути відсутня. Унаслідок цього через плаценту легко проникають майже всі лікарські засоби [49].

Плід, позбавлений власних систем, що синтезують імуноглобуліни, отримує їх необхідний запас з організму матері. Роль плаценти в балансі імуноглобулінів виражається в тому, що молекули імуноглобулінів різних класів розпізнаються клітинами трофобласту, селективно сортуються і спрямовано секретуються в кровотік плода. Порушення захисної та імунної ролі плаценти призводить до виникнення патологічних взаємин у системі «мати – плід» [1, 5, 8].

Плацента виконує складну функцію газообміну і транспорту поживних речовин. Механізми переходу речовин різні: ультрафільтрація, проста і складна дифузія через клітинні та тканинні мембрани, активний транспорт, який здійснюється проти градієнта концентрації, піноцитоз і трансформація речовин у плацентарних ворсинах. Трансплацентарний перехід хімічних речовин можливий завдяки їх розчинності в ліпідах, що пояснюють спорідненість хімічних сполук із високою ліпідною розчинністю. Добре розчинні в ліпідах неіонізовані з'єднання порівняно швидко проникають через плаценту, погано розчинні – повільно і в обмеженій кількості. Важливу роль у здійсненні обміну між матір'ю і плодом відіграють ферментні системи плаценти [5, 8].

Газообмін у плаценті здійснюється шляхом проникнення кисню до плода і виведення вуглекислоти з його організму в кров матері. Плацента не має здатності до накопичення кисню і вуглекислоти, тому їх транспорт відбувається постійно. Обмін газів у плаценті аналогічний газообміну в легенях. Постачання плода киснем залежить від багатьох чинників: кількості кисню, що надходить у матку, стану матково-плацентарного і фетоплацентарного кровотоку, метаболізму плаценти і стану структурних елементів плацентарної мембрани.

Відомо, що вагітна матка споживає 2100-2250 мл кисню на годину. Частково він утилізується міометрієм, але більша частина кисню надходить у плаценту, де близько половини його використовує сама плацента, а іншу частину – плід. Зріла плацента споживає в 2-3 рази більше кисню, ніж тканини плода [1, 8].

Харчування плода здійснюється шляхом транспорту продуктів метаболізму через плаценту [1].

Другий триместр вагітності характеризується зростанням і диференціюванням русла кровообігу плода (феталізація плаценти). У цьому періоді онтогенезу зростання плаценти випереджає розвиток плода. Це виражається у зближенні материнського і плодового кровотоків. З 22 до 36 тижня вагітності збільшення маси плаценти та плода відбувається рівномірно, до 36 тижня плацента досягає повної функціональної зрілості. У подальшому зростання плода триває без вираженого збільшення маси плаценти, площі перетину капілярів її плодової частини й обсягу міжворсинчастого простору. Наприкінці періоду вагітності настає так зване фізіологічне старіння плаценти, що супроводжується зменшенням площі її обмінної поверхні [1, 5].

Тип розподілу плодових судин установлюється на 12 тижні вагітності [5].

Частота і причини фетальних аритмій

Транзиторні аритмії (одинична шлуночкова і передсердна екстрасистолія, синусова тахікардія) зустрічаються в 15-32% випадків і не вимагають спеціального лікування. Надшлуночкова тахікардія і повна блокада діагностуються у 1 з 5000 плодів. Повна атріовентрикулярна (АВ) блокада виявляється у 1:20 000 дітей, народжених живими. Деякі автори припускають дворазове збільшення кількості плодів із цією патологією внаслідок високої ймовірності внутрішньоутробної смерті. Тріпотіння передсердь зустрічається в 30-46% усіх випадків фетальних тахіаритмій. Відсутність світової статистики випадків фетальних аритмій зумовлюється передусім труднощами у виявленні самого факту наявності цієї патології серця. Тут необхідно підкреслити провідну роль рутинного огляду вагітної жінки та аускультації серця плода як скринінг-методу діагностики фетальної аритмії. Більше половини всіх порушень ритму у плода діагностується в третьому триместрі вагітності. З одного боку, це свідчить про можливість тривалої компенсації наявної патології, з іншого – пояснюється частішими відвідуваннями жінкою лікаря на цьому терміні гестації. Виявлення фетальної аритмії на ранніх термінах вагітності асоціюється з високим ризиком внутрішньоутробної смерті [10, 13, 22].

Етіологічний фактор фетальної аритмії в більшості випадків не виявляється.

Загальновизнаною є висока ймовірність розвитку аритмії при міокардиті, фіброеластозі серця плода. Водночас справжня причина цих станів у більшості випадків залишається нез'ясованою [9, 11, 16].

У результаті проведення експериментальних робіт установлено, що поступове зменшення ЧСС як мінімум на початку вагітності не пов'язане з розвитком парасимпатичної іннервації.

Продовження на стор. 24

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

Причини, діагностика і тактика лікування порушень ритму серця у плода

Продовження. Початок на стор. 23

Скоріше це пояснюється внутрішньою ритмічністю провідної системи серця, переважно синусового вузла, тоді як парасимпатичні ефекти починають виявлятися в пізніші терміни вагітності. Крім того, симпатична іннервація, можливо, також сприяє збільшенню варіабельності серцевого ритму [18, 28].

Є низка патологічних станів, що супроводжуються пригніченням синусового вузла або збільшенням швидкості спонтанної деполяризації нижчих відділів провідної системи (гіпоксія, ішемія, ацидоз, гіпокаліємія, запалення тощо), коли функцію основного водія ритму бере на себе інша ділянка провідної системи серця або волокна робочого міокарду (ектопія, мікро-ріентрі). При цьому виникають різні комбінації порушень ритму серця і провідності [17, 23, 24, 26].

Класифікація фетальних аритмій (A. Sweha, T. Hacker, 1999)

1. За ЧСС виділяють:
– тахікардичні;
– брадикардичні.
2. За перебігом:
– доброякісні;
– злоякісні.
3. За прогнозом:
– перспективні;
– неперспективні.

До доброякісних аритмій плода, на відміну від злоякісних, відносяться ті, які не пов'язані зі структурною аномалією серця, не призводять до розвитку серцевої недостатності, не викликані імунологічними причинами. До неперспективних аритмій відносять тахіаритмії з проявом серцевої недостатності, пізні та ранні брадикардії [7, 11, 23].

Діагностика

Основним методом діагностики норми та патології серця у плода залишається ультразвукове дослідження (УЗД). Різні режими дозволяють у більшості випадків диференціювати передсердні та шлуночкові скорочення, визначити ЧСС, виявити водянку плода і контролювати адекватність проведеної терапії. На сьогодні УЗД серця є найбільш доступним, легко здійснюваним і досить інформативним методом у діагностиці фетальних аритмій. УЗД серця плода дозволяє оцінити послідовність активації передсердь і шлуночків, але встановити електрофізіологічний механізм розвитку аритмії не здатний [1, 3, 15].

Завдяки розвиткові пренатальної доплерехокардіографії з'явилася можливість точної реєстрації серцевого ритму плода з 19 до 41 тижня гестації. Нормальний фетальний ритм становить від 120 до 160 уд/хв. ЧСС плода 100 уд/хв і менше констатується як брадикардія, а 180 уд/хв і більше – як тахікардія. Якщо ЧСС плода становить від 101 до 119 уд/хв і від 161 до 179 уд/хв, то цей ритм інтерпретують як схильність до брадикардії або тахікардії відповідно [4, 14].

Вивчення ритму добових коливань ЧСС показало, що у плода двічі на добу реєструється схильність до брадикардії: з 6 до 7 та з 15 до 19 години, що пов'язано з різким зниженням рухової активності. Припускають, що в цей час у плода розвивається сноподібний стан. Схильність до тахікардії відзначається з 11 до 15 години і з 19 до 1 години та поєднується з підвищеною активністю плода. Плоду в процесі внутрішньоутробного розвитку необхідний порівняно постійний гомеостаз, тому, проявляючи свої пристосувальні реакції до ритмічно мінливого рівня функціонування організму вагітної жінки, плід активізується в періоди пониження фізіологічних функцій у матері і знижує свої фізіологічні функції при підвищенні їх у неї [27].

Іншим діагностичним методом є магнітокардіографія. В основі цієї методики лежить здатність реєструвати хвилинне магнітне поле за рахунок зміни електричної активності провідної системи серця. Зазначений метод досить дорогий, тому не отримав належного поширення.

Крім методу магнітокардіографії існує можливість реєстрації фетальної електрокардіограми (ЕКГ). Можливі 2 варіанти.

1. Поверхнева ЕКГ: реєстрація електрокардіограми плода через передню черевну стінку матері. Обмеженням цього способу є маленька амплітуда сигналів і наявність на плівці материнської ЕКГ. Але основна проблема полягає в тому, що поверхнева реєстрація дозволяє оцінювати лише шлуночкову активність серця плода.

2. Пряма реєстрація ЕКГ плода. Обмеженням цієї методики є необхідність розкриття плодового міхура, що можливо фактично тільки під час пологів.

Доплерехокардіографія також може бути використана для діагностики різних варіантів фетальних аритмій. Крім цього, використання доплера дозволяє зафіксувати раптовий початок і припинення нападу надшлуночкової тахікардії, провести топічну діагностику передчасних скорочень (передсердь або шлуночків) [3, 27].

Однією з важливих проблем є визначення термінів початку аритмії та її тривалості, оскільки в серії спостережень встановлено, що на момент первинного звернення з приводу аритмій у плодів у більшості випадків діагностувалася водянка.

При аналізі фетальних аритмій особливу увагу необхідно приділяти наявності водянки плода. Пренатальна діагностика водянки плода здійснюється за допомогою ультразвукового методу і ґрунтується на наявності набряку підшкірно-жирової клітковини і/або асциту, плевриту, перикардиту. Для встановлення діагнозу водянки необхідна наявність рідини хоча б у двох із чотирьох перерахованих місць. Плацента і плодовий міхур розглядаються як додаткові «резервуари» плода. Плацентомегалія, яка свідчить про водянку плаценти, спостерігається в разі збільшення товщини всієї плаценти на 4 см в останньому триместрі вагітності. Незважаючи на те, що багатоводдя асоціюється з неімунною водянкою плода в 30-75% випадків, збільшення кількості навколоплідних вод не є однією з патогномонічних ознак водянки, адже патофізіологічні механізми, що лежать в основі розвитку неіммуної водянки, відмінні від таких при багатоводді. Крім того, описані випадки поєднання водянки плода і маловоддя (плоди з синдромом Шерешевського-Тернера, внутрішньоутробною цитомегаловірусною інфекцією). У частини плодів водянка представлена у вигляді ізольованого плевриту, асциту або набряку підшкірної жирової клітковини і виявляється на ранніх етапах захворювання з подальшим прогресуванням і генералізованим накопиченням рідини та збільшенням терміну гестації.

Таким чином, у світовій практиці на цей час існують методики оцінки прогнозу внутрішньоутробної життєдіяльності плода, зокрема серцево-судинної системи, засновані на ультразвуковій діагностиці. Не зважаючи на проведені дослідження, справжні механізми розвитку водянки плода людини залишаються до кінця нез'ясованими, так само, як питання терапії фетальних аритмій [1, 2, 15, 27]. Однак сьогодні лікування фетальних аритмій здійснюється шляхом призначення лікарських препаратів матері і ґрунтується на принципі єднання в системі «мати – плацента – плід», ураховує абсорбцію, розподіл, метаболізм та екскрецію медикаментів, а також мінливу протягом вагітності материнсько-плацентарну фізіологію.

Під час підбору медикаментозної терапії мають братися до уваги такі умови: проходження ліків через плаценту, нетоксичність для матері та плода, відсутність тератогенного ефекту, низька кумуляція в екстракардіальних тканинах [10, 11, 20, 22].

Світова практика налічує велику кількість спостережень таких дітей, результатом яких стала спроба створення єдиного європейського протоколу з лікування фетальних тахіаритмій. Критеріями включення в дослідження (European study on Maternal and Fetal Managemen to Fetal Supraventricular Tachyarrhythmia, 1998) були:

- гестаційний вік менше 35 тижнів;
- відсутність ВВС;
- відсутність екстракардіальних вад розвитку;
- ЧСС при нападі більше 200 уд/хв.

Материнські критерії передбачали відсутність попередньої терапії антиаритміками і протипоказань для використання дигоксину [7, 9, 17, 26].

Незважаючи на те що фармакологічні аспекти трансплацентарного призначення антиаритмічних препаратів до кінця не вивчені, лікування фетальної аритмії починається з прийому препаратів матір'ю. Основним питанням, над яким працює більшість дослідників, залишається необхідність зниження побічних ефектів антиаритмічних препаратів на організм матері з одночасним збільшенням ефективності впливу на плід. Зараз у крайніх випадках використовується внутрішньом'язове введення препаратів безпосередньо плоду, проте основні дослідження спрямовані на поліпшення механізмів доставки препарату шляхом введення його матері. Пропонується використовувати переносники лікарських препаратів, що є особливо актуальним в ситуації з водянкою плода, коли дифузія речовин через плаценту різко знижується [19, 24, 25].

Атріовентрикулярна блокада може поєднуватися зі складними ВВС, що зачіпають ділянку передсердно-шлуночкового з'єднання (корегована транспозиція магістральних судин, загальний атріовентрикулярний канал) або розвиватися у плодів зі «здоровим» серцем. В останньому випадку виникнення брадикардії пов'язують з аутоімунними захворюваннями матері (системний червоний вовчак, хвороба Шегрена тощо), які призводять до появи високих титрів аутоантитіл анти-RO (SS-A) або анти-LA (SS-B), що пошкоджують АВ-вузол серця плода [23].

За даними Michaelsson і співавт. (1972), частота випадків повної поперечної блокади становить 1 на 20 000 живих новонароджених. Реальна поширеність цієї аритмії вища, оскільки частина плодів гине внутрішньоутробно. Згідно з уявленням Friedman і співавт. (2002), інтранатальна смертність становить у середньому 20%, а більшості новонароджених дітей показана імплантація електрокардіостимулятора. Зазначені автори вважають, що повна поперечна блокада реєструється у 1-5% плодів, матері яких мають в крові анти-RO/LA антитіла, але клінічні ознаки аутоімунного захворювання відсутні. Неонатальний вовчак діагностується в 15-20% цих випадків. Слід підкреслити той факт, що більше 66% вагітних є серонегативними і не мають клінічних проявів аутоімунного захворювання. Ризик розвитку неонатального вовчака становить менше 5%, якщо в крові матері виявляються анти-RO/LA антитіла. Необхідно відзначити, що, незважаючи на певні успіхи у виявленні етіопатогенетичних факторів розвитку атріовентрикулярної блокади у плода, у більшості випадків аритмія реєструється випадково, переважно на 18-24 тижні вагітності [2, 16, 23].

Найбільш значимими порушеннями ритму для внутрішньоутробного стану плода є надшлуночкова тахікардія – 10,3%, тріпотіння передсердь – 3,4%, повна атріовентрикулярна блокада – 6,9%.

На підставі цілої низки досліджень висунуто таку теорію патогенезу розвитку повної поперечної блокади у плода. Показано, що анти-RO/LA антитіла рибонуклепротеїну фіксуються на поверхні фетальних кардіоцитів і розпізнаються ними як чужорідні антигени, викликаючи тим самим імунну відповідь. Так, результатом імунізації мишей анти-RO/LA протеїнами є порушення в провідній системі серця. В експериментах *in vitro* кров людини, яка містить імуноглобуліни G з анти-RO/LA антитілами, здатна пошкоджувати провідну систему ізольованого серця тварини. Крім цього, висловлюється припущення про те, що анти-RO/LA антитіла можуть безпосередньо впливати на білки кальцієвих каналів із пошкодженням трансмембранної передачі сигналу на рівні провідної системи або порушувати апоптоз. (A. Brucato, R. Cimaz, M. Stramba-Badiale, 2002). Показано, що ці антитіла перешкоджають активації серотонін-індукованих L-типових кальцієвих канальців у клітинах передсердь серця людини (P. Eftekhari et al., 2000). За наявності АВ-блокади у плода кров матері і дитини майже завжди серопозитивна, однак не у всіх дітей з анти-RO антитілами виявляється повна поперечна блокада. Крім того, титр антитіл не є предиктором розвитку аритмії (J.F. Strasburger, 2000) [15, 17, 23].

Діагностичними критеріями АВ-блокади III ступеня при ультразвуковому дослідженні серця плода є дисоціація скорочень передсердь і шлуночків (частота скорочень передсердь вища, ніж шлуночків). Ехокардіографія в цей час посідає провідне місце у виявленні фетальної брадиаритмії, хоча

необхідно відзначити і очевидні переваги методу магнітокардіографії для діагностики ізольованої АВ-блокади. Застосування ультразвукового методу в такому разі є принциповим через високу ймовірність поєднаної кардіальної патології у плода (ВВС і аритмії, дилатаційної кардіоміопатії та недостатності кровообігу). Наявність водянки плода, ВВС, хромосомних порушень, частоти шлуночкових скорочень нижче 55 уд/хв, передсердних скорочень нижче 120 уд/хв, порушення скорочувальної здатності шлуночків і недостатність АВ-клапанів визначає поганий прогноз для життя у таких плодів. Водянка розвивається у 17% плодів з ізольованою повною блокадою і в 63% випадків поєднується з ВВС (J.F. Strasburger, 2000). Майже у 35% пацієнтів повна блокада поєднується з ВВС, а в 25% випадків – із хромосомними порушеннями. Дилатаційна кардіоміопатія як наслідок злоякісної брадиаритмії виявляється в середньому в 20-30% випадків і визначає негативний прогноз. За даними Eronen і співавт. (2000), внутрішньоутробна смертність сягає 50%. Ураховуючи цей факт, виявлення повної блокади вимагає прицільного і постійного ехографічного контролю [15, 23, 27].

Лікування внутрішньоутробних пацієнтів з АВ-блокадою цілком залежить від її етіології. У разі колагенового захворювання матері використовуються гормони кори надниркових залоз, які в більшості випадків дозволяють уникнути або зменшити прояви серцевої недостатності (водянки), але не знижують ступінь АВ-блокади. Призначення β-адреноміметиків призводить у низці випадків до збільшення ЧСС, але не впливає на водянку плода. Необхідно також враховувати побічні ефекти цієї терапії. Після народження ведення таких дітей залежить від наявності/відсутності ВВС і водянки, а також від ЧСС. Вважається, що при ізольованій повній поперечній блокаді та частоті шлуночкових скорочень вище 55 уд/хв можливе лише спостереження, а екстрена імплантація електрокардіостимулятора не потрібна (Deal et al., 1998). З іншого боку, є цілий ряд повідомлень про високу ймовірність раптової смерті цієї категорії пацієнтів, що, мабуть, означає необхідність агресивнішого їх ведення. Ризик повторного народження немовляти з АВ-блокадою у жінки, яка має дитину з аналогічною патологією, становить 15%.

У літературі описані випадки фетальних брадикардій у жінок із погано корегованим інсулін-залежним цукровим діабетом. При обстеженні у жінок виявляли гіпоглікемію та гіпотермію. ЧСС плодів становила від 90 до 100 уд/хв. Після нормалізації рівня цукру в крові відбувалася поступова нормалізація ЧСС у плодів.

Наявність у жінки різних гострих запальних процесів, зокрема інфекції сечостатевих шляхів, також може супроводжуватися виникненням брадиаритмій у плода. Ендотоксин грамнегативних бактерій, впливаючи на центр терморегуляції матері, викликає як гіпотермію, так і гіпертермію. Досліджено, що при зниженні температури тіла жінки до 35,3 може виникати брадиаритмія (90 уд/хв.) у плода.

Відомо, що основними електрофізіологічними механізмами суправентрикулярних тахіаритмій є активація ектопічних ділянок у передсердях або функціонування додаткових провідних шляхів. До останніх відносяться аритмії, пов'язані з різними варіантами синдрому перезбудження шлуночків, які займають особливе місце серед причин тахіаритмій у дітей раннього віку.

Вважають, що наявність додаткових провідних шляхів у міокарді є вадою розвитку атріовентрикулярних фіброзних кілець. За нормального їх розвитку в ембріональному періоді всі м'язові зв'язки між передсердями та шлуночками заміщаються фіброзною тканиною, а залишки м'язової тканини в безпосередній близькості до фіброзного кільця можуть відігравати роль трактів, що обходять природний шлях передсердно-шлуночкового проведення імпульсів.

Пароксизмальна тахікардія може виникнути внутрішньоутробно, її поширеність у плодів становить 0,4-0,6%. Відомо, що тривалість пароксизмальної тахікардії – від декількох секунд до декількох годин (рідше діб) з подальшою раптовою нормалізацією ЧСС. Можливість виявлення внутрішньоутробної тахікардії повністю залежить від уваги лікаря, який спостерігає вагітну. Суб'єктивно прискорене серцебиття плода не відчувається, відзначається лише зміна в «поведінці» у вигляді посилення або послаблення ворушінь. У плодів так само можна виявити тріпотіння передсердь (ТП) [10, 11, 16, 20, 22].

Серед органічних захворювань серця, що призводять до реалізації аномальних електрофізіологічних механізмів збудження міокарда у вигляді пароксизмальної тахікардії та ТП, відзначають ВВС (найчастіше аномалія Ебштейна, дефект міжпередсердної перетинки, корегована транспозиція магістральних судин, відкритий атріовентрикулярний канал), а також вроджений кардит, кардіоміопатії та ін.

Тривалість періодів внутрішньоутробної тахікардії значно варіює – від 30 с до декількох тижнів. Тахікардія може бути синусовою, ЧСС рідко перевищує 180 уд/хв. При аускультації вкрай нерегулярне серцебиття з вираженою варіабельністю ритму і коливаннями ЧСС від 80 до 220 уд/хв, висока ймовірність наявності у плода миготливої аритмії. Вентрикулярна тахікардія досить рідко зустрічається у плодів і супроводжується, як правило, зниженням функції лівого шлуночка. Для пароксизмальної тахікардії характерне різке почастішання серцебиття до 220 уд/хв і більше в поєднанні з ригідністю серцевого ритму. Короткі пароксизми тахікардії рідко стають клінічно значущими, найчастіше вони не мають несприятливих наслідків. Часті і тривалі напади пароксизмальної тахікардії супроводжуються застійною серцевою недостатністю і можуть призвести до внутрішньоутробної загибелі плода [9, 12, 17, 19, 26].

Якщо на тлі фетальної суправентрикулярної тахікардії розвивається недостатність кровообігу (НК) IIB-III ступеня, то дуже високим є ризик розвитку у плода церебральних ускладнень. Це пов'язано з тим, що через раптові зміни ЧСС виникає нестабільність у церебральному кровообігу, яка веде до порушення кровопостачання головного мозку. Тяжкість церебральних ускладнень розвивається ще внутрішньоутробно, варіює від гіпоксично-ішемічних до гіпоксично-геморагічних різного ступеня тяжкості.

Ведення пароксизмальних тахікардій у плода без антиаритмічних препаратів має бути ретельно зважено через відсутність надійного прогнозу щодо розвитку НК і церебральних ускладнень (таблиця).

Існують дані про те, що безпосередня фетальна терапія, яка полягає в пункції пупкової вени плода (при невеликому терміні вагітності) і видаленні випоту, забезпечує ефективне лікування надшлуночкової тахікардії з НК IIB-III ступеня.

Екстрасистолія є найбільш поширеним порушенням серцевого ритму, що виявляється у плодів. Імовірною причиною виникнення екстрасистолії є хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода. Передсердні і шлуночкові екстрасистоли зазвичай не потребують лікування [3, 14, 15, 17, 24].

Кардіальними причинами, що сприяють формуванню аритмій, є ВВС, кардіоміопатії, пухлини серця. Наявність органічної причини сприяє формуванню більш стійких і торпідних до проведеної терапії аритмій й істотно ускладнює стан хворих.

Виявлено роль спадково-генетичних факторів у розвитку сімейних і спадкових аритмій. Знайдена генетична природа синдрому подовженого інтервалу QT. Визначено клінічний поліморфізм синдрому. Залежно від варіанту мутації та кола аритмогенних захворювань за допомогою сучасних молекулярно-генетичних технологій чи картувань стало можливе виділення хромосомного локусу, у якому відбулася мутація гена, або вже виділений ген, що кодує синтез певних білків.

Висновки

Резюмуючи все вищевикладене, важливо ще раз підкреслити, що фетальні порушення ритму реєструються в 1-5% випадків усіх вагітностей (P.L. Ferrer, 1998). Близько 10% всіх аритмій супроводжуються розвитком водянки і внутрішньоутробною смертністю. Потенційно небезпечними для життя є близько 16% всіх фетальних порушень ритму.

Вкрай важливою в терапії порушень ритму у плода є спільна робота акушерів-гінекологів, неонатологів, педіатрів і кардіологів. Направлення вагітних жінок із фетальною аритмією в спеціалізований центр не тільки зменшує ризик внутрішньоутробної смерті, але й знижує частоту передчасних пологів (37 тижнів проти 39) та розродження шляхом операції кесарів розтин (84% проти 18%) .

Таблиця. Дозування антиаритмічних препаратів при трансплацентарному лікуванні тахіаритмії

Препарат	Дозування		Контроль лікування у матері
	Початкова	Підтримуюча (добова)	
Дигоксин	0,25 мг 3 рази на добу	0,25-0,75 мг per os (мінімум 1/8 пігулки 3 рази на добу)	ЕКГ, ЧСС у матері; ЧСС плода
Соталол*	40 мг 3 рази на добу	160 мг 3 рази на добу	ЕКГ, ЧСС артеріальний тиск у матері; ЧСС плода

Примітка: *Соталол, аміодарон і флекаїнід використовуються як лікарські препарати другої лінії, коли не вдається досягти встановлення синусового ритму дигоксином. Для плодів з водянкою обмежено плацентарне надходження дигоксина. Отже, соталол або флекаїнід, які мають добру здатність плацентарної передачі, повинні бути використані на початку лікування водянки плода.

Література

1. Агеева М.И. Допплерографическое исследование внутрисердечной гемодинамики плода при физиологическом его развитии во II-III триместрах беременности / М.И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика.– 2005.– № 3.– С. 11-20.
2. Агеева М.И. Характер изменения внутрисердечной гемодинамики у плодов с нарушением функционального состояния различной степени тяжести / М.И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика.– 2007.– № 4.– С. 21-34.
3. Беспалова Е.Д. Пренатальная и ранняя постнатальная диагностика патологии сердечно-сосудистой систем: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Е.Д. Беспалова.– М., 2003.– 238 с.
4. Современные ультразвуковые методы визуализации сердечно-сосудистой системы плода [рук. деп. в ЦНМБ ММА им. И.М. Сеченова № Д – 27343 от 23.05.03.] / Е.Д. Беспалова, Е.С. Синьковская, А.Э. Тюменева, О.Г. Суратова.– М., 2003.– 17 с.
5. Гергерт А.В. Функциональное состояние миокарда и вегетативная регуляция ритма сердца у детей, родившихся от матерей с хронической фетоплацентарной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / А. В. Гергерт.– К., 2005.– 19 с.
6. Затикян Е.П. Кардиология плода и новорожденного / Е.П.Затикян.– М.: Инфо-Медиа, 1996.– 181 с.
7. Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В. Фетальные и неонатальные аритмии [Авторские лекции по педиатрии] / Н.П. Котлукова, О.М. Хузина, А.В. Прахов.– К., 2005.– 453 с.
8. Физиология и патология плода / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева [и др.].– М.: Медицина, 2004. – 356 с.
9. Фетальные аритмии (патогенетические механизмы и клинические аспекты) / О.М. Хузина, Н.П. Котлукова, А.И. Сперанский [и др.]. // Кардиология.– 2004.– Том 44.– № 6.– С. 95-99.
10. Шарыкин А.С., Кравцова Л.А. Диагностика и лечение фетальных аритмий / А.С. Шарыкин, Л.А. Кравцова // Российский вестник перинатологии и педиатрии: научно-практический рецензируемый журнал.– 2005.– Том 50.– № 2.– С. 35-39.
11. Бокерия Е.Л. Жизнеугрожающие фетальные аритмии (диагностика и лечение) / Е.Л. Бокерия // Анналы аритмологии.– 2005.– № 1.– С. 5-14.
12. Бокерия Е.Л. «Фетальные тахиаритмии: проблемы диагностики и лечения» // Детские болезни сердца и сосудов.– 2008.– № 2.– С. 22-29.
13. Бокерия Е.Л., Беспалова Е.Д., Суратова О.Г. Фетальные органические тахиаритмии: опыт лечения / Е.Л. Бокерия, Е.Д. Беспалова, О.Г. Суратова // Анналы аритмологии.– 2011.– № 4.– С. 56-61.
14. Круговой А.А., Марковский Ю.В., Багрова Г.Н. Внутриутробные нарушения сердечного ритма. Возможности диагностики при проведении модифицированного эхокардиодопплерографического исследования // А.А. Круговой, Ю.В. Марковский, Г.Н. Багрова // Отделение УЗД клинического объединения «Центр охраны материнства и детства», г. Симферополь.– 2004.– № 5.– С. 88-94.
15. Современные ультразвуковые методы визуализации сердечно-сосудистой системы плода [рук. деп. в ЦНМБ ММА им. И.М. Сеченова № Д – 27343 от 23.05.03] / Е.Д. Беспалова, Е.С. Синьковская, А.Э. Тюменева, О.Г. Суратова.– М., 2003.– 17 с.
16. Бокерия Е.Л., Беспалова Е.Д. Фетальные аритмии: результаты диагностики и лечения / Е.Л. Бокерия, Е.Д. Беспалова // Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.– 2008.– С. 78-85.
17. Combination therapy for fetal supraventricular tachycardia with flecainide and digoxin / G. Anderer, L. Hellmeyer, Tehesinl [et al.] // Z. Geburtshilfe // Neonatol.– 2005.– № 209 (l).– P. 34-37.
18. Fetal and maternal magnetocardiography during flecainide therapy for supraventricular tachycardia Campbell J.Q., Best T.H., Eswaran H. [et al.] // Obstet Gynecol.– 2006.– № 108 (3 Pt 2).– P. 767-771.
19. Ebenroth E.S., Cordes T.M., Darragh R.K. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate / E.S. Ebenroth, T.M. Cordes, R.K. Darragh // PediatrCardiol.– 2001.– Nov-Dec. 22 (6).– P. 483-487.
20. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings / J.C. Fouron, A. Fournier, F. Proulx [et al.] // Heart.– 2003.– Oct. 89 (10).– P. 1211-1216.
21. Tachyarrhythmia / Gembruch U.F. [et al.] // Fetal Cardiology, Gembruch.– 2009.– P. 355-371.
22. Fetal complete heart block: antenatal diagnosis, significance and management / Gembruch U., Hansmann M., Redel D.A., Bald R., Kn'pfle G. // Eur J. ObstetGynecolReprod Biol.– 1989.– P. 319-322.
23. Role of amiodarone in the treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias and hydropsfetalis / A. Khositseth, K.D. Ramin, P.W. O'Leary [et al.] // PediatrCardiol.
24. Wren C. Cardiac arrhythmias in the fetus and newborn / C. Wren // Semin Fetal Neonatal Med.– 2006.– № 11 (3).– P. 182-190.
25. Zhou K-Z., Hua Y-M., Zhu Q. Transplacental digoxin therapy for fetal atrial flutter with hydropsfetalis / K-Z. Zhou, Y-M. Hua, Q. Zhu // World J Pediatr.– 2012.– № 8 (3).– P. 275-277.
26. Эхокардиографическая оценка состояния сердца плода в аспекте возникновения нарушений ритма [рук. деп. В ЦНМБ ММА им. И.М. Сеченова № Д – 27356 от 12.06.03] / Е.Д. Беспалова, Е.Л. Бокерия, Г.С. Богданова, Б.С. Демидов, Е.С. Синьковская // М., 2003.– 15 с.
27. Gardiner H.M. Keeping abreast of advances in fetal cardiology / H.M. Gardiner // Early Hum Dev.– 2006.– № 82 (6). – P. 415-419.

Лютеина: современный подход к гормональной терапии в акушерстве и гинекологии

24-25 сентября в г. Киеве состоялась Научно-практическая конференция с международным участием и Пленум Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине». Для мероприятий такого масштаба характерно огромное количество обсуждений, посвященных наиболее острым проблемам охраны здоровья матери и ребенка, в частности гормональной терапии на разных сроках беременности. И, конечно же, наряду с целесообразностью проведения гормональной терапии, не менее актуальным остается вопрос выбора наиболее эффективного и безопасного гормонального препарата, который и стал основополагающим в целой серии докладов, представленных на данном мероприятии. Участники конференции получили прекрасную возможность перенять бесценный опыт применения современных препаратов микронизированного прогестерона в акушерской клинике и в функциональной диагностике, а также узнать экспертное мнение о прогестинах клинического фармаколога. Предлагаем вниманию читателей обзор этих интересных докладов.

Проблеме риска невынашивания беременности на ранних сроках гестации и роли морфофункционального состояния экстраэмбрионарных структур, а также маточно-плацентарного кровообращения у беременных с высоким риском спонтанного прерывания беременности посвятила свое выступление **заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Буковинского государственного университета, доктор медицинских наук, профессор Елена Викторовна Кравченко:**

– По определению Всемирной организации здравоохранения, XXI столетие можно по праву считать веком эмбриональной медицины. А это значит, что в поиске новых аспектов диагностики, прогнозирования и достижения успешного исхода беременности особое внимание сейчас уделяется периоду раннего внутриутробного развития (до 70 дня).

Именно в этот период нельзя забывать о важной роли плаценты в обеспечении гестационной доминанты, позволяющей избежать риска развития осложнений, свойственных критическим периодам беременности (предимплантационный, имплантация, органогенез, диссоциация прироста массы плаценты к массе плода). Благодаря плацентарному синтезу гормонов и других веществ у беременной женщины обеспечивается постепенная перестройка органов и систем, в то время как протеолитическая и фагоцитарная функции ранней плаценты обеспечивают имплантацию бластоцисты. Несмотря на основную роль плаценты в подготовке организма матери к нормальному функционированию во время беременности (регулирование гомеостаза, иммунодепрессорная, трофическая и транспортная, газообменная и защитная функции), она также оказывает влияние на развитие и функционирование отдельных органов плода (надпочечников, щитовидной железы, легких и печени). В некоторых случаях, например при сахарном диабете, плацента остается незрелой, в связи с чем компенсаторные механизмы не срабатывают, и это может привести к антенатальной гибели плода.

При нарушении одного из основных звеньев раннего внутриутробного развития, особенно маточно-плацентарного кровообращения, увеличивается риск формирования первичной плацентарной дисфункции (ПД) – острого или хронического процесса, который формируется как результат совместной реакции плода и плаценты на разные нарушения состояния материнского организма. Как известно, первичная ПД формируется в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации. Характерными проявлениями первичной ПД являются анатомические аномалии оболочки плода, дефекты васкуляризации и нарушения дозревания хориона, а также прерывание беременности и смерть плода в I триместре. Именно из-за первичной ПД 75-80% беременностей из общей структуры невынашивания прерываются в I триместре. В свою очередь, долгосрочная угроза прерывания беременности, связанная с нарушением сократительной деятельности матки в I триместре, в 50-77% случаев является причиной формирования ПД. Спонтанное прерывание беременности на любых сроках связано с патологическим течением первой волны инвазии цитотрофобласта (5-6 неделя гестации). Осложнения беременности (гестоз, хроническая ПД, задержка внутриутробного развития плода) также обусловлены нарушением второй волны инвазии трофобласта (16-18 неделя гестации). Учитывая вышеизложенное, именно диагностика первичной ПД является жизненно важным и решающим фактором для дальнейшего развития плода и прогнозирования течения беременности.

Из всех существующих на сегодняшний день неинвазивных методов только трехмерная эхография и допплерометрия позволяют верифицировать диагноз ПД с 5-й недели гестации. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) на ранних сроках гестации основными критериями диагностики являются: определение объема экстраэмбриональных структур (объем плодного яйца, амниотической полости и их соотношения), кровоснабжение сосудов матки, спиральных артерий и артерий желтого тела, а также кровоток в экстраэмбриональных структурах (объем хориона, индекс васкуляризации и кровотока). При этом неоспоримым преимуществом трехмерной эхографии является возможность определения грубых пороков развития эмбриона и некоторых маркеров хромосомной патологии, а также наиболее точное определение срока гестации уже с 8-й недели беременности. Кроме того, расчет показателей объемного кровотока позволяет сформировать группу риска и спрогнозировать патологическое течение беременности и родов.

Нормальное функционирование хориона и плаценты обеспечивается перестройкой сосудистого компонента и постепенным усилением кровотока с увеличением интенсивности метаболизма. Результат беременности и состояние здоровья новорожденного зависит именно от этих предикторов. Поэтому стоит уделять особое внимание изменениям в стенке артерий матки на этапе формирования маточно-плацентарного кровообращения под влиянием трофобласта и особой роли прогестерона в этих процессах. Прогестерон способствует полноценной перестройке спиральных артерий – снижению местного артериального сопротивления, расширению просвета сосудов и обеспечению прироста маточно-плацентарного кровотока, соответствующего потребностям плода. Тем не менее ни один экзогенный аналог прогестерона не способен заменить эффекты собственного эндогенного прогестерона, природным источником которого является желтое тело яичника и плацента. При этом стоит учитывать, что необходимость в эндогенном прогестероне возрастает со сроком беременности и достигает пика на III триместре. Таким образом, любой патологический процесс, в том числе и ПД, характеризуется нарушением продукции собственного прогестерона и определяет целесообразность назначения препаратов прогестерона, идентичных собственному. **Лютеина** является препаратом натурального прогестерона, идентичного эндогенному, не подавляет овуляцию, не оказывает антигонадотропного эффекта, компенсирует дефицит прогестерона при недостаточности лютеиновой фазы. Кроме того, высокая эффективность препарата **Лютеина** сохраняется даже при применении в небольших дозах. Основным преимуществом препарата **Лютеина**, безусловно, является вариативность требуемого эффекта воздействия, которая достигается за счет наличия сублингвальной (скорость – через 30 мин после приема) и вагинальной форм (длительность – в течение 12-14 ч после приема) препарата. В результате мы имеем препарат, обладающий высокой биодоступностью и максимальной концентрацией в органах-мишенях, а также высокой скоростью наступления терапевтического эффекта. Препарат **Лютеина** первично не проходит через печень, что позволяет добиться максимальной концентрации в плазме крови.

В итоге хотелось бы подчеркнуть, что раннее назначение препарата **Лютеина** – это лучшее формирование хориона и плаценты, а нормально функционирующие хорион и плацента – это успешно развивающаяся беременность. И поэтому **Лютеина** – это залог своевременных и успешных родов.

Как говорилось ранее, современные препараты прогестерона нашли применение во многих областях акушерства и гинекологии, в том числе и в качестве основного компонента комплексной многовекторной профилактики акушерских кровотечений. Своими достижениями и опытом применения препарата микронизированного прогестерона **Лютеина** с участниками конференции поделился **доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, профессор Олег Владимирович Голяновский:**

– Как известно, среди основных проблем современного акушерства одно из первых мест занимает патология плацентации (ПП), которая порой обусловливает необходимость гистерэктомии и является основной причиной массивных акушерских кровотечений (50% случаев). При этом частота случаев ПП продолжает неуклонно расти: за последние 20 лет она увеличилась примерно в 10 раз. Факторами риска развития ПП могут быть как перенесенные ранее хирургические вмешательства (кесарево сечение, ≥3 артифициальных абортов в анамнезе), так и наличие определенных заболеваний в анамнезе (воспалительные заболевания, трофобластические болезни), а также некоторые виды патологии, связанные с предлежанием плаценты (особенно с полным).

Учитывая острую необходимость в снижении количества случаев данной патологии, особое внимание следует уделить комплексной профилактике преждевременных родов на фоне ПП. Поэтому данный вопрос прежде всего касается своевременности диагностики патологии плацентации и риска преждевременных родов (трансвагинальное УЗИ, фетальный фибронектин, клинические признаки) с последующим определением групп риска. Следующим и не менее важным этапом на пути к снижению риска преждевременных родов вследствие ПП является определение рациональной медикаментозной терапии, которая подразумевает назначение препаратов магния и гестагенов (прогестерона). Определяя тактику предстоящей гормональной терапии, не стоит забывать о возможной нагрузке на печень. Поэтому наиболее рациональным будет назначение препаратов прогестерона в лекарственных формах, позволяющих исключить первичное прохождение через печень, не снижая при этом уровень концентрации в плазме крови (при прохождении через печень может метаболизироваться до 90% дозы лекарственного вещества). Препарат **Лютеина,** благодаря инновационным формам микронизированного прогестерона (сублингвальные и вагинальные таблетки), способствует его прямой доставке в органы-мишени без потери терапевтической дозы. Таким образом исключается воздействие на печень.

Эффективность применения препарата **Лютеина** была изучена в нашем недавнем случай-контроль исследовании, в котором приняли участие 60 беременных женщин с риском преждевременных родов и предлежанием плаценты на сроках 22-30 недель. Пациентки были рандомизированы на две группы, но при этом получали одинаковую магнезиальную и противовоспалительную терапию. В первую, основную, группу вошли 30 беременных женщин, получавших лечение с использованием препарата **Лютеина** в сублингвальной и вагинальной форме согласно разработанной нами методике:

- 1-е сутки: **Лютеина** в сублингвальной форме – 100 мг каждые 6 ч 3 раза в день + **Лютеина** в вагинальной форме – 100 мг одновременно с 3-й сублингвальной таблеткой;
- 2-3-и сутки: **Лютеина** в вагинальной форме – 150 мг 2 раза в день;
- 4-7-е сутки: **Лютеина** в вагинальной форме – 100 мг 2 раза в день.

Для второй, контрольной, группы были ретроспективно отобраны данные историй родов 30 женщин, получавших лечение по стандартной схеме:

- 1-3-и сутки: 2,5% раствор масляного прогестерона 2 мл внутривенно 1 раз в сутки;
- 4-7-е сутки: 2,5% раствор масляного прогестерона 1 мл внутривенно 1 раз в сутки.

Согласно результатам исследования риск ПП рецидивирующих и массивных акушерских кровотечений, как и количество случаев преждевременных родов, было достоверно ниже в основной группе испытуемых, получавших препарат **Лютеина** сублингвально и вагинально. Кроме того, частота проведения гистерэктомии так же, как и рождение младенцев с оценкой <5 баллов по шкале Апгар, была значительно ниже в основной группе, чем в группе контроля, получавшей лечение по стандартной схеме.

Таким образом, мы убедились, что применение препарата микронизированного прогестерона **Лютеина** в качестве основного

компонента разработанной нами схемы комплексной многовекторной профилактики акушерских кровотечений позволяет спрогнозировать возможное развитие акушерского кровотечения, своевременно применить медикаментозную терапию и предотвратить развитие массивного кровотечения, тем самым снизив показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

О роли препарата **Лютеина** в современной диагностике гормональной дисфункции рассказала в докладе «Функциональные пробы в перинатологии – клиническое значение» **доктор медицинских наук, заведующая кафедрой медицинской генетики и ультразвуковой диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, профессор Лариса Григорьевна Назаренко:**

– Функциональные пробы – это диагностический метод, в котором обследуемый подвергается определенным видам нагрузки с целью установить функциональные и резервные возможности отдельных органов и систем, а также определить адаптационную функцию организма под влиянием различных факторов.

Функциональные пробы в перинатологии, прежде всего, направлены на определение сердечной деятельности плода, которая отражается на маточно-плацентарном, фетоплацентарном кровообращении, а также на состоянии нервной системы плода.

Изначальной целью функциональной диагностики в перинатологии является индукция рефлекторных и вазомоторных реакций у плода за счет проведения таких проб, как задержка дыхания на вдохе и выдохе, а также термические пробы.

Наш опыт основывается на проведении контрактильного стрессового теста в собственной модификации, нагрузочных фармакологических проб и акустического теста. Наиболее значимым в нашей практике является контрактильный тест с дезаминоокситоцином. Его задачи и возможности заключаются в определении готовности к родам, прогнозировании характера родовой деятельности, оценке состояния плода и определении его адаптационных возможностей в родах, исследовании поведения нижнего сегмента матки у женщин с кесаревым сечением для оценки возможности у них вагинальных родов.

Вторым, но не менее значимым тестом являются фармакологические пробы, которые мы проводим на сроке 24 недели для определения наиболее целесообразного по отношению к маточно-плацентарному и плодово-плацентарному кровотоку объема терапевтических воздействий и для выбора наиболее оптимальной курсовой дозы лекарственного препарата.

За последний год в нашей практике достаточно хорошо себя зарекомендовала известная во всем мире схема фармакологических проб с прогестероном. Благодаря широкому спектру препаратов прогестерона на сегодняшний день практически невозможно найти женщину, которая находится на лечении в стационаре и не получает прогестерон. Введение данной схемы в нашу практику стало возможным с появлением препарата микронизированного прогестерона в сублингвальной таблетированной форме – **Лютеина**.

Через 60 мин после применения препарата **Лютеина** мы дополнительно проводим допплерометрическое исследование. Анализ полученных данных позволяет определить наличие реакции на осуществленную медикаментозную нагрузку и, как следствие, определить необходимость дальнейшей гормональной терапии во второй половине беременности.

Стоит отметить, что положительный результат пробы отмечается у 86% испытуемых, поэтому назначение курса комплексного лечения для поддержания и улучшения маточно-плацентарного кровотока, а также гормональная терапия препаратами прогестерона (**Лютеина**) является рациональным и оправданным решением.

Для более подробного рассмотрения ряда преимуществ препарата **Лютеина** с точки зрения клинической фармакологии предлагаем ознакомиться с докладом **доктора медицинских наук, профессора кафедры фармакологии Днепропетровской медицинской академии, руководителя службы фармаконадзора Государственного фармакологического центра МЗ Украины в Днепропетровской области Валентины Ивановны Опрышко:**

– Беременность и материнство для каждой женщины являются очень важными событиями в жизни, и большую роль в этом играет прогестерон. От достаточного уровня прогестерона зависит многое, начиная от возможности самой беременности и заканчивая ее благополучным исходом. Поэтому проблема выбора качественного препарата прогестерона была всегда. Однако главным этапом в эволюции гестагенов, в частности прогестерона, можно по праву назвать 2002 год, когда были разработаны инновационные формы микронизированного прогестерона: сублингвальные и вагинальные таблетки.

Микронизация – это высокотехнологический процесс физического воздействия на субстанцию, в результате которого крупные и острые кристаллы субстанции становятся меньше по размеру и приобретают практически сферическую форму, что напрямую влияет на увеличение биодоступности такого вещества. В свою очередь, биодоступность – это параметр фармакокинетики, показывающий, какая часть лекарства достигла системного кровотока. Так, например, при внутривенном введении биодоступность препарата составляет 100%, а при других способах введения напрямую зависит от абсорбции (всасывания) и метаболизма.

Для врача всегда очень важно получить достаточный терапевтический эффект, который зависит от высокой биодоступности и эффективности препарата. На сегодняшний день во всем мире особое внимание уделяется безопасности лекарственных средств. Поскольку в нашей клинической практике мы имеем дело с двумя субъектами (матерью и ребенком), то эффективность требуется для одного, а безопасность – для двоих. Поэтому, назначая микронизированный препарат прогестерона, мы можем быть уверены в его биодоступности (увеличенная площадь всасывания и степень проникновения препарата в сосудистое русло). А благодаря высокой степени растворимости вещества снижается риск возможных побочных эффектов, что позволяет увеличить безопасность препарата (F.A. Kind et al., 1999).

В настоящее время в нашем арсенале имеется множество различных форм прогестерона. Но какая же из них может считаться наиболее оптимальной? Из-за низкой абсорбции до появления микронизированных форм пероральный путь введения был ограничен, поскольку пероральные формы прогестерона характеризуются более высокой нагрузкой на печень. Сублингвальный – наиболее рациональный выбор: стабильный гормональный фон и отсутствие первичного прохождения через печень способствуют максимальной концентрации препарата в плазме крови с наименьшим риском побочных эффектов. Для так называемой «адресной доставки» лекарственного вещества к органам-мишеням свой выбор стоит остановить на вагинальной форме препарата. Что же касается внутримышечного пути введения, то данный метод имеет как положительные (касторовое масло, входящее в состав масляных растворов прогестерона, обеспечивает более длительное поддержание концентрации препарата), так и отрицательные стороны (болезненность инъекции, побочные эффекты, наименее предпочтительный метод с точки зрения пациенток), поэтому сегодня применяется лишь ситуативно.

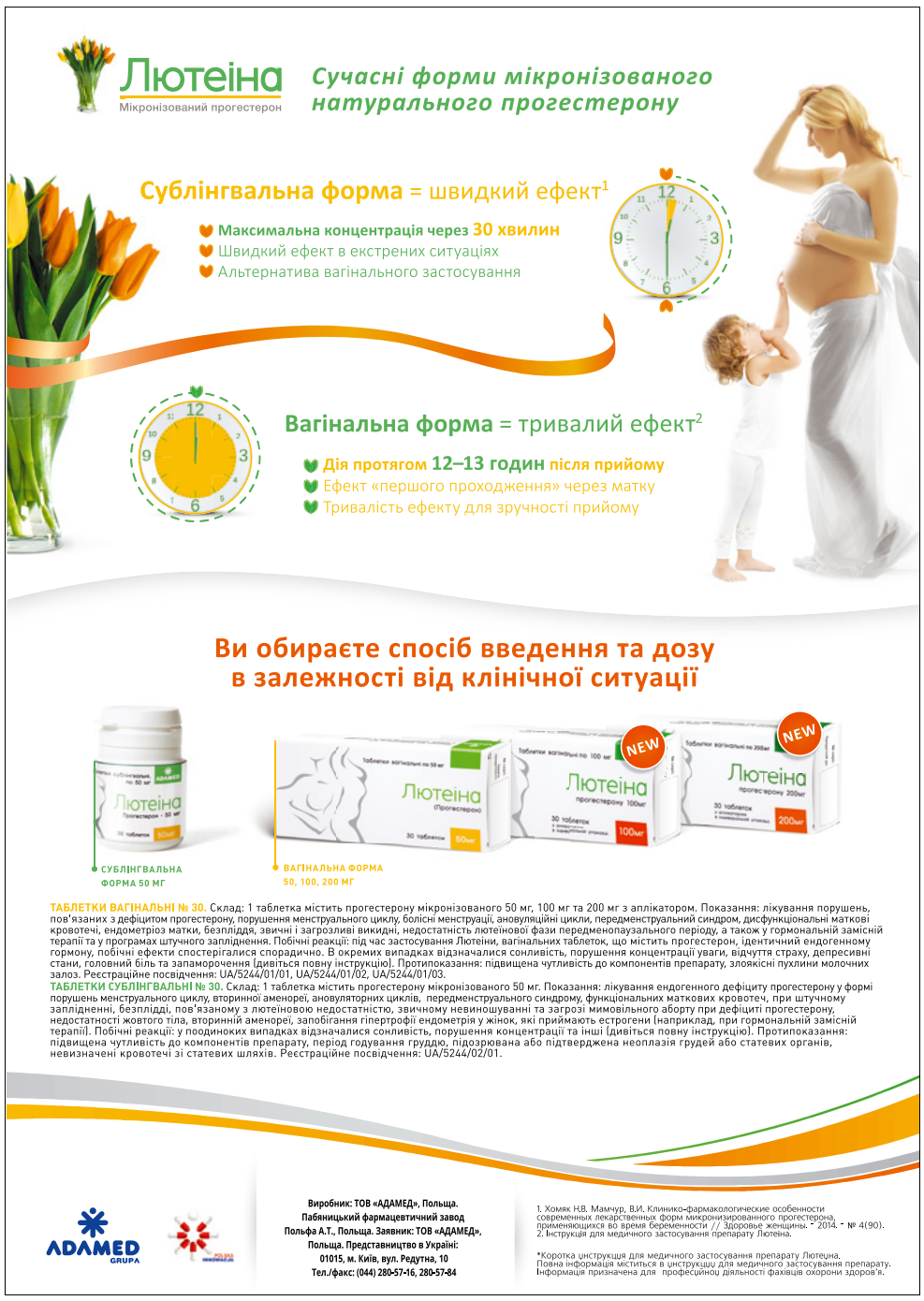
Очевидно, что применение прогестерона в сублингвальной и вагинальной формах является наиболее рациональным с точки зрения удобства, эффективности и безопасности. Преимущества вагинального метода введения прогестерона не вызывают сомнений, хоть и имеют определенные недостатки, присущие капсулированной форме, в частности низкую биодоступность и медленное растворение. Эти аспекты применения препаратов прогестерона в форме желатиновых капсул нивелируются при использовании вагинальных таблеток. Кроме того, **Лютеина** может применяться как на ранних, так и на поздних сроках беременности. Что же касается препаратов прогестерона для сублингвального применения, то в 2010 г. в Украине была зарегистрирована новая уникальная лекарственная форма для сублингвального применения – таблетки **Лютеина** 50 мг, к положительным характеристикам которой относятся:

- достижение более высокой концентрации в сыворотке крови, сопоставимой с таковой при внутримышечном введении;
- концентрация прогестерона в сыворотке крови соответствует физиологической, то есть она достаточна для нормализации эндометрия и сохранения беременности;
- незначительные системные побочные эффекты;
- уменьшение дозы при создании эффективных концентраций;
- удобство применения для пациенток – сублингвальную таблетку можно принять на работе, в дороге.

Существует множество исследований, подтверждающих высокую эффективность препарата **Лютеина**. Так, например, в исследовании О.В. Булавенко и соавт. (2015) доказано отсутствие каких-либо нарушений со стороны печени при сублингвальном применении препарата **Лютеина**. Другое исследование, проведенное Н.Я. Скрипченко и соавт. (2014), показало, что клиническая эффективность сублингвальной формы препарата **Лютеина** на 25% выше в сравнении с дидрогестероном у беременных с угрозой преждевременных родов и миомой матки. В то же время в исследовании Е.Н. Гопчук (2014) изучалась эффективность применения препарата **Лютеина** (сублингвальная и вагинальная форма) у женщин с угрозой прерывания беременности и ожирением 1-3 степени. Согласно результатам исследования, терапия препаратом **Лютеина** была успешной в 95% случаев (57 пациенток из 60). При этом ни в одной из исследуемых групп препарат **Лютеина** не ухудшил липидный и углеводный обмен углеводов и не нарушил гормональный фон. Еще больше исследований было проведено с целью определения безопасности применения препарата **Лютеина**. В настоящее время признано, что препараты микронизированного прогестерона не оказывают отрицательного влияния на жировой и углеводный обмен, на уровень артериального давления, а также не влияют на массу тела и не изменяют аппетит. Поэтому препарат **Лютеина** можно с уверенностью назначать женщинам с различными стадиями атеросклероза, ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Подводя итоги, хотелось бы процитировать Артура Блюменфельда: «Встречаются больные, которым мы можем помочь, но нет таких, которым мы не можем навредить». Каждый врач, назначая лечение, должен помнить не только об эффективности, но и о безопасности, и препарат **Лютеина** прекрасно соответствует этим двум ключевым критериям.

Подготовил ***Антон Вовчек***



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®

- знімає біль у молочній залозі[1]
- усуває напругу і набряк молочної залози[2]
- зменшує скарги, пов'язані з ПМС[3]

Розкриваючи силу рослин

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

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

Мастодинон®. Краплі оральні. Р.п. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/6239/02/01 від 26.07.13.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

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

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

Г.Х. Ханафиев, к. мед. н., врач-маммолог консультативно-диагностической поликлиники МАУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург, Россия

Лечение мастодинии и масталгии в пери- и постменопаузе

До настоящего времени существовало мнение, что назначение препарата Мастодинон («Бионорика СЕ», Германия) женщинам в перименопаузе и в климактерии нецелесообразно, так как ткани молочной железы в этот период становятся нечувствительными к действию препарата вследствие происходящих инволютивных процессов перестройки железистой ткани в жировую.

Как правило, процесс инволюции занимает 1-3 года. Этот **период перименопаузы может сопровождаться у женщин нарушением самочувствия. Сопровождающие этот период масталгии и мастодинии на фоне нестабильности гормонального фона, нарушения менструального цикла и вегетативной лабильности требуют особого подхода к таким пациенткам, так как не все они соглашаются использовать препараты заместительной гормональной терапии.**

Эти женщины остаются без лечения, пока изменения, которые претерпевает их организм в этом периоде, не приводят к логическому завершению процессов инволюции в молочных железах.

Данные литературы указывают на то, что фиброзно-кистозная мастопатия занимает в последние годы ведущее место в структуре предопухолевых заболеваний у женщин. Пролиферативные формы фиброзно-кистозной мастопатии являются также фактором риска развития рака молочных желез [1-3].

Лечение пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в пери- и постменопаузе по-прежнему сводится к выбору системной гормонотерапии и динамическому наблюдению [4]. Описание комплексных методов лечения при мастопатии у женщин в менопаузе является «литературной редкостью», так как активный подход к этой категории больных, по мнению ряда авторов [5], достоверно не уменьшает заболеваемость раком молочной железы, хотя и является определяющим моментом качества жизни больных. В целом качество жизни в рассматриваемой группе пациенток по-прежнему остается низким, что и определяет необходимость дальнейшей оптимизации методов лечения.

В лечении больных мастопатией ведущее место должен занимать системный подход, охватывающий все многообразие факторов, которые могут привести к заболеванию, и учитывающий все особенности гормонального и метаболического статуса. Большинство авторов указывают, что стремление к чересчур быстрым и эффективным результатам может приводить к неблагоприятным последствиям [6, 7], при назначении консервативной терапии пациенткам с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией чрезвычайно важно соблюдать принцип длительности и непрерывности лечения. Интенсивная терапия вначале и поддерживающие курсы после являются непременным условием получения стабильного и надежного результата лечения [8].

Остаточные явления фиброзно-кистозной мастопатии, островки железистой ткани, которые еще не подверглись инволюции в период перименопаузы, не позволяют гинекологам-эндокринологам безопасно назначать препараты заместительной гормональной терапии, так как последние могут спровоцировать рост железистой ткани или вызвать эстрогенно-гестагенный интерстициальный отек молочных желез. Возникающий в этот период болевой синдром (масталгия) ухудшает качество жизни таких женщин, усугубляя уже имеющиеся вегетативные расстройства.

В последние годы при диффузной кистозно-фиброзной мастопатии с успехом применяется лекарственный растительный препарат Мастодинон («Бионорика СЕ», Германия).

Основным действующим компонентом Мастодинона является *Vitex Agnus Castus.* Мастодинон, действуя на клетки-лактотрофы передней доли гипофиза, подавляет избыточную секрецию пролактина (спонтанную или индуцированную), что приводит к обратному развитию патологических процессов в молочных железах. **Препарат уменьшает отек молочных желез, купирует болевой синдром, способствует устранению дисбаланса между эстрогенами и прогестероном [9].** Также он действует опосредованно, через регуляцию стероидогенеза в яичниках. **При приеме Мастодинона женщины отмечают улучшение самочувствия, эмоционального состояния, исчезновение боли в молочных железах.** Рекомендуемая курсовая длительность применения – 3-6 мес [10, 11].

Цель и задачи настоящей работы: определить альтернативные варианты терапии, позволяющие улучшить качество жизни женщин с явлениями масталгии и мастодинии, находящихся в периоде пери- и постменопаузы.

Материал и методы исследования

В основу настоящего исследования положены сведения из амбулаторных карт, контрольных карт диспансерного наблюдения 475 пациенток с жалобами на масталгию и мастодинию в пери- и постменопаузе, обследование и комплексное лечение которых было проведено в консультативно-диагностической поликлинике МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга за период с 1997 по 2010 г.

Средний возраст больных составил 56,4±2,7 года. В зависимости от возраста пациенток были сформированы две группы: пациентки в возрасте 50-55 лет – 325 человек (68,4%) и 56-60 лет – 150 человек (31,6%). В наблюдение не включены пациентки, которым были выполнены различные гинекологические операции, приведшие к хирургической кастрации. Причиной этого послужил тот факт, что часто изменения в молочных железах у этих женщин не соответствуют истинному состоянию организма в условиях послеоперационного гормонального дефицита, и эта группа заслуживает отдельного внимания.

Всем пациенткам проведено общеклиническое исследование, пальпация молочных желез, ультразвуковое исследование молочных желез и маммография. В случае выявления очаговой патологии молочных желез (по УЗИ и маммографии) больных не включали в протокол данного исследования.

Результаты исследования

В возрастной группе 50-55 лет у 104 (32%) женщин наблюдали картину инволютивных молочных желез с остаточными явлениями фиброзно-кистозной мастопатии. В группе женщин 56-60 лет инволютивные молочные железы с участками фиброза отмечены у 47 (31,3%) пациенток. «Островки» железистой ткани молочных желез были представлены у 176 (37,1%) наблюдаемых.

В лечении использовали препарат Мастодинон в терапевтических дозировках, витамины групп А, Е, В, С в соответствии с нормами суточного употребления, настойку валерианы, пиона, новопассит. Курс лечения включал применение вышеперечисленных препаратов в течение 3 мес с последующей монотерапией Мастодиноном до 6 мес.

Следует подчеркнуть, что **после лечения с применением Мастодинона отметили полное и частичное исчезновение мастодинии и масталгии 122 (25,7%) и 286 (60,2%) женщин соответственно.**

По данным УЗИ-мониторирования, положительная динамика состояния молочных желез была зафиксирована у 37 (11,1%) женщин группы 50-55 лет, что составляет 36% пациенток этой группы, у которых ранее были обнаружены изменения в молочных железах. В группе 56-60 лет положительные изменения были отмечены у 27 (18%) пациенток (58% женщин с зафиксированными ранее изменениями).

В процессе контрольных осмотров через 12 мес у пациенток обеих групп отмечено сохранение ремиссии у 397(83,7%) женщин.

Заключение

Таким образом, наши данные подтвердили возможность эффективного использования Мастодинона в лечении масталгии и мастодинии у женщин в пери- и постменопаузе.

Литература

1. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение). – СПб.: Гиппократ, 1992. – 240 с.
2. Семиглазов В.Ф. Мастопатия – угроза малигнизации? Terra Medica Nova. 2005; 2: 52-6.
3. Jatoi Ismail, Kaufmann M., eds. Management of breast diseases. – New York: Springer; 2009. 671 p.
4. Седаков И.Е., Александров А.И., Денисенко Я.В., Ищенко Р.В. Опыт лечения при мастопатии у женщин в менопаузе // Жіночий лікар. – 2007. – № 1. – С. 8-18.
5. Летягин В.П. Мастопатия // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 11. – С. 468-473.
6. Бурдина И.И. Возможности фитотерапии в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 124-126.
7. Макаренко Н.П. Мастопатия. Русский медицинский журнал. – 1999. – № 10. – С. 451-454.
8. Oldenhave A., Jaszmann L.J., Haspels A.A., Everaerd W.T. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women from 39 to 60 years old. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168(3, Pt 1): 772-80.
9. Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е., Ткачева И.А. Клинические и эндокринологические исследования при мастопатии и раке молочной железы. – Воронеж: Истоки, 1998. – 176 с.
10. Wuttke W., Jarry H., Becker T., Schultens A., Christoffel V., Gorkow C., Seidlova-Wuttke D. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? Maturitas. 2003; 44(Suppl. 1): S9-20.
11. Seidlova-Wuttke D., Jarry H., Becker T., Christoffel V., Wuttke W. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. Maturitas. 2003; 44(Suppl. 1): S39-50.

Статья впервые опубликована в журнале «Акушерство и гинекология», № 11, 2014 г.

ВРАЧУ НА ЗАМЕТКУ

Помимо способности уменьшать продукцию пролактина для специального экстракта BNO 1095 (активное вещество препаратов Мастодинон и Циклодинон) характерен еще ряд эффектов, важных с точки зрения лечения дисгормональных заболеваний молочной железы. Прежде всего, к ним следует отнести способность напрямую подавлять процессы пролиферации и активировать апоптоз за счет наличия в составе экстракта изофлавона апигенина. Это вещество является селективным агонистом β-эстрогеновых рецепторов, а также физиологическим антагонистом α-рецепторов, стимулирующих пролиферативные процессы в тканях, чувствительных к эстрогену. Иначе говоря, апигенин обусловливает физиологическое воздействие на процессы пролиферации и апоптоза – противоположные эстрадиолу. Данная особенность специального экстракта была доказана как *in vitro* (вытеснение радиоактивно меченного эстрадиола из связки с эстрогеновыми рецепторами), так и *in vivo* (добавление BNO 1095 в корм овариэктомированным мышам снижало потерю костной массы) (*W. Wuttke, H. Jarry, V. Christoffel, B. Spengler, D. Seidlova-Wuttke.* Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications. Phytomedicine, 2003).

Другой особенностью данного экстракта является слабое стимулирующее действие на β-эндорфиновые рецепторы, что особенно важно при лечении стресс-индуцированной патологии женской репродуктивной системы. По данным M. Atmaca и соавт. (Fluoxetine versus Vitex Agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Human Psychopharmacology Clin Exp, 2003, 18; 191-195), препарат на основе специального экстракта BNO 1095 (Циклодинон) проявлял эффективность в устранении предменструальных дисфорических нарушений, сопоставимую с таковой у флуоксетина. Таким образом, спектр фармакологических эффектов BNO 1095 существенно шире, чем просто снижение патологической продукции пролактина.

В. Мендлинг, Немецкий центр по инфекциям в акушерстве и гинекологии, г. Вупперталь, Германия

Рекомендации по диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза

Вульвовагинальный кандидоз – инфекция эстрогенизированного влагалища и его преддверия, которая может распространяться на внешние стороны малых половых губ, большие половые губы, межбедренную область и промежность. Кандидоз шейки матки и эндометрия на сегодня не описан. В настоящей работе представлены рекомендации по диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза (кроме хронического кандидоза кожных покровов и слизистых оболочек), разработанные Немецким обществом акушеров-гинекологов (DGGG), Рабочей группой по инфекциям и иммунологии в акушерстве и гинекологии (AGII) и Немецким дерматологическим обществом (DDG). Рекомендации были одобрены в 2013 г. и действуют до декабря 2016 г.

Микробиология и эпидемиология

У пременопаузальных и беременных бессимптомных здоровых женщин, а также у пациенток с острым вагинальным кандидозом среди штаммов *Candida*, колонизирующих влагалище, 85-95% составляют *C. albicans.* Штаммы *Candida non-albicans*, в частности *C. glabrata*, чаще идентифицируются у постменопаузальных женщин, а также у пациенток с сахарным диабетом и иммунной супрессией (табл. 1-3).

C. albicans имеет эстрогеновые рецепторы, поэтому повышенная эстрогенизация влагалища увеличивает вероятность колонизации и появления инфекции. Соответственно, у девочек до наступления менархе и у женщин в постменопаузе колонизация и кандидозный вагинит встречаются редко.

К факторам, предрасполагающим к развитию вульвовагинального кандидоза, относятся сахарный диабет и нарушенная толерантность к глюкозе; ожирение; высокие уровни эстрогенов и беременность; низкое вагинальное содержание лактобацилл; высокая сексуальная активность (в особенности орогенитальный контакт); вагинальная колонизация *Candida* (риск развития вагинального кандидоза после лечения антибиотиками выше на 33%); атопический диатез; психологический стресс; иммунная супрессия и генетическая предрасположенность.

Клинические симптомы

У пременопаузальных женщин развивается преимущественно вагинальный кандидоз, а у постменопаузальных – кандидоз вульвы и/или межбедренной области, что объясняется влиянием эстрогенов. Клинические симптомы обычно появляются перед менструацией: пролиферация клеток, индуцируемая эстрогенами, и цитолиз, вызываемый прогестероном, приводят к высвобождению гликогена, который может метаболизироваться лактобациллами с последующим увеличением уровня глюкозы во влагалище.

Примерно у 90% пациенток ведущим симптомом является зуд. В то же время зуд – не самый достоверный симптом, поскольку только 35-40% женщин, страдающих от зуда, имеют вагинальный кандидоз. Выделения могут варьировать в широких пределах от жидких (часто в начале острого вагинального кандидоза) до творожистых или полностью отсутствовать (при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе – ХРВВК). С клинической и терапевтической точки зрения вульвовагинальный кандидоз можно разделить на простой и комплексный. Тем не менее, по данным микроскопии, псевдогифы, использующиеся для дифференциации, не всегда обнаруживаются при так называемом простом кандидозе.

Большинство пациенток предъявляют жалобы на покраснение и болезненность влагалища, ощущение жжения, диспареунию и дизурию. Эти симптомы сами по себе не позволяют клиницисту достоверно определить причины эпизода вагинита. В то же время зуд и покраснение отмечаются практически во всех случаях вагинального кандидоза. Выделения не имеют неприятного запаха, в отличие от бактериального вагиноза. Может наблюдаться отечность малых половых губ. Жгучие трещины характерны для ХРВВК.

С дерматологической точки зрения кандидоз вульвы можно разделить на везикулярный, экзематозный и фолликулярный (с поражением волосяных фолликулов).

В тяжелых случаях толстый слой выделений может прикрепляться к стенке влагалища и приводить к небольшим кровотечениям при попытках его удаления.

Редко встречающийся вагинит, вызванный *C. glabrata*, наблюдается преимущественно в позднем пременопаузальном и перименопаузальном периоде. Вагинит, вызванный *C. krusei, C. parapsilosis* или реже *S. cerevisiae*, в целом не отличим от вагинита, обусловленного *C. glabrata*, и ассоциируется с легкими клиническими симптомами.

Влияние ХРВВК на состояние здоровья и качество жизни сопоставимо с таковым бронхиальной астмы и хронического рецидивирующего бронхита. Кроме того, ХРВВК значительно снижает продуктивность на работе и дома.

Диагностика

Диагноз вагинального кандидоза устанавливается на основании медицинского анамнеза, клинических симптомов и выявления дрожжевых грибов. Клиническая диагностика часто затруднительна, так как наличие *Candida* и зуда в области входа во влагалище не всегда ассоциируются с вульвовагинальным кандидозом. В проспективном исследовании, спланированном для оценки точности клинической диагностики бактериального вагиноза, трихомониаза и вульвовагинального кандидоза у 535 женщин с вульвовагинальными жалобами, чувствительность и специфичность диагноза, основанного на классических методах обследования (медицинский анамнез, вагинальное исследование, pH, микроскопия нативного препарата), составили 83,8-84,8%, при этом *Candida* с помощью полимеразной цепной реакции была идентифицирована у 20,9% (по сравнению с 14% женщин в общей популяции).

Необходимые обследования

Для установления диагноза необходимы медицинский анамнез, гинекологическое обследование и микроскопия выделений с физиологическим раствором или 10% гидроксидом калия при оптическом увеличении 400× (предпочтительно использовать фазово-контрастную микроскопию). При необходимости также можно определить pH. Бластоспоры или гифы (псевдогифы) могут быть обнаружены микроскопически в 50-80% случаев вагинального кандидоза. В выделениях может определяться повышенное количество лейкоцитов. По данным микроскопии, при отсутствии бластоспор, гиф и псевдогиф в выделениях при ХРВВК и в других осложненных случаях необходимо культуральное исследование.

Для выделения культур обычно используют глюкозный агар Сабуро. Существует и ряд других методов, обладающих аналогичной чувствительностью, в частности использование селективного хром-агара для дифференциации и тест-полосок Microstix-Candida.

При вагинальном кандидозе могут быть выявлены два и более вида дрожжей, например *C. albicans* и *C. glabrata*. В таких случаях вагинит, как правило, вызывает *C. albicans*, а более резистентный вид *C. glabrata* остается *in situ* после

Таблица 1. Колонизация влагалища здоровых женщин грибами рода *Candida*

Виды	ВИЧ-отрицательные (n=383)	100%	ВИЧ-положительные (n=66)	100%
Candida-положительные	88	22,9*	24	36,4*
Все	88	100	24	100
C. albicans	77	87,5	14	58,3
C. glabrata	6	6,8	8	33,3
C. krusei	2	2,3	0	0
C. dubliniensis	1	1,1	0	0
C. parapsilosis	1	1,1	1	4,2
C. famata	1	1,1	0	0
C. magnoliae	0	0	1	4,1

* p=0,02 при сравнении ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных женщин.

Таблица 2. Распределение вагинальных штаммов *Candida* у ВИЧ-отрицательных женщин с колонизацией

Пациентки	Премено-паузальные		Постмено-паузальные		Беременные		Небеременные	
Все	n=338		n=45		n=192		n=146	
С положительной культурой	n=92 (23,3%)		n=6 (13,3%)		n=52 (27,1%)		n=30 (20,5%)	
p	0,003				0,02			
	n	%	n	%	n	%	n	%
C. albicans	75	91,5	2	33,3	48	92,3	27	90,0
C. glabrata	4	4,9	2	33,3	2	3,8	2	6,7
C. krusei	1	1,2	1	16,7	1	1,9	0	–
C. dubliniensis	1	1,2	0	–	1	1,9	0	–
C. famata	0	–	1	16,7	0	–	0	–
C. parapsilosis	1	1,2	0	–	0	–	1	3,3

Таблица 3. Распределение штаммов *Candida* в серии из 472 случаев острого вагинального кандидоза в Польше и Германии

Острый кандидозный вульвовагинит	n=472	%
C. albicans	450	95,3
C. glabrata	10	2,1
C. krusei	4	0,9
Другие (*C. tropicalis, C. kefyr, C. africana, S. cerevisiae*)	11	2,3

Таблица 4. Противогрибковые препараты, применяющиеся при вульвовагинальном кандидозе

Полиены (с 1990-х гг.) Нистатин: вагинальные таблетки, вагинальные суппозитории 100 000 МЕ, 200 000 МЕ в течение 6 дней (лечение), крем, мазь Амфотерицин В (в Германии для вагинальной терапии больше не применяется)
Имидазолы для топической терапии (с 1970-х гг.) Клотримазол, миконазол, эконазол, фентиконазол и др. в форме вагинальных таблеток, вагинальных суппозиториев, вагинального крема, крема для нанесения на кожу (вульву и промежность). Например, клотримазол вагинальные таблетки 500 мг для 1-дневной терапии; клотримазол вагинальные таблетки 200 мг или 2% вагинальный крем для 3-дневной терапии; клотримазол вагинальные таблетки или 1% вагинальный крем для 6-дневной терапии
Имидазолы для перорального приема (с 1980-х гг.) Кетоконазол (в Германии больше не доступен)
Триазолы (с 1990-х гг.) Флуконазол капсулы 150 мг (1-дневная терапия), 50 мг, 100 мг, 200 мг Итраконазол капсулы 100 мг, 2 × 200 мг (1-дневная терапия)
Клопироксоламин (в гинекологии с 1995 г.) Вагинальный крем 10 мг/г; 50 мг/сут в течение 6 дней

лечения. При колонизации *C. glabrata* и отсутствии симптомов повторное лечение не требуется.

Определение чувствительности *in vitro* рекомендуется только при выявлении *Candida non-albicans* и хроническом рецидивирующем течении заболевания.

Исследования, не являющиеся необходимыми

Серологические исследования при диагностике вульвовагинального кандидоза не используются вследствие низких уровней антител в крови у большинства пациенток. Кроме того, антитела выявляются у женщин без вагинального кандидоза, что объясняется колонизацией кишечника. Поверхностный вагинальный кандидоз не вызывает повышения уровня антител в крови.

Лечение

Существует большое количество традиционных схем и альтернативных методов лечения вульвовагинального кандидоза. Полиены образуют комплексы с эргостеролом клеточной стенки дрожжевых грибов и изменяют ее проницаемость; азолы препятствуют конверсии ланостерола в эргостерол в клеточной стенке гриба; циклопироксоламин ингибирует важные для гриба железозависимые ферменты путем образования хелата.

Колонизация

Даже при высоком грибковом числе бессимптомная вагинальная колонизация не требует назначения лечения при условии, что пациентка является иммунокомпетентной и не страдает ХРВВК.

Колонизация во время беременности

Почти у всех здоровых доношенных новорожденных, колонизированных *C. albicans* при вагинальных родах, в тот или иной период на первом году жизни (с пиком в возрасте 2-4 недель) развивается молочница или пеленочный дерматит.

По этой причине в Германии профилактическое лечение бессимптомной колонизации *Candida* рекомендуется в последние 6 недель беременности с целью предотвращения колонизации и последующего инфицирования новорожденного. После внедрения этой рекомендации частота молочницы и пеленочного дерматита в первые 4 недели жизни снизилась с 10 до 2%.

В серии ретроспективных и одном проспективном исследованиях наблюдалось значительное снижение частоты преждевременных родов после вагинальной терапии клотримазолом в I триместре беременности.

Согласно результатам исследования, проведенного в Дании, назначение флуконазола в стандартных гинекологических дозах 150-300 мг/сут является безвредным на протяжении всей беременности. Тем не менее в другом исследовании, охватившем 7352 беременности, с назначением флуконазола в кумулятивной дозе 150-6000 мг в I триместре были ассоциированы 7 случаев тетрады Фалло; в контрольной группе, состоявшей из 968 236 беременностей без применения флуконазола в I триместре, частота этой патологии была значительно ниже.

Лечение острого вульвовагинального кандидоза

Острый вульвовагинальный кандидоз можно лечить с применением топических препаратов – полиенов (нистатин, амфотерицин В), имидазолов (клотримазол, миконазол, эконазол, фентиконазол) или циклопироксоламина (табл. 4).

Доступен широкий спектр вагинальных суппозиториев и кремов в различных дозировках, которые при назначении рекомендованным курсом (1-7 дней) считаются безопасными для пациенток.

Также возможна пероральная терапия триазолами – флуконазолом или итраконазолом.

Показатели микологического и клинического излечения для разных препаратов у небеременных пациенток практически не отличаются и составляют примерно 85% через 1-2 недели и 75% через 4-6 недель после лечения.

У беременных имидазолы демонстрируют значительно более высокую эффективность по сравнению с полиенами.

Эмпирическая терапия бессимптомного полового партнера не имеет преимуществ для пациентки. На сегодня нет исследований, в которых была бы продемонстрирована польза от лечения, не имеющего симптомов полового партнера с кандидозной колонизацией пениса или спермы.

Вагинальный кандидоз чаще развивается у ВИЧ-инфицированных женщин. Половых партнеров таких пациенток следует информировать о повышенном риске инфекции при наличии у них факторов, предрасполагающих к развитию кандидозного баланита.

Побочные эффекты

Все антимикотические препараты, предназначенные для интравагинального введения или нанесения на кожу, хорошо переносятся. Азолы и циклопироксоламин локально могут вызывать легкое ощущение жжения в 1-10% случаев. Аллергические реакции возможны, но регистрируются очень редко.

Гидрофильный флуконазол и липофильный итраконазол редко вызывают побочные эффекты при использовании в стандартных дозах. В случае системной терапии при назначении итраконазола побочные эффекты (анафилактические реакции, головная боль и др.) наблюдаются значительно чаще по сравнению с флуконазолом.

Резистентность *C. albicans*. Вагинальные штаммы *C. albicans* отличаются несколько большими показателями минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении флуконазола, тем не менее случаи резистентности к азолам встречаются редко. При этом клиническая резистентность не коррелирует с МПК, и наоборот. По этой причине исследования по оценке резистентности в целом не рекомендуются,

Продолжение на стр. 32

В. Мендлинг, Немецкий центр по инфекциям в акушерстве и гинекологии, г. Вупперталь, Германия

Рекомендации по диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза

Продолжение. Начало на стр. 30

кроме случаев выявления *Candida non-albicans* или рецидива инфекции после длительной химиопрофилактики флуконазолом. Тесты на чувствительность должны проводиться в лаборатории, имеющей опыт микологических исследований.

Вагинит, вызванный *Candida non-albicans*. Стандартные препараты для интравагинальной и системной терапии обычно малоэффективны при вагините, вызванном *C. glabrata*. По мнению некоторых авторов, при инфицировании этим штаммом следует использовать в течение 14 дней вагинальные суппозитории, содержащие 600 мг борной кислоты, или амфотерицин В. При резистентных случаях вагинальная терапия длительностью 2 недели с использованием 17% флуцитозина обеспечивает эффективность 90%. Тем не менее в Германии препараты флуцитозина и борной кислоты для интравагинальной терапии не доступны. Ранее рекомендованной схемой терапии вагинита, вызванного *C. glabrata* (но не колонизации!), было назначение флуконазола 800 мг перорально в течение 2-3 недель. Эффективность этой схемы снижалась со временем, и было предложено использовать позаконазол в сочетании с локальной терапией циклопироксоламином и/или нистатином на протяжении 15 дней. Однако и эта схема привела к быстрому появлению резистентности. По данным ряда авторов, в резистентных случаях эффективность может демонстрировать микафунгин – препарат класса эхинокандинов, применяющийся для лечения жизнеугрожающих микозов, например в гематоонкологии. Тем не менее микафунгин в данной ситуации использовался за рамками одобренных показаний, и подобные меры допустимы лишь в исключительных случаях.

Рис. Индивидуализированная терапия сниженными дозами флуконазола при ХРВВК

Вагинит, вызванный *C. krusei*, является резистентным к флуконазолу, флуцитозину и нистатину, однако могут использоваться локально клотримазол, циклопироксоламин и борная кислота (в странах, где она разрешена для интравагинального введения). Учитывая редкость случаев инфицирования *C. krusei*, данные клинических исследований отсутствуют. Сравнительное изучение антимикотических и антисептических препаратов также не проводилось. Альтернативными препаратами могут быть деквалиния хлорид, показавший эффективность *in vitro*, и октенидин, который изучался при остром вульвовагинальном кандидозе.

Хронический рецидивирующий вульвовагинит, вызванный *C. albicans*. Для профилактики рецидивов рекомендуется топическая или системная (пероральная) поддерживающая терапия. Топический клотримазол 500 мг, пероральный клотримазол 100 мг и пероральный флуконазол 150 мг обеспечивают сопоставимую эффективность. Однако следует отметить, что примерно у половины пациенток после завершения терапии происходит рецидив. Так, в рандомизированном плацебо-контролированном исследовании с участием 387 женщин, получавших в течение 6 мес флуконазол 150 мг или плацебо 1 р/нед, через 12 мес заболевание отсутствовало у 42,9% пациенток группы флуконазола и у 21,9% больных группы плацебо. Таким образом, ХРВВК можно считать длительно протекающим трудноизлечимым заболеванием.

На рисунке представлена схема профилактики, предложенная Donders и соавт., подразумевающая назначение флуконазола 200 мг перорально 3 раза в первую неделю с последующим переходом на поддерживающий режим. При клиническом изучении данной схемы частота поддержания ремиссии через 6 и 12 мес составила 90 и 77% соответственно. При этом кумулятивная доза флуконазола составила 3800 мг через 6 мес и 5000 мг через 12 мес.

Как показали гистологические и культуральные исследования, у женщин с ХРВВК не рекомендуется использовать внутриматочные устройства, поскольку у пациенток с рецидивом грибы *C. albicans* значительно чаще обнаруживались на пластиковых пессариях с левоноргестрелом по сравнению с пациентками, находящимися в ремиссии. После извлечения внутриматочного устройства и курса терапии флуконазолом у большинства пациенток сохранялась длительная ремиссия.

Роль лактобацилл

Пероральное назначение пробиотиков, содержащих специфические штаммы лактобацилл, показало многообещающие результаты, нуждающиеся, тем не менее, в подтверждении. Установлено, что лактобациллы обладают фунгицидными и иммуностимулирующими эффектами *in vitro* и по сравнению с плацебо значительно снижают вагинальную колонизацию *Candida in vivo* после лечения вульвовагинального кандидоза. В то же время ежемесячное назначение лактобацилл в течение 6 дней в сочетании с итраконазолом 2×200 мг 1 день в месяц на протяжении полугода не снижало частоту рецидивов по сравнению с монотерапией итраконазолом. В целом следует отметить, что в отличие от классической гомеопатии пробиотики показали значительно более высокую эффективность.

Безрецептурные препараты

Частота самолечения вульвовагинального кандидоза с использованием безрецептурных препаратов клотримазола или флуконазола может превышать 80% случаев. В начале 1990-х гг. было широко распространено оптимистичное мнение о том, что женщины почти всегда могут правильно распознать вагинальный кандидоз. Впоследствии было показано, что кандидозный вагинит имел место только у трети женщин, которые приобрели вагинальный антимикотик для самолечения. Поэтому необходимо еще раз подчеркнуть, что лечение должно проводиться только после установления правильного медицинского диагноза.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
Mendling W., Brasch J., Cornely O.A. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). Mycoses. 2015 Mar; 58 Suppl 1:1-15.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***

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 «Педиатрия»? .....

На какую тему? .....

.....

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

.....

Пробиотики с иммуногенной активностью в комплексном лечении влагалищных инфекций у беременных

24-25 сентября 2015 г. в Киеве состоялась Научно-практическая конференция с международным участием и Пленум Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине». Киевский Дом Кино, в гостеприимных стенах которого проходило это масштабное мероприятие, собрал ведущих отечественных и зарубежных экспертов в области акушерства, гинекологии и репродуктологии, а также практикующих акушеров-гинекологов из всех регионов нашей страны. В рамках этого форума было рассмотрено много интересных тем, клинических случаев, были представлены новые стандарты и современные тенденции в лечении акушерской и гинекологической патологии. Особого внимания заслуживает доклад, посвященный такой актуальной проблеме современного акушерства и гинекологии, как лечение и профилактика вульвовагинальных инфекций и, в частности, вульвовагинального кандидоза (ВВК) у беременных, с которым выступила доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета Виктория Федоровна Нагорная.

– Тема вульвовагинальных инфекций в акушерской практике, несомненно, является одной из наиболее часто обсуждаемых на всех без исключения профильных симпозиумах, съездах и конференциях. Каждая принятая резолюция или протокол привносят что-то новое в диагностику, лечение и профилактику данной патологии. За последние годы кардинально изменилось понимание и представление о нормах влагалищного микробиоценоза. На сегодняшний день основным способом определения возбудителей является бактериологический метод с количественной характеристикой флоры. Во влагалище может находиться до 300 разновидностей микробов, но это не означает, что все они должны отражаться в клинико-микробиологическом диагнозе. Микрофлора половой системы меняется в зависимости от возраста, фазы менструального цикла, состояния и иммунного статуса женщины. Столь же динамично изменяются и современные представления о тактике ведения таких пациенток. К сожалению, неизменным остается лишь тот факт, что число женщин, страдающих инфекциями половых органов, неуклонно растет. По данным Европейского руководства по ведению заболеваний, сопровождающихся выделениями из влагалища (European Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011), наиболее часто встречающимися заболеваниями женской репродуктивной системы являются бактериальный вагиноз, неспецифический вульвовагинит, ВВК и трихомониаз. Данные заболевания имеют микробно-грибково-вирусный генез на фоне сниженного иммунитета. Стоит отметить, что в этом вечном противостоянии между микромиром и макроорганизмом мы вынуждены признать свое поражение. Микробы, объединяясь в ассоциации и колонии, становятся менее уязвимыми и приобретают резистентность. Последствия перенесенных воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы поистине ужасают: катастрофическое снижение качества жизни, изменение защитных функций иммунитета, возникновение неопластических процессов, развитие аутоиммунных состояний и, как следствие,– бесплодие. Не всем известен тот факт, что эндотелиоз (один из основных факторов риска преэклампсии) также является следствием перенесенного ранее воспаления. Причиной сложившейся ситуации является недостаточное внимание к механизмам иммунного контроля, которые играют ключевую роль в возникновении, поддержании или купировании симптомов патологического процесса. Не у каждой женщины с одинаковым количеством идентичной микрофлоры, высеянной из влагалища, будет возникать воспалительная реакция, что доказывает прямую связь между состоянием иммунной системы и развитием воспалительного ответа.

Защитные механизмы женского репродуктивного тракта включают в себя: преобладание в микрофлоре лактобацилл (норма 10^7-10^9 КОЕ/мл), достаточный уровень эстрогенов (лактобациллы прикрепляются только к зрелому влагалищному эпителию), кислую среду влагалища (pH 4,5-4,7), а также сквамозный характер многослойного плоского эпителия, наличие факторов местного иммунитета (иммуноглобулины – IgA, местные противогрибковые, противомикробные факторы). Кроме того, защита женского репродуктивного тракта также зависит от наличия таких физиологических факторов, как сомкнутая половая щель, анатомически полноценная промежность и тазовое дно, полноценная шейка матки со слизистой пробкой. При этом нельзя забывать о значении нормоценоза и нормальной функции кишечника. Условно-патогенная микрофлора кишечника является фактором риска развития инфекции влагалища во время беременности. При рецидивирующем кандидозном вульвовагините постоянным резервуаром микроорганизмов рода *Candida* и источником реинфицирования влагалища служит желудочно-кишечный тракт. Почти всегда высеянные из влагалища штаммы грибов рода *Candida* идентичны высеянным из фекалий (Г.Ф. Хасанова и др., 2007). Триггером развития заболевания является снижение резистентности организма-хозяина. Кишечник, как самый большой иммунный орган, содержит до 80% всех иммунокомпетентных клеток организма. В лимфоидной ткани кишечника синтезируются IgA, которые защищают все слизистые оболочки, в том числе и слизистую оболочку влагалища.

Как и кого лечить – один из наиболее существенных вопросов в акушерской практике. Уже несколько лет существует понятие «акушерской агрессии», которое, помимо прочего, включает в себя и такую процедуру, как санация влагалища. Стоит помнить, что санация влагалища – это не способ лечения, а всего лишь возможность на время элиминировать возбудитель. Для адекватного лечения вагинальных инфекций необходимо задействовать все те факторы защиты женской половой системы, о которых говорилось ранее.

Лечение вульвовагинальных инфекций условно можно разделить на 3 этапа. Первый этап включает в себя элиминацию возбудителя из влагалища, лечение заболеваний кишечника, а у беременных – также профилактику пиелонефрита и преждевременных родов. Второй этап должен включать в себя восстановление pH влагалищной среды, восстановление нормальной микрофлоры влагалища и кишечника и факторов местного иммунитета. Заключительный, третий этап, подразумевает нормализацию функции яичников, местное применение препаратов, содержащих эстриол, для созревания сквамозного эпителия, восстановление функции кишечника и коррекцию режима питания. Также немаловажным является восстановление целостности анатомических структур и физиологической функции у рожавших женщин (хирургическое лечение разрывов промежности и шейки матки).

Отношение к антибиотикам на сегодняшний день неоднозначно. Остается неоспоримым тот факт, что использование антибиотиков короткими курсами (1-3 дня) наносит больше вреда, чем пользы. Назначая «короткие» схемы антибиотикотерапии, мы сами способствуем селекции новых, более агрессивных штаммов микроорганизмов. На сегодняшний день все чаще мировое медицинское сообщество склоняется к более широкому применению альтернативных методов лечения, рассматривая воспалительный процесс не как местный процесс, а как комплексную патологию всего организма. Например, ученые, занимающиеся изучением пробиотиков, противопоставляют их свойства антибиотикам, считая, что за ними будущее.

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах способны улучшать качество здоровья человека (Food and Agriculture Organization, World Health Organization, 2002). Одной из их важных функций является участие в формировании иммунитета – природной защиты организма. Механизм действия пробиотических штаммов бактерий включает в себя продукцию специфических регуляторных молекул, взаимодействие с местной (резидентной) микрофлорой и продукцию бактериоцинов (N. Sengul et al., 2006). Взаимодействуя с клетками организма-хозяина – иммуноцитами, они высвобождают цитокины с провоспалительной и противовоспалительной активностью (M.C. Collado et al.; S.C. Cor et al., 2007).

В последнее время в литературе все чаще встречается термин иммунобиотики – это средства, включающие пробиотические штаммы бактерий с иммунногенным действием. Преимущества таких комбинаций можно рассмотреть на примере комплекса Экобиол, который содержит в своем составе пробиотические штаммы бактерий *Lactobacillus plantarum* (LP01) и *Bifidobacterium breve* (BR03), а также фруктоолигосахариды в качестве пребиотиков. Специальные штаммы бактерий, входящие в состав комплекса Экобиол, стимулируют выработку секреторного IgA при иммунном ответе организма на инфекцию. Выработка этой группы антител является основным защитным механизмом всех слизистых оболочек (в том числе и слизистой оболочки влагалища), препятствующим адгезии условно-патогенных, патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida* на слизистой оболочке влагалища и всего репродуктивного тракта. Помимо этого, активируя уровень клеточного иммунитета, IgA способствуют уменьшению воспалительной реакции. Некоторые специалисты все еще скептически относятся к назначению пробиотиков и симбиотиков, мотивируя это тем, что штаммы микроорганизмов, входящие в их состав, проходят «транзитом» через кишечник и не оказывают должного эффекта. Однако основная функция пробиотиков, особенно симбиотиков – не «прижиться» в организме, а запустить определенные биохимические аутопроцессы. В то время как пробиотические компоненты иммунобиотика Экобиол способствуют нормализации местного иммунитета слизистых оболочек репродуктивного тракта, пребиотические компоненты – фруктоолигосахариды – представляют собой идеальную питательную среду для восстановления популяции собственной индивидуальной микрофлоры кишечника. Преимущество применения комплекса Экобиол определяется основным требованием к лечению рецидивирующих гинекологических заболеваний – комплексным подходом, нацеленным не только на снижение популяционного уровня возбудителей заболевания и на обязательное восстановление механизмов локального иммунного ответа.

На базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского медицинского университета нами было проведено исследование, цель которого заключалась в оценке влияния комплексной терапии с включением в ее схемы иммунобиотика Экобиол на частоту осложнений беременности у беременных с ВВК. В исследование были включены 180 женщин с ВВК в сроках беременности 15-35 недель, составивших три клинические группы: пациенткам первой группы назначали антимикотик местного действия для однократного применения, второй – антимикотик местного действия для однократного применения и вагинальный пробиотик, а третьей группе – местный антимикотик для однократного применения в сочетании с вагинальным пробиотиком и комплексом Экобиол.

Эффективность лечения была оценена по результатам микологической санации половых путей беременных женщин после проведенной терапии, по исходам беременности (преждевременные роды, плацентарная дисфункция, преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка внутриутробного развития плода, преэклампсия), родов (травмы родовых путей, осложнения послеродового периода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, количество оперативных вмешательств) и по состоянию новорожденных (посевы из носоглотки). Лучшие результаты по всем данным параметрам были получены в группе беременных, которые получали комплексную терапию с включением иммунобиотика Экобиол.

Таким образом, учитывая результаты проведенных исследований и наш клинический опыт, можно сделать вывод о том, что применение иммунобиотика Экобиол в составе комплексной терапии ВВК у беременных является оптимальным выбором. Учитывая состав комплекса Экобиол, а также оказываемые функциональные эффекты, его по праву можно рассматривать как иммунобиотик.

Подготовила ***Инна Кравец***

НАСОЛОДА ЧИСТОТОЮ І ЛЕГКІСТЮ

ЮРІЯ-ФАРМ

ІНСТРУКЦІЯ по застосуванню виробу медичного призначення. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти. GYNODEK (ГІНОДЕК). Опис. GYNODEK (ГІНОДЕК) - вагінальний гель, до складу якого входить декаметоксин та гіалуронова кислота. Гель має однорідну, в'язку консистенцію, без запаху. Склад: Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 0,5%, 5 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 1,0 мг. Гіалуронат натрію 25,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8–4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,0%, 5 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 1,0 мг. Гіалуронат натрію 50,0 мг . Лактатний буфер pH 3,8–4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,5%, 5мл у контейнері полімерному, об'ємом 5 мл містить: Декаметоксин 1,0 мг. Гіалуронат натрію 75,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8–4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 0,5%, 10 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 2,0 мг. Гіалуронат натрію 100,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8–4,5 до 10,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,0%, 10 мл у контейнері полімерному, містить: Декаметоксин 2,0 мг. Гіалуронат натрію 150,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8–4,5 до 10,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,5%, 10 мл у шприці попередньо наповненому містить: Декаметоксин 2,0 мг. Гіалуронат натрію 150,0 мг. Лактатний буфер pH 3,8–4,5 до 10,0 мл. Показання.Інфекційно-запальні захворювання статевих органів.Профілактика інфекційно - запальних ускладнень в акушерстві та гінекології (перед оперативним втручанням, малих діагностичних операціях, перед пологами, штучним переривaнням вагітності, до та після встановлення ВМС). Стани, що супроводжуються сухістю слизової оболонки піхви (дистрофічні зміни слизової оболонки у постменопаузний період, подразнення, печіння, свербіж внаслідок частих спринцювань, захворювань шлунково-кишкового тракту, прийому антибіотиків, гормонів, контрацептивів). Для полегшення природних пологів, для захисту промежини під час природних пологів. При передчасних пологах, після розриву амніотичного мішка. Профілактика інфекцій, які передаються статевим шляхом. Механізм дії. GYNODEK (ГІНОДЕК) — вагінальний гель, до складу якого входить декаметоксин та гіалуронова кислота. Гель підтримує pH та вологість слизової піхви, завдяки чому допомагає формувати нормальну мікрофлору, захищає від різних інфекції, усуває дискомфорт та сухість в статевих органах. Декаметоксин чинить антимікробну, протигрибкову дію та концентрується на цитоплазматичній мембрані (ЦПМ) мікробної клітини і з'єднується з фосфатидними групами ліпідів мембран, порушуючи проникність ЦПМ мікроорганізмів. Декаметоксин високоактивний відносно мікроорганізмів стійких до антибіотиків. Декаметоксин не всмоктується слизовими оболонками, неушкодженою шкірою та раковою поверхнею. Гіалуронова кислота має властивість зв'язувати воду, чим забезпечує підтримку вологості в слизовій оболонці піхви, проявляє регенеруючі та ранозагоювальні властивості, а також покращує відновлюючі процеси в слизовій оболонці піхви. Протипоказання. Індивідуальна непереносимість компонентів, що входять до складу гелю. Спосіб застосування та дози. Тільки для інтравагінального застосування! Контейнер полімерний містить 8мл або 13мл гелю (в залежності від об'єму контейнеру), із яких приблизно 5мл або 10мл відповідно потрапляють в піхву під час введення. Рекомендована доза при станах, що супроводжуються сухістю слизової оболонки піхви та інфекційно-запальних захворюваннях статевих органів становить 5 мл 1-2 рази на добу, курс лікування — 7-10 днів. Для профілактики інфекційно-запальних ускладнень в акушерстві та гінекології рекомендована доза становить 5мл. Для полегшення природних пологів, для захисту промежини під час природних пологів, при передчасних пологах, після розриву амніотичного мішка рекомендована доза становить 5 — 30 мл. Гель вводять під час вагінальних обстежень, під час пологів, починаючи з першого вагінального обстеження. При кожному вагінальному обстеженні необхідно нанести 3-5 мл гелю на стерильну рукавичку і рівномірно розподілити цю кількість по пологових шляхах. Додаткове введення гелю слід проводити через 15-30 хвилин після розриву амніотичного мішка. Кількість, необхідна для одних пологів, в середньому становить від 10 до 30 мл гелю. Для профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, рекомендується застосовувати 5мл гелю не більше ніж через 2 години після незахищеного полового акту. Контейнер полімерний: 1. Повернути пломбу проти часової стрілки та видалити її. 2. Наконечник контейнера ввести в положенні сидячи або лежачи якомога глибше в піхву. 3. Видавити вміст контейнера в піхву. Допускається залишок невеликої кількості гелю в контейнері полімерному після використання. Побічні реакції. У разі виникнення подразнення піхви, припиніть використання та зверніться до лікаря. Належні заходи безпеки при застосуванні. При застосуванні GYNODEK (ГІНОДЕК) зовнішній туалет піхви можна проводити за допомогою чистої води без застосування мила. Перевіряйте термін придатності та цілісність упаковки перед використанням. Не використовуйте виріб, якщо минув термін придатності або пошкоджена упаковка. При вагітності та годуванні груддю перед застосування проконсультуйтесь з вашим лікарем. Не слід застосовувати, як засіб контрацепції. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°С. Не заморожувати.Назва та адреса виробника. ТОВ «Юрія-Фарм» Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10Т/ф +3(044) 275-92-42. на заводі: ТОВ «Юрія-Фарм» Україна 18030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 108. Реєстраційне посвідчення № 13657/2014 від 16.10.2014

Gynodek®: преимущества местных антисептиков у беременных женщин с высоким риском осложнений

Ю.В. Давыдова

Продолжая освещать актуальные темы, представленные участниками Научно-практической конференции с международным участием и Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине», состоявшейся 24-25 сентября в г. Киеве, хотелось бы обратить внимание читателей на проблему беременности высокого риска и роль профилактики и лечения у беременных инфекционно-воспалительных осложнений. Ни для кого не секрет, что инфекционно-воспалительные заболевания половых органов чреваты серьезными последствиями и являются одной из основных проблем современной гинекологии и акушерства. Они напрямую связаны с антибиотикорезистентностью, а значит, и с необходимостью поиска наиболее оптимальных схем и препаратов для проведения рациональной антибиотикотерапии. Однако в этой публикации речь пойдет не о системных антибиотиках, а о роли и преимуществе применения местных антисептических средств у беременных женщин. Предлагаем вам ознакомиться с кратким обзором доклада «Современные подходы к минимизации воспалительных осложнений в клинике беременности высокого риска», который представила руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова.

– Беременность высокого риска характеризуется повышенной вероятностью самопроизвольного аборта, гибели плода, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития, развития различных заболеваний во внутриутробном или неонатальном периоде, пороков развития и других нарушений. При этом данную группу риска формируют такие факторы, как наличие аутоиммунных заболеваний (необходимость длительного применения глюкокортикостероидов, антибиотиков, а также проведения таргетной терапии), сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся тяжелой сердечной недостаточностью (тканевая гипоксия, снижение иммунной защиты, анемия и т.д.), эндокринной патологии (в частности, сахарного диабета 1 типа, обусловливающего нарушение репаративных процессов). Наряду с высокой частотой кесарева сечения и вагинальных ассистированных родов, не менее важным и распространенным в наше время фактором, формирующим группу беременностей высокого риска, является онкологическая патология. Главная проблема при наличии злокачественных новообразований – необходимость проведения химиотерапии во время беременности, которая оказывает огромную лекарственную нагрузку на организм плода и матери и сильно снижает иммунную защиту.

В последние годы в структуре основных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний преобладают полирезистентные стафилококки, энтеробактерии, псевдомонады, что обусловлено эмпирическим назначением антибиотиков широкого спектра действия и бесконтрольным самолечением. Множественная антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний – серьезное препятствие для осуществления эффективного этиотропного лечения. Согласно данным анализа наиболее часто используемых при беременности препаратов, проведенного Palmsein и соавт. (2015), самыми назначаемыми являются препараты нитрофуроантоина, метронидазола, амоксициллина и азитромицина. Всемирная организация здравоохранения в 2014 г. констатировала тот факт, что за последние 30 лет не было разработано новых классов антибиотиков, и в ближайшее время это вряд ли произойдет. В связи с неконтролируемым и необоснованным назначением антибиотиков у многих возбудителей серьезных инфекций сформировалась антимикробная полирезистентность, а это означает, что потенциальный риск смерти пациентов от инфекционных осложнений также значительно вырос.

В немецком исследовании клинической значимости резистентности к антибиотикам, применяемым в акушерстве и гинекологии, была доказана полная нечувствительность гарднерелл, стрептококков, микоплазм и хламидий к метронидазолу, макролидам, клиндамицину и тетрациклинам соответственно (C. Ruef, 2005). Учитывая это, становится очевидной необходимость в поиске сочетанных подходов к лечению инфекций в акушерстве и гинекологии, тщательном контроле назначений антибиотиков и их выполнения, а также необходимость в пропаганде гигиенических мероприятий и осуществлении инфекционного контроля в лечебных учреждениях. В другом исследовании, в котором изучалась устойчивость к антибиотикам на примере урогенитального микоплазмоза, приводятся данные, свидетельствующие о том, что в 88% случаев выделенные культуры микоплазм резистентны к эритромицину, азитромицину, в 75% – к кларитромицину, в 50% – к офлоксацину и ципрофлоксацину, а в 12% – к тетрациклину (G.A. Messano, S. Petti, 2011).

Поэтому на первый план выступает поиск нетоксичных и удобных в применении местных средств, способных нивелировать явления вагинального дискомфорта и дисбаланса влагалищной флоры. Согласно решению, описанному в дополнении № 1 к Приказу Государственной службы Украины по лекарственным препаратам от 16.10.2014 № 1287, в 2014 году был зарегистрирован и внесен в государственный регистр вагинальный гель **Gynodek®** (ТУ У 21.1-30109129-015:2014). Данный препарат показан в качестве средства профилактики инфекций, передающихся половым путем, инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве и гинекологии (перед оперативным вмешательством, малыми диагностическими операциями, родами, искусственным прерыванием беременности, до и после установления внутриматочной спирали). Кроме того, **Gynodek®** рекомендован к назначению при состояниях, которые сопровождаются сухостью слизистой оболочки влагалища (дистрофические изменения слизистой в постменопаузальный период, раздражения, жжение и зуд вследствие частых спринцеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, приема антибиотиков, гормонов, контрацептивов). Также трехкомпонентную систему **Gynodek®** можно применять для облегчения самостоятельных родов, для защиты промежности во время самостоятельных родов, при преждевременных родах и после разрыва амниотического мешка.

Преимущества трехкомпонентной системы **Gynodek®** достигаются благодаря особым свойствам действующих веществ, входящих в его состав (0,02% декаметоксин, 0,5% гиалуроновая кислота, лактатный буфер). Декаметоксин оказывает стабильный антибактериальный эффект в отношении *Cl. sporogenes*, *S. aureus*, *E. coli,* а также противогрибковое действие при всех значениях pH. Гиалуроновая кислота, входящая в состав **Gynodek®**, связывает воду, обеспечивая поддержание влажной среды во влагалище, проявляет регенерирующие и ранозаживляющие свойства, улучшает процессы репарации эпителия слизистой оболочки влагалища. Кроме того, различное молекулярное строение гиалуроновой кислоты способствует расширению спектра положительных эффектов трехкомпонентной системы **Gynodek®**:

- молекулы с короткой цепью (или низкомолекулярная гиалуроновая кислота) оказывают противовоспалительное действие;
- среднемолекулярная гиалуроновая кислота обладает свойством подавления миграции, размножения клеток;
- высокомолекулярная гиалуроновая кислота стимулирует клеточные процессы в коже и обладает свойством удерживать большое количество молекул воды. Она придает коже упругость и высокую устойчивость к внешним негативным факторам.

Третий компонент **Gynodek®** – лактатный буфер – нормализует состав микрофлоры влагалища (поддерживает физиологический баланс pH), уменьшает раздражение, зуд, жжение (нормализует кислотно-щелочной баланс), создает ощущение комфорта (увлажняет слизистую оболочку влагалища).

По нашему собственному опыту применения трехкомпонентной системы **Gynodek®** в клинике экстрагенитальной патологии беременных, она прекрасно зарекомендовала себя как на этапах предоперационной подготовки (наложение цервикальных швов, при кесаревом сечении и вагинальных родах, перед проведением операций с применением аппарата искусственного кровообращения), так и перед родами (в первом периоде) при наличии высокого риска травматизации родовых путей (крупный плод, эпизиотомия в анамнезе или разрывы промежности). Также трехкомпонентная система **Gynodek®** была эффективна в комплексной терапии вагинитов различной этиологии и бактериального вагиноза у беременных с такими сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями, как воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, пиелонефрит, а также при вагинитах у беременных на фоне химиотерапии, бициллинопрофилактики, пульс-терапии и терапии глюкокортикостероидами и на фоне применения иммуносупрессантов с целью лечения таких основных заболеваний, как аутоимунный гепатит и системная красная волчанка.

В нашей практике при применении **Gynodek®** не наблюдалось ни одного случая местных аллергических реакций (жжения, покраснения, раздражения слизистой оболочки влагалища), а результаты проведенных нами исследований указывают на высокую эффективность этого препарата. Так, у 7 женщин, которые применяли **Gynodek®** и которым были выполнены операции на сердце во время беременности, отсутствовали какие-либо проявления воспалительных заболеваний половых путей. Отсутствие роста патогенной флоры после наложения цервикальных швов было констатировано у 8 женщин, использовавших трехкомпонентную систему **Gynodek®**. Нами также было отмечено, что у 12 из 18 пациенток, применявших **Gynodek®** во время ассистированных вагинальных родов, чистота вагинальных выделений соответствовала II степени. Кроме того, применение трехкомпонентной системы **Gynodek®** способствовало снижению количества повторных эпизиотомий (у 8 пациенток из 18), эпизиотомий после разрывов промежности в первых родах (у 5 пациенток из 21), эпизиотомий при беременности крупным плодом (у 8 пациенток из 15). Отсутствие роста патогенной флоры в послеродовом периоде было отмечено у 18 из 22 пациенток с высоким риском воспалительных осложнений, применявших **Gynodek®**. Стоит отметить, что **Gynodek®** хорошо переносится пациентками, и приверженность к лечению этим препаратом, по нашим данным, составляет 92,5%.

Таким образом, учитывая высокую распространенность резистентности основных возбудителей урогенитальных инфекций к антибактериальным средствам, все большее значение приобретает поиск новых подходов к профилактике инфекционно-воспалительных осложнений в клинике беременности высокого риска. Применение современных местных антисептических и дезинфицирующих средств в комплексе профилактических и лечебных мероприятий является важным резервом для снижения риска воспалительных осложнений при беременности и в послеродовом периоде. Благодаря 3-м активным компонентам, оказывающим целенаправленное воздействие на различные патогенетические звенья развития инфекций, трехкомпонентная система **Gynodek®** обладает антисептическим, регенерирующим и регулирующим pH влагалища эффектами, благодаря чему терапию этим комбинированным отечественным препаратом можно по праву рассматривать как инновационный подход к профилактике и лечению вагинальных инфекций, в том числе у беременных.

Подготовил ***Антон Вовчек***

Традиции и инновации в диагностике патологии шейки матки. Преемственность или противоречия?

24 сентября 2015 г. в Киеве в рамках Научно-практической конференции с международным участием и Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине» медицинской лабораторией ДІЛА был проведен мастер-класс, посвященный современным аспектам диагностики патологии шейки матки. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор выступлений, прозвучавших во время данного мероприятия.

Старший научный сотрудник научно-консультативного отдела Российского онкологического центра Н.Н. Блохина (г. Москва), доктор медицинских наук, профессор Любовь Ивановна Короленкова рассказала о клинико-морфологической концепции формирования цервикального рака, а также о предотвращении ошибок во время проведения цервикального скрининга.

Несмотря на длительный период предрака шейки матки, а также на возможности ранней диагностики и несложного органосохраняющего лечения, заболевание часто диагностируется уже на стадии инвазивного рака. Это свидетельствует о существовании определенных диагностических трудностей, которые приводят к расхождению результатов тестов, их недостаточной чувствительности и точности. В анамнезе у больных инвазивным раком шейки матки (РШМ) нередко отмечается регулярное проведение гинекологических осмотров и рутинных цитологических исследований, а также недавно проведенное неэффективное лечение дисплазии (чаще методами деструкции). Все это свидетельствует о недостаточно точной диагностике.

Профессор Л.И. Короленкова рассказала участникам мастер-класса о результатах разработанной клинико-морфологической концепции, которая включает полный анализ всех данных обследования шейки матки. На первом этапе работы всем пациенткам были проведены повторные цитологические исследования, результаты которых сравнивались с полученными ранее. После этого были выполнены кольпоскопия и тестирование на вирус папилломы человека (ВПЧ). На втором этапе под контролем кольпоскопии был проведен забор отдельных биоптатов из разных кольпоскопически аномальных участков шейки матки, выполнена петлевая эксцизия из зоны трансформации и реконизация (в зависимости от выявленной аномалии в мазках и сочетаний результатов разных исследований). После этого было проанализировано, насколько результаты ограниченной биопсии отражают истинный диагноз. В итоге проведения исследований были сделаны следующие выводы.

1. Только в 50% случаев результаты повторных мазков совпадали с результатами проведенных ранее цитологических исследований. С целью повышения вероятности воспроизведения результата повторное исследование рекомендуется проводить не ранее чем через месяц после выполнения предыдущего.

2. В случае выявления у пациентки III типа зоны трансформации (ЗТ) и/или при отсутствии эктопии повреждения могут развиваться в скрытой зоне, находящейся за пределами видимости, что приводит к неэффективности кольпоскопии.

3. Цитологический диагноз не всегда соответствует окончательному. Для получения достоверных результатов цервикальный материал должен быть взят не только с эктоцервикса и переходной зоны, но и из эндоцервикса. Это возможно при использовании цервикальной щетки с эндоцервикальным компонентом (Cervex Brush Combi, Rovers) (рис. 1).

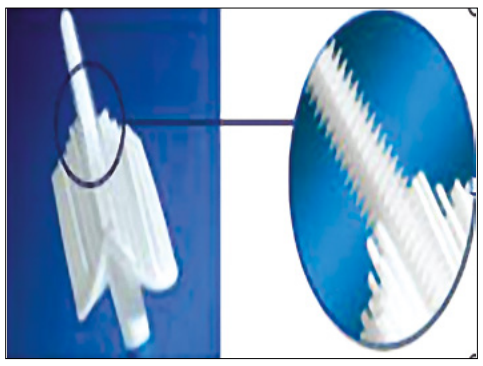


Рис. 1. Цервикальная щетка с эндоцервикальным компонентом (Cervex Brush Combi, Rovers)

4. Учитывать высокую информативность скрининга при использовании ВПЧ-тестирования.

5. В случае получения аномальных результатов исследования мазка рекомендуется проводить тестирование на ВПЧ полуколичественными методами, отражающими клинически значимые концентрации вируса, так как повторное исследование мазка может не воспроизвести аномальный результат.

Одновременное выполнение цитологического исследования и теста на ВПЧ из одного клеточного материала возможно только при использовании жидкостной цитологии. При условии правильно взятого мазка ПАП-тест методом жидкостной цитологии по технологии SurePath BD позволяет исключить потерю забранного материала и уменьшить количество неинформативных препаратов, а также синхронно выполнить тестирование на ВПЧ. Это дает возможность разделить женщин на группу риска и группу с тяжелой неоплазией.

Выполнение ПАП-теста методом жидкостной цитологии по технологии SurePath BD позволяет:

- гарантировать исследование всего полученного материала;
- обеспечить максимальную вероятность наличия в материале эндоцервикального компонента за счет использования специальных расходных щеточек для забора биоматериала Cervix Brush Combi (Rovers);
- максимально уменьшить количество неинформативных препаратов;
- гарантировать получение стандартизированных мазков.

Старший научный сотрудник, заведующая отделом эндокринной патоморфологии, трансплантации эндокринных органов и тканей УНПЦЭХ МЗ Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук Виктория Геннадиевна Хоперия рассказала о способах повышения эффективности морфологической диагностики РШМ.

Докладчик обратила внимание присутствующих на то, что неутешительные статистические данные, касающиеся заболеваемости РШМ в Украине, свидетельствуют о недопустимо низком уровне раннего выявления предраковой патологии шейки матки. Основными причинами этого являются отсутствие систем контроля качества цитологических препаратов, государственной программы профилактики и ранней диагностики РШМ, низкий уровень диспансеризации больных, а также отсутствие отдельной специальности «цитология» и недостаток профессиональных навыков у специалистов, проводящих цитологические исследования.

Цитологическое исследование – это наиболее эффективный и быстрый неинвазивный метод для скрининга патологических изменений шейки матки. Он обеспечивает получение точного результата и не приводит к развитию осложнений, а также является выгодным с экономической точки зрения. Окраска препаратов по методу Папаниколау – это наиболее чувствительная методика диагностики патологии шейки матки, которая является стандартом при проведении ПАП-теста как традиционным, так и жидкостным методом, и во многих странах входит в систему скрининга РШМ.

Однако ПАП-тест, выполненный традиционным методом, имеет ряд ограничений:

- невозможность изучить весь забранный материал;
- отсутствие гарантии стандартизации окраски препаратов (стекол);
- невозможность выполнения исследований на ВПЧ и инфекции, передаваемые половым путем, из этого же биологического материала.

Ложноотрицательные результаты могут быть получены в 50% случаев. Это может быть вызвано неправильным забором биоматериала или нарушением методики приготовления цитологического препарата.

ПАП-тест методом жидкостной цитологии с использованием технологии SurePath BD с 1999 г. одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США, с 2013 г. имеет маркировку CE-IVD (разрешен к использованию в США и странах Европы) и включен в протоколы скрининга РШМ во многих странах мира.

Ключевыми преимуществами ПАП-теста (технология SurePath BD), проводимого методом жидкостной цитологии, являются:

- получение однослойных клеточных препаратов, свободных от слизи и элементов воспаления;
- минимизация влияния внешних факторов, снижающих эффективность метода (ошибки при фиксации, хранении, окраске);
- снижение частоты получения неинформативных результатов и уменьшение необходимости повторных исследований.

Особое значение имеет и система оценки цитологических препаратов. Наиболее эффективной является классификация Бетесда, в которой все патологические изменения разделены на 2 вида:

- ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) – плоскоклеточная атипия неопределенного значения;
- SIL (Squamous Intraepitelial Lesions) – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения, которые, в свою очередь, разделяются на два подвида: плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени выраженности (Low-Grade

Діла
МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ
Багаторівнева підтримка лікаря
у діагностичному пошуку найкращого рішення

Інновація від МЛ ДІЛА!
Пап-тест методом рідинної цитології (технологія SurePath BD)

Максимальна чутливість
Запобігання гіпердіагностиці
Скринінг відповідно до світових стандартів

Комплексні пропозиції від МЛ ДІЛА
• КДЛ №24 "Скринінг патології шийки матки" (Пап-тест методом рідинної цитології (технологія SurePath BD), Комплексне генотипування ДНК ВПЛ в напівкількісному форматі методом REAL TIME, скринінг 7 ІПСШ)
• КДЛ №62 "Профогляд" (Пап-тест методом рідинної цитології (технологія SurePath BD), Мікроскопія урогенітального мазку (ж))
• КДЛ №89 "Високочутливий скринінг раку шийки матки" (Пап-тест методом рідинної цитології (технологія SurePath BD), Комплексне генотипування ДНК ВПЛ в напівкількісному форматі методом REAL TIME)

Індивідуальний професійний консалтинг від МЛ ДІЛА Вам забезпечать:
1. Лікарі-експерти МЛ ДІЛА
2. Служба консалтингу:
• гаряча лінія для лікарів: (044) 331 21 31
• єдина інформаційна служба: 0 (800) 606 777
• consult@dila.com.ua

www.dila.ua
fb.com/dila.ua
vk.com/ml_dila

ТОВ «МЛ «ДІЛА» сертифіковано згідно вимог міжнародних стандартів ISO 9001:2008
Підтверджена відповідність СМК стандарту ISO 15189:2012
Ліцензія МОЗ України АД №071280 від 22.11.2012 р.
Свідоцтво про атестацію №ПТТ-500/12 від 20.12.2012 р.
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МЗ №010294 від 17.04.2013 р.
ISO 9001 BUREAU VERITAS Certification
Сертификация системы управления качеством ISO 9001:2008
BUREAU VERITAS Certification Подтверждено соответствие СМК стандарту ISO 15189:2012
BIO-RAD EQAS

Squamous Intraepitelial Lesions, LSIL) и плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени выраженности (High-Grade Squamous Intraepitelial Lesions, HSIL).

ASCUS является свидетельством начала неопластических изменений плоского эпителия шейки матки. На этом этапе сложно дифференцировать процессы воспаления и слабо выраженную интраэпителиальную неоплазию, особенно с учетом того, что наиболее частой причиной последней является длительно текущий воспалительный процесс. При изучении препарата традиционного ПАП-теста цитологу из-за воспаления может быть трудно дифференцировать атипию как определенную или неопределенную. Существенно повысить качество интерпретации результатов можно при использовании препаратов ПАП-теста, приготовленных методом жидкостной цитологии (рис. 2).

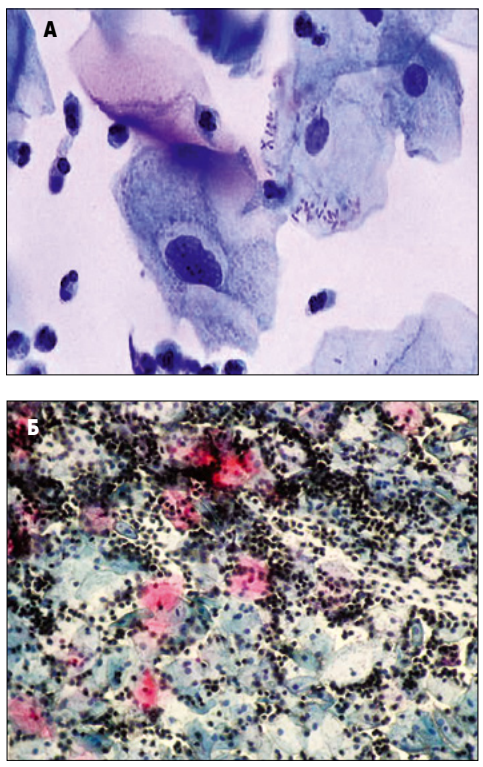


Рис. 2. Сравнение препаратов ПАП-теста, приготовленных различными методами: А – ПАП-тест, приготовленный методом жидкостной цитологии (технология SurePath BD); Б – традиционный ПАП-тест, демонстрирующий II тип мазка (воспалительный)

На сегодняшний день наиболее эффективным способом приготовления цитологических препаратов, который позволяет с максимальной точностью визуализировать все забранные клеточные элементы, является ПАП-тест методом жидкостной цитологии по технологии SurePath BD. Использование этой методики позволяет существенно повысить чувствительность диагностики – до 71,4-95%. Также ПАП-тест методом жидкостной цитологии дает возможность одновременно проводить тестирование на ВПЧ в полуколичественном формате с определением клинической нагрузки и дополнительно заказывать выполнение данного исследования с использованием того же биоматериала (в течение 14 дней от момента его забора).

Одновременное проведение ПАП-теста методом жидкостной цитологии и тестирования на ВПЧ увеличивает прогностическую значимость исследования до 88%. Соответственно, это снижает вероятность получения ложноотрицательного результата и врачебной ошибки.

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии Национального института рака Наталия Федоровна Лигирда раскрыла в своем докладе роль цитологического метода в комплексном обследовании шейки матки.

Цитологическое исследование – это основной метод скрининга практически здоровых женщин с целью выявления патологических изменений эпителия шейки матки для последующего более глубокого обследования. Он проводится в случаях массового популяционного исследования, самообращения женщин в коммерческие медицинские учреждения с целью контроля состояния здоровья, а также для мониторинга эффективности проведенного лечения.

Докладчик напомнила участникам мастер-класса, что такие термины, как «цитологический мазок», «онкоцитология», «ПАП-тест» и «жидкостная цитология» – это виды цитологического исследования, которые отличаются методом приготовления цитологического препарата, и соответственно – чувствительностью и специфичностью. «Золотым стандартом» постановки диагноза (не скрининга) патологии шейки матки является кольпоскопия с выполнением прицельной биопсии.

Основная цель ПАП-теста (названного в честь ученого Папаниколау) заключается в выявлении предраковых интраэпителиальных поражений шейки матки. Любой случай инвазивного рака – это результат неточной диагностики и упущенных возможностей лечения длительно существующей дисплазии.

Чаще всего своевременная диагностика предраковых изменений шейки матки не проводится по таким причинам:

- женщина не проходит регулярные осмотры у врача;
- женщина консультируется у врача, однако скрининг РШМ не проводится;
- не соблюдается регулярность проведения скрининга;
- при получении патологических мазков не выполняется кольпоскопия с прицельной биопсией.

Чувствительность и специфичность скрининга зависит от используемых методик. Методика выполнения ПАП-теста не менялась на протяжении последних 50-60 лет: забор биологического материала осуществляется с помощью щеточки/шпателя, после чего он наносится на предметное стекло и окрашивается по специальной методике по Папаниколау (рис. 3).

В 70-х гг. прошлого столетия в приготовлении цитологических препаратов для выполнения ПАП-теста произошла эволюция: от традиционной методики перешли к использованию метода жидкостной цитологии. При проведении традиционного ПАП-теста сложно стандартизировать перенос клеток на предметное стекло, их фиксацию и окрашивание. В результате подготовленные препараты показывают разную цитологическую картину, а чувствительность методики находится в пределах 34-87%. В то же время метод жидкостной цитологии с использованием автоматизированных технологий устраняет все вышеперечисленные проблемы.

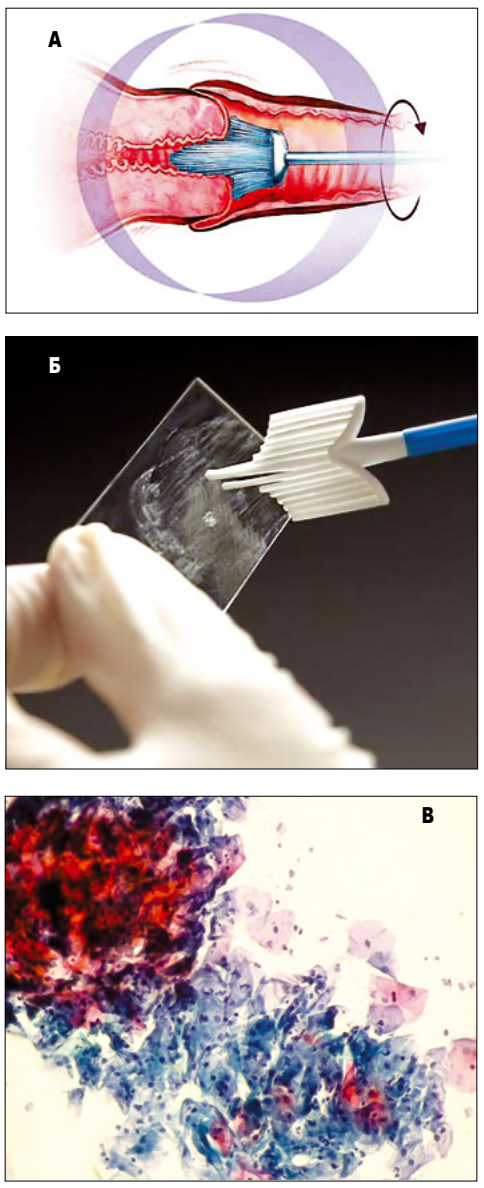


Рис. 3. Методика проведения ПАП-теста

Приготовление цитологических препаратов для проведения ПАП-теста методом жидкостной цитологии по технологии SurePath BD включает консервацию клеток, их рандомизацию, обогащение диагностическим материалом, пипетирование, осаждение, окрашивание и покрытие стеклом. Получившийся микропрепарат может быть использован для обычного цитологического скрининга и категоризации по классификации Бетесда.

Выделяют 4 основных этапа приготовления цитологических препаратов с использованием технологии SurePath BD (рис. 4). На первом этапе законсервированный биоматериал перемешивают путем встряхивания и переносят на плотный реагент (PrepStain Density Reagent).

На втором этапе проводится рандомизация клеточного состава и перенос материала в пробирки.

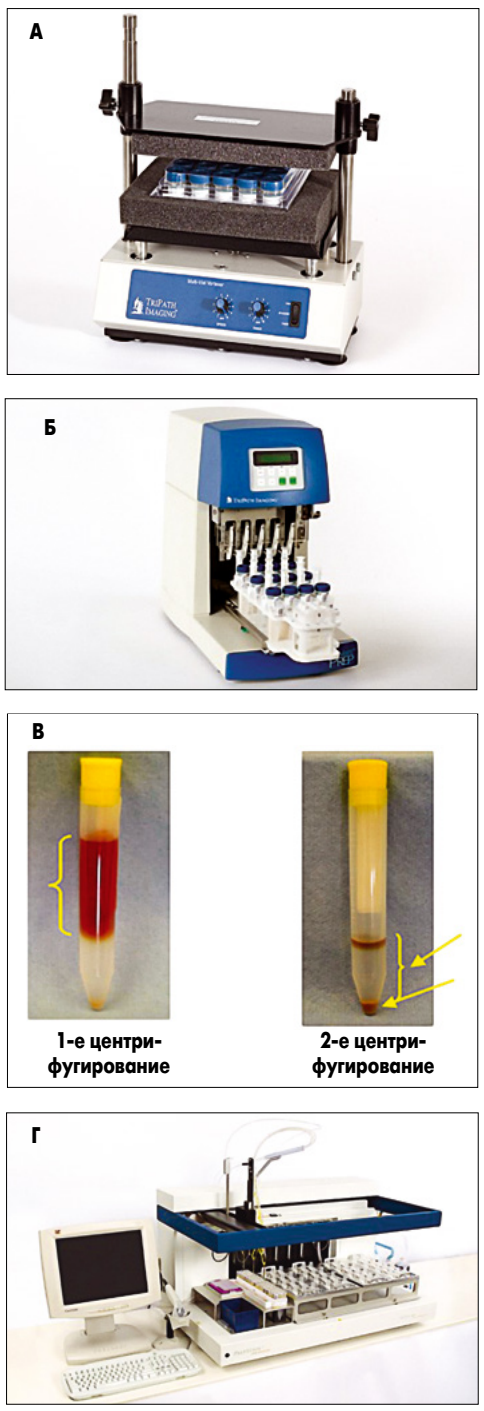


Рис. 4. Приготовление цитологических препаратов по технологии SurePath BD

На третьем этапе происходит выделение и очищение клеток путем запатентованного метода «стадии клеточного обогащения».

На стадии обогащения происходит осаждение препарата на центрифуге через плотный реагент, частичное удаление из него ненужных для диагностики примесей и избыточных клеток зоны воспаления. После центрифугирования осажденные клетки вновь суспендируют, перемешивают и переносят в осадочную камеру PrepStain Settling Chamber, установленную на предметном стекле PreCoat.

На четвертом этапе происходит изоляция отдельных клеток (монодисперсия) путем естественной седиментации. Клетки осаждаются под действием силы тяжести, а затем окрашиваются по модифицированной процедуре Папаниколау.

Полученный в результате микропрепарат (рис. 5) представляет собой сохраненную популяцию окрашенных клеток, представленных в круге 13 мм. При использовании этого метода видимость эпителиальных клеток, необходимых для постановки диагноза, обеспечивается благодаря снижению количества лейкоцитов, устранению воздушных артефактов и инородных тел, а также перекрытию клеточного материала.

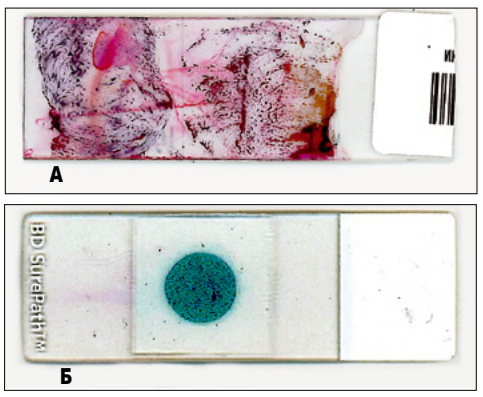


Рис. 5. Микропрепарат, приготовленный по традиционной методике (А) и с использованием технологии BD SurePath™ (Б)

Благодаря преимуществам технологии SurePath BD в приготовлении цитологических препаратов для проведения ПАП-теста чувствительность цитологического исследования повышается до 71,4-95%, а специфичность – до 75%.

При этом особое значение для повышения качества диагностики имеет соблюдение следующих правил забора материала:

- проводить обследование рекомендуется в период с 10-го по 20-й день менструального цикла (при 28-м цикле);
- при необходимости выполнения повторного ПАП-теста забор материала следует осуществлять не ранее чем через 3 недели после предыдущего цитологического исследования;
- после хирургического вмешательства на шейке матки контрольное цитологическое исследование целесообразно проводить не ранее чем через 3 мес. Забор материала наиболее эффективен при визуализации I и II типа ЗТ, при наличии III типа ЗТ высок риск получения материала с недостаточным количеством клеток цилиндрического эпителия. Для устранения этих недостатков забор клеточного материала рекомендуется выполнять комбинированной щеткой с эндоцервикальным компонентом Cervex Brush Combi, так как это обеспечивает получение клеток из зоны трансформации, а также клеток эктоцервикса и эндоцервикса.

Технические преимущества приготовления цитологических препаратов для выполнения ПАП-теста методом жидкостной цитологии с использованием технологии SurePath BD позволили улучшить выявление интраэпителиальных неоплазий легкой степени на 107% (LSIL, CIN I), умеренной и тяжелой на 64% (HSIL, CIN II, III), интерпретацию препаратов, относящихся к ASCUS, на 75%. Это позволило своевременно провести дальнейшую диагностику патологии шейки матки и лечение.

Сегодня приготовление ПАП-теста методом жидкостной цитологии по технологии SurePath BD является единственной зарегистрированной в Украине методикой, одобренной FDA США и имеющей маркировку CE-IVD.

Статью подготовили О.А. Бурка, к мед. н., консультант МЛ «ДІЛА», И.А. Агафонкина, руководитель группы «Продукт МЛ «ДІЛА» (г. Киев)

0 (800) 606 777
www.dila.ua

А.Е. Гуляев, д. мед. н., профессор кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института Сургутского государственного университета ХМАО-Югры, Сургут, Российская Федерация

Поливитамины для беременных: обзор рекомендаций, основанных на фактах доказательной медицины

Мировая статистика по исходам беременности ошеломляет. По усредненным оценкам ежегодно во время родов умирает 250-280 тысяч женщин, а более 15 млн – имеют осложнения беременности [1, 2]. На этом фоне достойно сожаления, что большинство женщин мало или вообще не озабочены во время или до беременности необходимостью профилактических мер.

Четвертый пункт Декларации тысячелетия Организации Объединенных Наций (ООН) провозглашает снижение детской смертности на две трети к 2015 году, однако, к сожалению, на реальное достижение этого прогресса могут рассчитывать всего лишь несколько стран. Низкая масса тела при рождении и осложнения, связанные с этим, считаются наиболее распространенной причиной смертности во всем мире среди детей в возрасте до 5 лет. Если ориентироваться на данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), придется констатировать, что каждый год более 20 млн детей рождаются с низкой массой тела, а около 3,6 млн детей – умирают в неонатальный период. Одновременно придется также согласиться, что одной из глобальных, хотя и устранимых, причин данной ситуации является дефицит питания матери и, соответственно, дефицит микронутриентов матери и плода. Недостаточность таких микроэлементов, как фолат, железо и цинк, а также витаминов А, В6, В12, С, Е и рибофлавина широко распространены среди беременных. Ввиду указанных обстоятельств логичной и перспективной стратегией для снижения частоты неблагоприятных исходов беременности признается компенсация недостаточности микронутриентов. В настоящее время ВОЗ рекомендует железо и фолиевую кислоту в качестве облигатных микронутриентов для снижения риска железодефицитной анемии среди беременных женщин и риска дефекта нервной трубки у плода. Как утверждает R. Shnmpton и соавт., поскольку большинство даже развивающихся стран к настоящему времени уже имеют программы обеспечения беременных препаратами железа и фолиевой кислоты, то введение в эти программы дополнительно мультивитаминов и микроэлементов (что может быть реализовано при небольшой добавочной стоимости) прогностически должно иметь существенный эффект повышения вероятности рождения здоровых детей за счет снижения риска врожденной патологии и уменьшения риска низкой массы тела при рождении. Авторы настоящей статьи придерживаются такого же мнения, и собственно настоящая обзорная работа содержит в себе доказательства этого тезиса.

Для поиска литературы были использованы термины «micronutrient, multivitamin, vitamin, mineral and supplement in combination with pregnancy, birth, newborn, infant, low birth weight, preterm, fetal growth, small-for-gestational-age, perinatal mortality and neonatal mortality». Применены следующие критерии включения: (1) только рандомизированные контролируемые исследования, (2) только исследования, которые сравнивали вмешательства в группе, получавшей мультивитамины и несколько добавок микроэлементов (более трех микроэлементов), с контрольной группой, получавшей железо и фолиевую кислоту, (3) плацебо. В некоторых случаях авторы также искали ссылки в нереферируемых отечественных изданиях.

Потребность в микронутриентах при беременности

Под термином «микронутриенты» обычно подразумевают витамины и минералы, являющиеся эссенциальными факторами питания в перинатальный период, именно их считают абсолютно необходимыми пищевыми компонентами для обеспечения всех жизненных функций женщины, включая воспроизводство. Дефицит микронутриентов оказывает серьезное негативное влияние на ключевые функции организма, это воздействие особенно значимо в период повышенной уязвимости, коими являются беременность и перинатальный период. Аксиоматично,что в период беременности значительно возрастает (в среднем на 25%) потребность женщины в витаминах и минералах. Даже при физиологически протекающей беременности с четвертого месяца потребность организма женщины в витаминах начинает увеличиваться, так как запасы витаминов и микроэлементов используются для роста плода. Высокая потребность в железе и некоторых витаминах связана с увеличением объема крови при беременности и кровопотерей во время родов. Секреция грудного молока (в среднем 700-900 мл в сутки) в период кормления ребенка грудью также способствует истощению запасов витаминов и микроэлементов. Потребность в витаминах у женщин во время беременности и лактации возрастает более чем в 1,5 раза.

В целом, ввиду естественного повышения потребностей диета беременных женщин почти всегда будет дефицитной по витаминам и микроэлементам, что и является основанием повышения уровня витаминов и микроэлементов для поддержания беременности и ее нормального исхода.

По данным О.А. Лимановой и соавт., оценивавших потребление витаминов по опросникам диеты и по уровням активных форм витаминов в эритроцитах и в сыворотке крови, даже в таком «обеспеченном» регионе, как современная западная Европа, потребление почти всех витаминов не достигает минимально рекомендуемых норм суточного потребления. Среднее потребление отдельных витаминов женщинами репродуктивного возраста в западной Европе не всегда достигает даже минимально рекомендуемых норм суточного потребления. Можно отметить, например, недостаточное среднее потребление витамина В6 (1,6 при норме 2 мг/сут), фолатов (375 при норме 400 мкг/сут) и витамина Е (6,2 при норме 15 мг/сут), магния, калия, кальция и железа и др. Таким образом, даже в благополучных странах Европы в диетах беременных женщин выявляется дефицит по ряду витаминов (В6, D, фолиевая кислота) и минеральных веществ (йод, железо, цинк, кальций и др.). Об этом свидетельствуют также данные, представленные M.R. Urgell и соавт. из Испании, M. Erkkola из Скандинавии и Финляндии. Как считают указанные выше авторы, важнейшим результатом их действительно масштабного исследования является то, что достоверное повышение обеспеченности микронутриентами во время беременности может быть обусловлено практически полностью только приемом специальных витаминно-минеральных комплексов микронутриентов, а вовсе не увеличенным объемом потребления пищевых продуктов. В.Б. Спиричев, обобщив данные, базирующиеся на результатах клинико-биохимических обследований нескольких десятков тысяч человек из различных регионов страны, сделал следующие выводы: 1) выявляемый дефицит витаминов носит характер полигиповитаминоза, 2) дефицит витаминов обнаруживается не только весной и зимой, но и в летне-осенний период, и является постоянно действующим фактором, 3) у значительного числа детей, беременных и кормящих матерей поливитаминный дефицит сочетается с дефицитом макро- и микроэлементов. Исследования, проводимые лабораторией обмена витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН, подтверждают широкое распространение дефицита витаминов среди беременных женщин во всех регионах нашей страны. Дефицит витаминов группы В выявляется у 20-80% обследованных, аскорбиновой кислоты и каротиноидов – у каждого четвертого при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е. При этом авторы отмечают, что за все годы обследований практически не обнаруживается женщин, обеспеченных всеми витаминами. У подавляющего большинства обследованных (70-80%) наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, то есть полигиповитаминозные состояния независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности.

И на основании литературных данных и даже априорно можно считать, что нормальный уровень минерального и витаминного метаболизма важен для успешного течения и исхода беременности, но когда дело доходит до практических рекомендаций, фактических данных для их объективного формирования оказывается ощутимо мало.

Дефицит фолиевой кислоты у беременных

Особое положение имеет статус фолиевой кислоты у беременных. По данным многоцентровых исследований в развитых странах у 80% исследуемых женщин в возрасте от 18 до 40 лет концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови находится на субоптимальном уровне. В свою очередь, недостаток фолиевой кислоты в первом триместре беременности является причиной возникновения дефектов нервной трубки (ДНТ). И в период до беременности, и в начале беременности необходимость фолиевой кислоты в настоящее время твердо установлена.

Пионерские исследования Smithells и соавт. связали снижение вероятности ДНТ у младенцев с приемом фолиевой кислоты их матерями в дородовый период, и этот факт был многократно подтвержден, в том числе в обзоре Cochrane. Мета-анализ исследований по периконцептуальному использованию фолиевой кислоты констатирует снижение первичной заболеваемости ДНТ на 41% (ОР 0,59; 95% ДИ 0,52-0,68]. Кроме профилактики ДНТ, фолиевая кислота во время беременности может иметь и другие терапевтические эффекты. В систематическом обзоре Cochrane Database, включившем 31 исследование с участием 17 771 женщины, отмечено повышение средней массы тела при рождении (средняя разница 135,75; 95% ДИ 47,85-223,68). При этом было обнаружено, что фолиевая кислота не имеет влияния на такие исходы беременности, как преждевременные роды (отношение рисков (ОР) 1,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73-1,38, три исследования, 2959 участников) и мертворождение/неонатальная смертность (ОР 1,33; 95% ДИ 0,96-1,85, три исследования, 3110 участников). Обзор не обнаружил влияния фолиевой кислоты на частоту анемии в общем (средняя RR 0,62; 95% ДИ 0,35-1,10; 4149 участников), тем не менее, значительное снижение наблюдалось по частоте мегалобластной анемии (RR 0,21; 95% ДИ 0,11-0,38, четыре исследования, 3839 участников).

Таким образом, необходимость приема фолиевой кислоты во время беременности можно считать доказанной. Возникающий при этом вопрос: в каком варианте эффект выше – монотерапия фолатом или прием фолиевой кислоты на фоне поливитаминов и дополнительных микроэлементов – по всей видимости, имеет принципиальное значение при определении стратегии профилактики врожденных дефектов и рождения детей с низкой массой тела.

Венгерское исследование выявило, что врожденные аномалии встречались с частотой 20,6 на 1000 в группе, где фолиевую кислоту принимали в составе комплекса мультивитаминов и микроэлементов препаратов, 40,6 на 1000 в группе, где использовали фолиевую кислоту в монотерапии (ОР 0,53; 95% ДИ 0,35-0,70).

В нескольких систематических обзорах клинических исследований оценивались последствия использования беременными мультивитаминов и микроэлементов. Следует сразу указать, что хотя отдельные исследователи и высказали теоретические опасения, что добавки микроэлементов могут увеличить перинатальную смертность, ни один из систематических обзоров и мета-анализов не выявил оснований для беспокойства по поводу риска перинатальной смертности. Например, кластерное рандомизированное с двойным слепым контролем исследование SUMMIT проведено в Индонезии с целью оценки эффективности дополнительного назначения при дородовом наблюдении поливитаминов с микроэлементами в сравнении с применением стандартной комбинации железа — фолиевой кислоты. Установлено, что назначение комплекса поливитаминов с микроэлементами не только не увеличивало перинатальную смертность, но и способствовало снижению частоты неонатальной смертности, хотя на показатели материнской смертности не оказывало влияния. Во всех случаях констатируется достоверное преимущество препаратов поливитаминов с микроэлементами, содержащих фолиевую кислоту, перед монопрепаратами фолиевой кислоты.

Замена распространенных препаратов фолиевой кислоты на мультивитаминные препараты, содержащие микроэлементы, у беременных в странах с низкими доходами может обеспечить увеличение массы тела при рождении. Это утверждение доказывается в мета-анализе B.A. Haider и соавт., где по данным 17 первичных исследований доказывается значительное преимущество мультивитаминных препаратов с микроэлементами перед препаратами железа и фолиевой кислоты. А в заключение авторы мета-анализа предлагают принять решение о замене железа и фолиевой кислоты мультивитаминными препаратами хотя бы для систем здравоохранения развивающихся стран. Насколько дефицит микроэлементов может способствовать низкой массе тела при рождении, что является одним из основных предикторов смертности, выяснялось в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, проведенном в Хараре, Зимбабве. Установлено, что прием мультивитаминов с микроэлементами (1669 женщин) связан с достоверным увеличением массы тела при рождении

(p = 0,03], тенденциями увеличения срока беременности (p = 0,06] и окружности головы (p = 0,07]. При этом эффект добавок на массу тела при рождении достоверно не различался между ВИЧ-неинфицированными и ВИЧ-инфицированными. Еще одно доказательство приведено в мета-анализе Synthesis Group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births, где установлено, что снижение частоты низкой массы тела при рождении на 17% прямо связано с обеспечением беременных женщин поливитаминными препаратами, содержащими микроэлементы.

Однако есть и противоречащие данные. Как свидетельствуют результаты когортного исследования в Великобритании, регулярный прием мультивитаминных препаратов во время беременности неявно влияет на размеры новорожденного. При этом найдено, что прием препаратов в третьем триместре связан с увеличением риска преждевременных родов. Как самокритично указывают авторы, выводы нуждаются в подтверждении другими исследованиями в развитых странах. Можно привести в качестве альтернативы результаты рандомизированного клинического исследования более высокого уровня доказательности (по сравнению с когортным, описанным выше), проведенного в Новой Зеландии. Там получены прямо противоположные результаты – масса тела при рождении была положительно и достоверно связана с приемом мультивитаминных препаратов, содержащих микроэлементы.

В систематическом обзоре, опубликованном в базе Cochrane в 2006 году, рассматриваются результаты 9 исследований (15 378 женщин), констатируется снижение количества новорожденных с низкой массой тела при рождении и снижение частоты материнской анемии – и при использовании двух микроэлементов (железо + фолиевая кислота) изолированно, и при использовании мультивитаминных смесей по сравнению с плацебо. Хотя статистически значимого различия между результатами использования только фолиевой кислоты с железом и мультивитаминных препаратов, содержащих микроэлементы, не установлено, но выраженная тенденция преимущества мультивитаминных препаратов была зафиксирована. В последующем, при увеличении количества наблюдений в новом систематическом обзоре за 2012 год (23 исследования, включающие 76 532 женщины) получено убедительное доказательство того, что по сравнению с вариантом использования препаратов железа и фолиевой кислоты использование мультивитаминных добавок с микроэлементами приводит к статистически значимому снижению числа новорожденных с низкой массой тела при рождении (ОР 0,89; 95% ДИ 0,83-0,94) и малым гестационным возрастом (SGA) плода (ОР 0,87; 95% ДИ 0,81-0,95). Хотя статистически значимых различий не было показано для других результатов относительного риска преждевременных родов – ОР 0,99 (95% ДИ 0,96-1,02), выкидышей – ОР 0,90 (95% ДИ 0,79-1,02), материнской смертности – ОР 0,97 (95% ДИ 0,63-1,48), перинатальной смертности – ОР 0,99 (95% ДИ 0,84-1,16), мертворождения – ОР 0,96 (95% ДИ 0,86-1,07) и неонатальной смертности – ОР 1,01 (95% ДИ 0,89-1,15). Авторы говорят о том, что есть все основания утверждать преимущество комплексных препаратов, содержащих витамины и микроэлементы, перед изолированными препаратами фолиевой кислоты.

Понятно, что нужно еще больше доказательств, чтобы принципиально изменить глобальную консервативную политику общественного здравоохранения и предложить замену обычных препаратов фолиевой кислоты на мультивитаминные препараты, содержащие микроэлементы. Будущие исследования должны адекватно оценить воздействие мультивитаминных препаратов на смертность и другие показатели заболеваемости. Исследования должны также оценить различия по эффективности между различными комбинациями витаминов и микроэлементов и помочь выбрать лучший.

Кроме систематических обзоров, поиск признаков благоприятного влияния дородовых мультивитаминных добавок, содержащих микроэлементы, явился предметом нескольких мета-анализов Cochrane Database. Последний по времени публикации мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований возможного влияния мультимикронутриентов, принимавшихся матерями, на постнатальное развитие детей в возрасте до 5 лет, появился в 2014 году. Анализ результатов 9 исследований из 9 стран свидетельствует, что по сравнению с препаратами на основе двух или одного микроэлемента (фолата, стандартно) дородовый прием матерью мультивитаминов, содержащих микроэлементы (аналоги Элевит Пронаталь), реализуется у ребенка увеличением окружности головы и окружности груди (SMD = 0,08; 95% ДИ 0,00-0,15). Доказательств более благоприятного влияния на массу тела (p = 0,11) или рост (p = 0,66) не было найдено.

Появляется все больше доказательств, что диета матерей влияет и на развитие когнитивных функций у младенцев. Положительный эффект поливитаминов с микроэлементами, принимаемых беременными женщинами, проявляется в повышении когнитивных способностей ребенка; это положение должно быть предметом дальнейших исследований, но уже сейчас факт констатируется исследовательской группой NUTRIMENTHE.

После констатации преимуществ поливитаминных препаратов, содержащих микроэлементы, естественен вопрос о выборе оптимального ввиду присутствия на рынке многочисленных вариантов лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД) такого рода.

Вопросы выбора эффективного и безопасного препарата, содержащего витамины, минералы и микроэлементы для беременных и родильниц, являются, очевидно, непростыми. И полагаться здесь можно на ориентир доказательности надлежащего эффекта в клинических исследованиях. Здесь существует некая проблема. Клинических исследований для препаратов с конкретным торговым названием практически нет, подробные дозировки каждого из многочисленных компонентов в большинстве случаев не указываются. Однако исключение есть. Результаты клинических исследований препарата Элевит Пронаталь (Elevit Pronatal) известны давно, следует упомянуть, что именно эта работа явилась первой, отвечающей требованиям доказательной медицины, среди исследований мультивитаминных препаратов.

Эффективность препарата Элевит Пронаталь доказана двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим испытанием, проведенным с 1984 по 1991 гг. с участием 5500 беременных, а более чем

Продолжение на стр. 40

А.Е. Гуляев, д. мед. н., профессор кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института Сургутского государственного университета ХМАО-Югры, Сургут, Российская Федерация

Поливитамины для беременных: обзор рекомендаций, основанных на фактах доказательной медицины

Продолжение. Начало на стр. 38

15-летний опыт применения в Европе и России подтверждает его эффективность и хорошую переносимость. A.E. Czeizel и соавт. показали эффективность поливитаминов, содержащих 0,4 мг фолиевой кислоты, в сокращении развития ДНТ на 41-79%, при этом эффективность поливитамина, содержащего 0,8 мг фолиевой кислоты (Элевит Пронаталь), была значительно выше. Элевит Пронаталь на 92% снижает риск развития ДНТ плода. Также Элевит Пронаталь, содержащий 0,8 мг фолиевой кислоты, более эффективно снижает вероятность ДНТ, чем высокие дозы фолиевой кислоты в 1 мг (92% против 49%). Кроме того, клинически доказано, что Элевит Пронаталь снижает риск развития пороков развития сердечно-сосудистой системы на 58%,снижает риск врожденных дефектов мочевыделительной системы на 79%, риск врожденного пилоростеноза – на 76%. Это можно считать очевидным свидетельством оптимально подобранных доз в препарате Элевит Пронаталь.

Отечественными исследователями также проводилась оценка эффективности препарата Элевит Пронаталь при профилактике железодефицитной анемии и гестоза при беременности. Авторы справедливо указывают, что беременность предрасполагает к возникновению анемии во второй половине беременности на фоне повышенного трансплацентарного потребления железа, требующей обязательной коррекции современными препаратами органического железа, содержанием фумарата железа в дозе 40-60 мг, как в препарате Элевит Пронаталь. Кроме того, те же авторы указывают, что в основе патогенеза гестоза лежит эндотелиальная дисфункция. Для ее предотвращения необходим целый комплекс медикаментозного воздействия, включающий профилактику/коррекцию гипергомоцистеинемии, коррекцию простациклин-тромбоксанового соотношения, гормональную поддержку процесса плацентации формирование нормального антиоксидантного резерва организма. Во избежание полипрагмазии следует применять препараты, обладающие многокомпонентным воздействием на эндотелий. К таким средствам относится Элевит Пронаталь. Препарат обеспечивает антиоксидантное действие, поскольку самыми активными компонентами антиоксидантной системы организма являются витамины А, С, Е, а также ферментные системы, активность которых зависит от наличия в составе активной группы цинка, меди, магния, селена, железа и других микро- и микроэлементов. Данные антиоксиданты работают не только по обезвреживанию свободных радикалов, но и производят обезвреживание радикальных форм антиоксидантов, образующихся в результате обмена антиоксидантной активности (антиоксидант, обезвреживая свободный радикал, отбирает агрессивный кислород и отдает подвижный водород, превращаясь в радикальную форму). Кроме того, витамин С, цинк, магний, медь, железо участвуют в иммунных механизмах защиты. При сочетанном применении витаминов B_6, B_{12} и фолиевой кислоты возникает выраженный синергический эффект, обеспечивающий естественный (безопасный) метаболизм гомоцистеина посредством его обратного превращения в метионин или включение гомоцистеина в каскад дальнейших превращений с образованием цистатиона. В результате происходит нейтрализация повреждающего действия гомоцистеина.

Таким образом, анализ доступной литературы позволяет утверждать, что прием будущей матерью мультивитаминных препаратов, содержащих микроэлементы (как наиболее демонстративный и доказанный пример – Элевит Пронаталь), может снизить риск рождения ребенка с низкой массой тела и нормализовать течение беременности у женщины.

С позиций патофизиологии и фармакологии несколько биологических механизмов могут объяснить благотворное воздействие витаминов и микроэлементов препарата Элевит Пронаталь на рост плода:

1) женщинам требуются больше витаминов и минералов во время беременности, а мультивитаминные препараты, содержащие микроэлементы, могут улучшить их пищевой и гемоглобиновый статус и помогут улучшить и поддерживать иммунный статус;

2) широко распространенный дефицит В-комплекса витаминов и фолиевой кислоты может быть одной из основных причин гомоцистеинемии. Повышенный уровень гомоцистеина может привести к дисфункции клеток эндотелия и негативно влияет на плацентарную функцию. Мультивитаминные препараты, содержащие микроэлементы, корректируют уровень гомоцистеина;

3) комплекс витаминов и микроэлементов, предположительно, играет важную роль в регуляции экспрессии генов, а также в обеспечении нормального течения клеточного метаболизма и роста плода.

Итак, добавка поливитаминов к фолиевой кислоте в большей степени, чем собственно фолиевая кислота, снижает риск ДНТ и врожденных аномалий, а добавка к мультивитаминам, содержащим фолиевую кислоту, микроэлементов обеспечивает также снижение риска низкой массы тела при рождении.

Вышеприведенные результаты исследований свидетельствуют о наличии на фармацевтическом рынке оптимального лекарственного средства с доказанной эффективностью для решения проблем перинатального периода и способного обеспечить профилактику в периконцептуальном режиме. Таковым можно считать препарат Элевит Пронаталь, содержащий комплекс витаминов и микроэлементов. Безусловно, необходимо проведение прямых сравнительных клинических исследований препарата Элевит Пронаталь с другими фолиевосодержащими препаратами или пищевыми добавками, представленными на рынке. Пока возможно только косвенное сравнение ввиду отсутствия доказательных данных по иным альтернативным поливитаминно-микроэлементным лекарственным средствам или пищевыми добавками. А это косвенное, непрямое сравнение выявляет с полной очевидностью преимущества препарата Элевит Пронаталь.

Можно всецело согласиться с утверждением Глобального альянса по улучшению питания (IYCN), что стратегия по использованию мультивитаминных препаратов, содержащих микроэлементы, обеспечит существенный выигрыш для беременных женщин. Однако при всей логичности этого утверждения до настоящего времени, судя по доступной литературе, это положение реализуется пока в минимальной степени. Типичным примером могут считаться результаты датского исследования, содержащие данные по использованию микронутриентов беременными из 5383 женщин в возрасте 18-40 лет в 2007-2011 гг.: 7,7% использовали фолиевую кислоту, 20,4% – мультивитаминные добавки, 34,0% – фолиевую кислоту с другими витаминами, 1,5% –другие одиночные витамины и 36,4% – не использовали никаких микронутриентов. А среди женщин, планировавших беременность и ведущих «рискованный образ» жизни, вероятность соблюдения рекомендаций по приему микронутриентов авторам исследования представляется вообще ничтожной. Сходное положение (игнорирование приема микронутриентов на протяжении беременности значительной частью женщин) регистрируется и во Франции, и в Китае, и в Польше, и, как складывается впечатление, – практически в любой стране, хотя особенности закономерно связаны с социально-экономическими и демографическими различиями.

На фоне таких сообщений вызывают только благожелательную зависть сообщения из США и Британии. Известно, что в США и Великобритании более 60% всего населения (почти 100% детей и беременных женщин) регулярно принимают витаминно-минеральные комплексы. В Соединенных Штатах Америки удалось добиться того, что дополнительный прием витаминов и минеральных веществ в период беременности является общепринятой практикой.

Однако следует обратить внимание на следующий аспект использования поливитаминов. Остается некое беспокойство в связи с вопросом – почему же добавки микроэлементов могут быть (хотя бы в минимальной степени) связаны с повышенным риском перинатальной смертности, что было отмечено в некоторых исследованиях (хотя статистически достоверных данных и не получено). P. Cristian и соавт. предположили, что такие побочные эффекты могут быть связаны с повышенным риском асфиксии плода в родах при наличии, с одной стороны, клинически узкого таза у матери, с другой – с большим для своего гестационного возраста объемом головы младенцев вследствие приема микронутриентов матерью. Обращает на себя внимание, что все исследования, которые констатировали тенденцию негативного влияния мультивитаминных добавок на перинатальную смертность, проводились в бедных сельских районах Африки, где большинство матерей не имели образования. Низкий уровень образования матери является коррелятом большей вероятности родов на дому, ограниченного доступа к медицинским учреждениям, ограниченной доступности помощи квалифицированных акушерок. Понятно, что матери с низким уровнем образования менее склонны искать неонатальной помощи и, скорее всего, будут находится вопасности неблагоприятных исходов беременности. Кроме того, большинстве развивающихся стран доступ к качественной перинатальной медицинской помощи существенно различается между сельскими и городскими регионами. Во многих частях развивающегося мира расширение доступа к акушерской помощи, улучшение ухода в послеродовый период, расширение прав и возможностей матерей в результате улучшения общинного здравоохранения будут являться важными мерами по снижению перинатальной и неонатальной смертности и помогут увидеть полноценный эффект мультивитаминных добавок.

В условиях здравоохранения относительно развитых стран мира негативных тенденций изменения перинатальной смертности, связанных с использованием мультивитаминных добавок, содержащих микроэлементы, никогда не фиксировалось, а выраженность противоположных тенденций – снжение перинатальной смертности и ликвидация риска врожденных уродств – прямо связано с внедрением системы микронутрицептивной защиты, основанной на рациональном использовании препаратов, подобных Элевит Пронаталь.

Стоит упомянуть еще одно обстоятельство. Одна из критических точек любого вмешательства с использованием многокомпонентных продуктов – это, безусловно, отсутствие уверенности, какой из компонентов работает. Конечно, сложно предполагать какие компоненты мультивитаминных добавок с содержанием микроэлементов несут ответственность за повышение массы тела при рождении, которое наблюдали практически во всех исследованиях препаратов типа Элевит. Однако на сегодняшний день не лишено смысла рекомендовать именно комбинацию поливитаминов с микроэлементами, поскольку пока невозможно идентифицировать недостаток конкретных компонентов у каждых беременной женщины индивидуально.

Хотя для международных организаций пока недостаточно данных, чтобы рекомендовать рутинное использование дородового использования мультивитаминов и микроэлементов для женщин в развивающихся странах; но в странах, где система здравоохранения имеет уровень обеспечения акушерской помощью выше минимального, подобные рекомендации следует ожидать в ближайшее время. Потенциальные барьеры включают в себя, в первую очередь, отсутствие четко определенного направления государственной политики в охране материнского здоровья.

Переходя к фармакоэкономическим аспектам использования поливитаминных препаратов, считаем возможным упомянуть несколько работ. Так, показатель NNT (число женщин, которым необходимо использовать мультивитаминные добавки, чтобы предотвратить рождение одного ребенка с низкой массой тела) составляет для современных препаратов типа Элевит Пронаталь примерно 33-100, что говорит о целесообразности такой стратегии.

Текущие оценки показывают, что 15,5% из примерно 133 млн рождающихся по всему миру каждый год имеют низкую массу тела при рождении. Примерно 75 миллионов рождений происходит в развивающихся странах, где матери в лучшем случае получают препараты железа и фолиевой кислоты. Если бы всем этим женщинам были бы даны мультивитаминные препараты с микроэлементами, по самым консервативным расчетам около 1,5 млн (95% ДИ 750 000-2 250 000) рождений с низкой массой тела могло быть предотвращено во всем мире каждый год.

Особенным является положение беременных женщин с ВИЧ. В соответствии с рекомендациями ВОЗ для беременных и кормящих женщин, инфицированных ВИЧ, необходимо предоставление поливитаминных препаратов с микроэлементами в дородовый период и по крайней мере в течение 6 недель после родов. Системам здравоохранения необходимо предпринять все возможное, чтобы поощрять и поддерживать адекватный рацион витаминов и микроэлементов у всех ВИЧ-инфицированных беременных и кормящих женщин. Объективизация этого положения возможна на основании данных мета-анализа 4 исследований (3 рандомизированных). При исследовании эффективности изолированных витамина А, селена, цинка против поливитаминов с набором микроэлементов и против плацебо в каждом случае установлено очевидное преимущество поливитаминов в комплексе с микроэлементами. Безусловно, требуется проведение долгосрочных клинических исследований для выбора оптимального состава добавок микроэлементов на разных стадиях ВИЧ-инфекции.

В заключение, на основании проведенного анализа доступной литературы можно представить следующие выводы:

- для предупреждения врожденных дефектов ДНТ новорожденного и анемии матери обоснованно использование фолатов и препаратов железа в течение беременности;
- эффективность предотвращения врожденных дефектов и снижения риска низкой массы тела новорожденных возрастает при замене изолированных препаратов железа и фолатов на поливитаминные препараты, содержащие микроэлементы;
- система здравоохранения имеет достаточно фактических данных для анализа возможности замены рутинных препаратов железа и фолиевой кислоты на поливитаминные препараты, содержащие микроэлементы;
- поливитаминный препарат Элевит Пронаталь при выборе может иметь преимущественное положение с позиций доказательной медицины.

Печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Статья впервые опубликована в журнале «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», 2014, т. 13, №5, с. 53–62

А.А. Гависова[1], М.А. Твердикова[2], В.Л. Тютюнник[1]
[1]Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России;
[2]Центральная клиническая больница Российской академии наук, г. Москва, РФ

Современный взгляд на проблему уреаплазменной инфекции

В последние десятилетия значительно возросла частота уреаплазменной и микоплазменной инфекции, которая у женщин чаще всего поражает мочеполовую систему. Однако специалисты до сих пор сомневаются, можно ли считать уреаплазмоз отдельным заболеванием, так как его возбудитель обнаруживается во влагалище у здоровых женщин в 60%, а у новорожденных девочек – в 30% случаев.

Основные характеристики класса Mollicutes

Первые представители класса *Mollicutes* были описаны в 1896 году E. Nocard и E. Roux в качестве возбудителя атипичной плевропневмонии у крупного рогатого скота, но детальное исследование этих микроорганизмов стало проводиться только с начала 1960-х гг., когда были предложены первые искусственные питательные среды для культивирования микоплазм. До этого времени было принято считать, что микоплазмы являются L-формами бактерий. Это не позволяло рассматривать их как самостоятельную таксономическую единицу в классификации микроорганизмов. Введение метода ДНК-гибридизации в микробиологическую практику в начале 1970-х гг. позволило доказать, что микоплазмы являются самостоятельной группой, получившей название класс *Mollicutes*.

Класс *Mollicutes* – это прокариоты без клеточной стенки, не способные синтезировать а-Е-диаминопимелиновую кислоту, в результате чего они осмотически неустойчивы и проявляют пластичность и разнообразие форм. Для представителей класса *Mollicutes* (микоплазмы, ахолеплазмы, спироплазмы, уреаплазмы, анаэроплазмы) характерен ряд особенностей, уникальных для прокариот:

- чрезвычайно простая организация клетки, имеющая минимальное количество органелл;
- отсутствие клеточной стенки;
- самое низкое соотношение Г+Ц (гуанин + цитозин) пар оснований в их ДНК, наименьший среди прокариот размер генома (0,5-1,0 МДа).

На твердой питательной среде эти микроорганизмы образуют колонии с плотным врастающим в агар центром и более светлой периферией, размер колоний варьирует от 50 до 500 мкм. Поверхностную часть колонии обычно составляют более крупные клетки, а центральную, более глубинную часть – мелкие, оптически более плотные. Размножение микоплазм происходит путем обычного деления клеток, распада нитей на кокковидные клетки, при этом процесс деления микоплазм в общем не отличается от такового у других бактерий.

Будучи факультативными паразитами, микоплазмы зависят от хозяина по широкому спектру питательных веществ, поэтому растут на комплексной среде, в которой роль большинства компонентов определить сложно. В качестве источника энергии *Mollicutes* используют способность к гидролизу аргинина и переработке глюкозы. Последний процесс идет по типу гликолиза, его результатом является продукция молочной кислоты. *Ureaplasma spp.* гидролизует мочевину с образованием аммиака и углекислого газа.

Для роста и размножения все *Mollicutes* нуждаются в многокомпонентных средах, содержащих стеролы, предшественники нуклеиновых кислот, как минимум 12 аминокислот и витамины группы В.

Уреаплазмы как представители микоплазм принадлежат к царству *Procariotae*, отделу *Tenericutes*, классу *Mollicutes*, они входят в порядок *Mycoplasmatales*, семейство *Mycoplasmataceae* и объединяются в род *Ureaplasma*. В этот род входят *U. urealyticum* и *U. diversum*. При этом паразитом человека является *U. urealyticum*, а *U. diversum* выявляют у крупного рогатого скота и других животных. *Ureaplasma urealyticum* впервые была выделена M. Shepard в 1954 году от больного негонококковым уретритом. Своеобразие биологии уреаплазм выражается также в их относительно быстром росте. Кривая роста уреаплазм совпадает с таковой у микоплазм в латентной фазе и ранней логарифмической фазе, однако стационарная фаза достигается за 16-18 ч. Оптимум pH ростовой среды для уреаплазм ниже, чем для большинства микоплазм, и составляет 6,0-6,5. На плотной среде уреаплазмы лучше культивируются в атмосфере газовой смеси, состоящей из 95% N_2 и 5% CO_2 либо 5% O_2, 10% CO_2 и 85% N_2. Согласно электронно-микроскопическим наблюдениям клетки *U. urealyticum* можно разделить на 3 типа: малые (120-150 нм) – с гомогенной цитоплазмой и множеством рибосом; средние (500-750 нм) – с рибосомами по периферии; большие – с оптически более плотной негомогенной цитоплазмой и выраженным нуклеоидом.

Уреаплазмы не редуцируют тетразол и не обладают каталазной активностью. Они отличаются от других представителей *Mollicutes* способностью синтезировать как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты. Уреаплазмы продуцируют пигмент гипоксантин – продукт пуринового обмена, обладают растворимым бета-гемолизином, активным в отношении эритроцитов кролика и морской свинки. С помощью специфических антисывороток удалось выделить 14 серотипов *U. urealyticum*. Эти серотипы можно объединить в 2 биовара – Parvo и T-960. К биовару Parvo относятся серотипы 1, 3, 6 и 14; к биовару T-960-2, 4, 5, 7-13. В настоящее время интенсивно исследуется роль биоваров в развитии патологических проявлений уреаплазменной инфекции. Предполагается, что биовар Parvo является более патогенным, чем биовар T-960. В настоящее время считается, что патогенные свойства уреаплазм проявляются при определенных состояниях организма, которые характеризуются снижением сопротивляемости к действию патогенных агентов и определяются их способностью прикрепляться к эпителию слизистой оболочки, образованием эндо- и экзотоксинов и других токсически действующих химических соединений.

Ниже представлены факторы патогенности для *U. urealyticum*.

1. Адгезины – поверхностные компоненты клеток, функция которых – связывание клеток микроорганизма с клетками-мишенями макроорганизма. Они играют решающую роль в развитии начальной стадии процесса. Адгезия микоплазм к клеткам-мишеням происходит в 2 этапа: 1-й – этап неспецифического взаимодействия; 2-й – этап лиганд-рецепторного взаимодействия (функцию лиганда выполняет адгезин, функцию рецептора – соответствующие структуры мембраны клетки-мишени гликопротеиновой природы). Адгезины могут обладать антигенными свойствами и быть видо- и серотипоспецифичными. Получены сведения об адгезии уреаплазм к человеческим эпителиальным клеткам, эритроцитам и сперматозоидам. Последние исследования показывают наличие у уреаплазм нескольких адгезинов.

2. Протеаза IgA человека. Обнаружено, что протеазы *U. urealyticum* расщепляют IgA человека на 2 фрагмента, по массе соответствующих Fc- и Fab-фрагментам. В результате воздействия протеаз иммуноглобулины теряют способность связывать антигены уреаплазм и предотвращать развитие инфекции.

3. Фосфолипазы. В мембране уреаплазм были обнаружены фосфолипазы А1, А2 и С, причем активность фосфолипазы А2 от 60 до 300 раз выше, чем у фосфолипазы А1. Предполагается, что эти фосфолипазы при инфицировании плода и плаценты гидролизуют фосфолипиды мембраны клеток плаценты, что приводит к увеличению количества свободной арахидоновой кислоты и к активации синтеза простагландинов.

4. Уреаза. Как уже было отмечено выше, *U. urealyticum* обладают уреазной активностью. При гидролизе мочевины образуется аммиак, который оказывает токсический эффект на клетки-мишени.

Для уреаплазменной инфекции характерна длительная персистенция. *U. urealyticum* может вызвать острую инфекцию, однако в большинстве случаев наблюдаются латентные формы инфекции. Специфическая терапия способствует купированию клинических признаков, однако элиминации возбудителя часто не происходит, при этом острая форма инфекции переходит в латентную. Персистирующие уреаплазмы могут активироваться под влиянием различных факторов (присоединение инфекции другой этиологии, изменение иммунного статуса организма). Факторами риска инфицирования *U. urealyticum* являются молодой возраст, низкий социально-экономический статус, раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, использование пероральных контрацептивов, беременность.

Статистически достоверных данных о распространенности *U. urealyticum* в разных странах мира среди различных групп населения очень мало, однако известно, что частота колонизации уреаплазмами мочеполовых органов у женщин значительно выше (до 60%), чем у мужчин. Отдельные исследования позволяют сделать вывод о наличии *U. urealyticum* у клинически здоровых лиц. Уреаплазмы входят в состав индигенной (облигатной) микрофлоры влагалища с детского возраста. Доказано, что колонизационная частота зависит от сексуальной активности женщины, в подростковый период жизни частота выявления возрастает с 8-10% у девушек с отсутствием половых контактов в анамнезе до 23-55,4% – после начала половой жизни. Среди гинекологических больных *U. urealyticum* выявляется в 49-55% случаев, это может быть связано с наличием клинической симптоматики у женщин и более частым скрининговым обследованием.

Уреаплазменная инфекция может сопровождаться воспалительными процессами гениталий, приводящими к бесплодию, прерыванию беременности, преждевременным родам, пренатальной патологии плода, а также вызывать уретриты, простатиты и бесплодие у мужчин. Уреаплазмоз входит в число тех инфекций, на которые женщине следует обследоваться до предполагаемой беременности. Даже незначительное количество микроорганизмов в мочеполовом тракте здоровой женщины во время беременности может активизироваться и привести к развитию уреаплазменной инфекции. В то же время впервые обнаруженный уреаплазмоз во время беременности не является показанием для прерывания беременности, так как уреаплазма не обладает тератогенным действием. Однако уреаплазмоз может быть причиной различных осложнений во время беременности. По данным литературы, заболеваемость новорожденных в неонатальный период в результате внутриутробного инфицирования составляет от 5,3 до 32,6%. У новорожденных детей, чаще недоношенных, развиваются острые пневмонии, хронические заболевания легких с бронхолегочной дисплазией, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, конъюнктивиты, менингиты, сепсис.

Следует подчеркнуть, что уреаплазмы редко существуют в виде моноинфекции. Наиболее частыми являются ассоциации с факультативно-анаэробными микроорганизмами, несколько реже – с хламидиями, еще реже – с вирусами. Чаще всего (73-79%) *U. urealyticum* встречается в ассоциации с *Gardnerella vaginalis*, реже – с *Chlamydiatrachomatis* (25-30%), *M. hominis* (21,4%) и другими возбудителями. Частое (до 75-80% случаев) выявление уреаплазм одновременно с анаэробной микрофлорой, возможно, обусловлено способностью *G. vaginalis* выделять янтарную кислоту, которая используется другими условно-патогенными микроорганизмами. В свою очередь, уреаплазмы, активно использующие для своей жизнедеятельности кислород, способствуют усиленному размножению анаэробных бактерий. Частая ассоциация уреаплазм с другими

Продолжение на стр. 43

Инъекционная эффективность в таблетках[1]

при инфекциях половой системы[2]

astellas

№1 в назначениях антибиотиков[3]

Вильпрафен®

джозамицин

Вильпрафен® — макролид, активный в отношении 96–98% штаммов «атипичных» возбудителей ИППП[4-6]

1. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен Р.С. Р.С. UA/4350/01/01 от 27.11.2013г.
3. По данным Аудита врачебных назначений RxTest за период с января 2012г по декабрь 2014 г. в назначениях пероральных форм антибактериальных средств системного применения J01 лидирует компания Астеллас, как в абсолютном числе назначений так и в долевом. ООО «Центр медико-фармацевтической информации и мониторинга».
4. Krausse R., et al. Clinical Microbiology and Infection. Accepted for publication (doi: 10.1111/j.1469–0691.2009.03155.x).
5. Messano G.A. et al. Ig Sanita Pubbl. 2011 Nov-Dec; 67 (6): 697–706.
6. Юрьев С.Ю. и соавт., Гинекология 2009; 11(4): 20-3.

Інструкція (інформація для фахівців) для медичного застосування препарату Вільпрафен® (Wilprafen®)
Склад: 1 таблетка містить джозаміцину 500 мг. **Лікарська форма**. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання**. Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозаміцину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. Вільпрафен® також рекомендований для застосування пацієнтам з алергійними реакціями на пеніцилін. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату; виражені порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів. **Спосіб застосування та дози**. Рекомендована доза **для дорослих** становить 1-2 г (2-4 таблетки) за 2-3 прийоми. У тяжких випадках дозу можна збільшити до 3 г і більше. Рекомендована доза **для дітей віком від 5 років** становить 50 мг/кг маси тіла на день, розділена на кілька прийомів. Для досягнення чіткого дозування застосовують інші лікарські форми препарату. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат застосовують між прийомами їжі. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Відповідно до рекомендації ВООЗ щодо застосування антибіотиків, тривалість лікування стрептококових інфекцій становить не менше 10 днів. **Побічні реакції**. З боку шлунково-кишкового тракту: дискомфорт у шлунку, нудота, дискомфорт у животі, блювота, діарея, стоматит, запор, втрата апетиту, псевдомембранозний коліт. З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк Квінке та анафілактичні реакції. З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка, бульозний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, набряк обличчя. З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, яке зазвичай виявляється, але не обмежується, холестатичними реакціями з помірним ушкодженням печінки; жовтяниця.

Представництво компанії «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, д.13, корп. 7В, оф. 41
Тел. +38 044 490-68-25

Информация для специалистов здравоохранения, распространяемая на специализированных мероприятиях

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

А.А. Гависова[1], М.А. Твердикова[2], В.Л. Тютюнник[1]
[1]Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России;
[2]Центральная клиническая больница Российской академии наук, г. Москва, РФ

Современный взгляд на проблему уреаплазменной инфекции

Продолжение. Начало на стр. 41

микроорганизмами затрудняет решение вопроса об их роли как основного этиологического фактора или сопутствующего агента, усиливающего патологический процесс.

Факт передачи уреаплазменной инфекции половым путем не вызывает сомнений. Кроме того, возможен вертикальный механизм передачи, который может привести в некоторых случаях к развитию внутриутробной инфекции плода и заражению контактно-бытовым путем.

Считается, что инкубационный период уреаплазмоза длится около одного месяца. Однако все зависит от исходного состояния здоровья заразившегося человека. Уреаплазма, оказавшись в половых путях или в мочеиспускательном канале, может никак себя не проявлять в течение многих лет. Устойчивость половых органов к воздействию микроорганизмов обеспечивают физиологические барьеры, при этом основным фактором защиты является нормальная микрофлора. Когда нарушается соотношение различных микроорганизмов, уреаплазма начинает быстро размножаться. По длительности заболевания различают свежий урогенитальный уреаплазмоз (с давностью заражения до 2 мес), который может быть острым, подострым, вялотекущим, и хронический (с давностью заражения свыше 2 мес), для которого характерно малосимптомное течение. Учитывая частое бессимптомное носительство данной инфекции, с практической точки зрения достаточно трудно определить давность заражения. Диагноз свежего урогенитального уреаплазмоза наиболее достоверен в том случае, когда при исследовании отделяемого из половых путей в течение последних 2 месяцев возбудитель не обнаруживался, а после начала клинических проявлений – стал диагностироваться. Кроме того, данный диагноз также может быть правомерен при появлении симптомов воспалительного процесса после начала половой жизни (смены полового партнера, при сексуальном насилии и т.п.) в сочетании с обнаружением возбудителя в диагностически значимых титрах.

Диагностика уреаплазменной инфекции базируется на данных лабораторных методов обследования с учетом анамнеза и клинической симптоматики.

При анализе анамнестических данных учитывается возраст пациентки, наличие заболеваний, передающихся половым путем, возраст начала половой жизни, количество половых партнеров и применяемый метод контрацепции. При этом гинекологический анамнез часто отягощен наличием бесплодия и воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, акушерский анамнез – неблагоприятными исходами беременностей, а также высокой частотой инфекционных осложнений. Следует отметить, что уреаплазмоз проявляется незначительными симптомами, которые мало беспокоят больных, а в большинстве случаев заболевание вообще не проявляется. Пациентки жалуются на появляющиеся время от времени прозрачные выделения из влагалища, мало отличающиеся от нормальных. У некоторых женщин может возникать чувство жжения при мочеиспускании. Если имеется значительное снижение иммунитета, уреаплазма может продвигаться выше по половым путям, вызывая эндометрит или сальпингоофорит.

Для достоверной лабораторной диагностики уреаплазмоза сегодня применяют комбинацию из нескольких методов.

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Очень быстрый метод, на его проведение необходимо 5 ч. Если ПЦР показывает наличие уреаплазмы в организме больного, это значит, что имеет смысл продолжать проведение диагностики. Отрицательный результат ПЦР почти на 100% означает отсутствие уреаплазмы в организме человека. Однако ПЦР не позволяет определить количественные характеристики возбудителя, поэтому положительный результат при ПЦР не является показанием к назначению лечения, а сам метод не может использоваться для контроля сразу после лечения.

2. Бактериологический (культуральный) метод диагностики. Материал из влагалища, шейки матки, мочеиспускательного канала помещается на питательную среду, где в течение нескольких суток (обычно 48 ч) выращиваются уреаплазмы. Это единственный метод, позволяющий определить количество уреаплазм, что очень важно для выбора дальнейшей тактики. Так, при титре менее 10^4 КОЕ/мл пациентка считается носителем уреаплазм и лечения чаще всего не требует. Титр более 10^4 КОЕ/мл требует назначения лекарственной терапии. Этот же метод используется для определения чувствительности уреаплазм к тем или иным антибиотикам перед их назначением, что необходимо для правильного подбора антибактериальной терапии. Обычно такое исследование занимает около 1 недели.

3. Серологический метод (выявление антител). Выявление антител к антигенам уреаплазм применяется при определении причин бесплодия, выкидыша, воспалительных заболеваний в послеродовой период.

4. Метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) и иммунофлюоресцентный анализ (ИФА). Они довольно широко распространены из-за относительно невысокой стоимости и простоты исполнения, но точность их невелика (около 50-70%).

Показания к терапии инфекций, вызванных *Ureaplasma spp.*:

- клинические и лабораторные признаки воспаления органов мочеполовой системы;
- предстоящие инвазивные манипуляции в области органов мочеполовой системы;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- осложненное течение настоящей беременности.

Лечение уреаплазмоза, как правило, проводится амбулаторно. Поскольку возбудитель данного заболевания очень легко приспосабливается к различным антибиотикам, порой даже несколько курсов лечения не приносят результата. Помочь в выборе препарата может микробиологическое исследование на уреаплазмы с определением чувствительности к антибиотикам. У небеременных женщин используют препараты тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин), фторхинолоны (офлоксацин, пефлоксацин) и макролиды (азитромицин, джозамицин, кларитромицин). При беременности можно применять лишь некоторые из макролидов, а препараты тетрациклинового ряда и фторхинолоны противопоказаны. В последнее время в литературе появились данные о снижении чувствительности генитальных микоплазм к фторхинолонам и тетрациклинам, в связи с чем их применение не рекомендуется. Эффективность местной терапии и иммунотерапии в настоящее время не доказана.

Антибиотиком, получившим наиболее широкое распространение для лечения урогенитального уреаплазмоза, в настоящее время является джозамицин (Вильпрафен®). Вильпрафен® рекомендован ведущими российскими экспертами в качестве препарата первого ряда для лечения уреаплазменной и микоплазменной инфекции.

! В исследованиях in vitro джозамицин демонстрирует наивысшую активность в отношении уреаплазм в сравнении с другими макролидами.

Следует отметить, что джозамицин (Вильпрафен®) является единственным разрешенным препаратом для приема во время беременности. Вильпрафен® – это антибиотик группы макролидов, механизм действия которого связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосомы. В терапевтических концентрациях, как правило, он оказывает бактериостатическое действие, замедляя рост и размножение бактерий, а при создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидный эффект.

! В отличие от многих других антибиотиков Вильпрафен® хорошо проникает внутрь клеток и создает высокие внутриклеточные концентрации, что имеет большое значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами.

Существенным является также то, что данный антибиотик способен проникать внутрь фагоцитарных клеток, таких как макрофаги, фибробласты, полиморфноядерные гранулоциты, и с ними транспортироваться в воспалительный очаг.

После приема внутрь Вильпрафен® быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, при этом максимальная концентрация достигается через 1-2 ч после приема. Через 45 мин после приема дозы 1 г средняя концентрация джозамицина в плазме крови составляет 2,41 мг/л. Связывание с белками плазмы не превышает 15%. Прием препарата с интервалом в 12 ч обеспечивает сохранение эффективной концентрации джозамицина в тканях в течение суток. Равновесное состояние достигается через 2-4 дня регулярного приема. Кроме того, он хорошо проникает через биологические мембраны и накапливается в различных тканях: в легочной, лимфатической ткани небных миндалин, органов мочевыделительной системы, коже и мягких тканях.

Рекомендуемая схема лечения джозамицином: 500 мг 3 раза в сутки 7-10 дней.

! Вильпрафен® характеризуется доказанной эффективностью в отношении хламидийных, уреаплазменных и микоплазменных инфекций урогенитального тракта, а также благоприятным профилем безопасности (отсутствием патологического влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальным риском лекарственных взаимодействий).

На время лечения необходимо воздерживаться от половых сношений (в крайнем случае – обязательно пользоваться презервативом), соблюдать диету, исключающую употребление острой, соленой, жареной, пряной и другой раздражающей пищи, а также алкоголя. Через две недели после окончания антибактериальной терапии проводится первый контрольный анализ. Если его результат отрицательный – через 1 мес выполняется еще один контрольный анализ.

Методы профилактики уреаплазмоза не отличаются от методов профилактики заболеваний, передающихся половым путем. Прежде всего, это использование презерватива при половых контактах и избегание случайных половых связей.

Таким образом, выбор антибиотика при уреаплазменной инфекции должен основываться на результатах микробиологических исследований отделяемого женских половых органов. Совершенствование диагностических тестов по выявлению как специфических, так и неспецифических возбудителей позволит добиться максимальных результатов антибактериальной терапии у данной категории пациентов. Своевременное назначение Вильпрафена позволяет добиться излечения уреаплазмоза в 97,5% случаев. Высокая клиническая эффективность Вильпрафена обусловливает высокую значимость этого антибиотика для лечения заболеваний, передаваемых половым путем.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении
«Эффективная фармакотерапия»
(Акушерство и гинекология), № 2, 2013 г.

Фармакологические свойства Вильпрафена

- Применяется для лечения бактериальных инфекций, при создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.
- Высокоактивен в отношении внутриклеточных микроорганизмов, грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также в отношении некоторых анаэробных бактерий.
- Незначительно влияет на энтеробактерии, поэтому мало изменяет естественную бактериальную флору желудочно-кишечного тракта.
- Эффективен при резистентности к эритромицину.
- После приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, прием пищи не влияет на биодоступность. Максимальная концентрация действующего вещества в сыворотке достигается через 1-2 ч после приема.

В.И. Вощула, А.И. Вилюха, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

Результаты фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин

Инфекция нижних мочевых путей у женщин считается рецидивирующей, если отмечается два и более обострений за последние 6 мес либо 3 и более обострений за последний год.

Проблема рецидивирования инфекции нижних мочевых путей у женщин остается по-прежнему актуальной и во многом не решенной. Более чем у 25% женщин после перенесенного эпизода острого цистита наблюдается рецидивирование инфекции нижних мочевых путей. Современная концепция лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин предполагает использование антимикробной и неантимикробной профилактики. Неантимикробная профилактика включает в себя такие альтернативные методы, как иммунопрофилактика, использование клюквы, пробиотикопрофилактика и фитопрофилактика. Наиболее распространенным методом предупреждения рецидивов инфекции мочевых путей (ИМП) по-прежнему является антибиотикопрофилактика. Однако широкое применение антибактериальных препаратов, в том числе и в лечении ИМП, с каждым годом приводит к возрастанию антибиотикорезистентности основных патогенов. Кроме того, антибиотикотерапия при мочевых инфекциях имеет ряд токсико-аллергических и дисметаболических побочных эффектов. Среди методов неантимикробной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей хорошей альтернативой является использование фитопрепаратов. Для того чтобы растительный препарат был эффективным в профилактике рецидивирования инфекции нижних мочевых путей, он должен обладать уроантисептическим, антиадгезивным, спазмолитическим и противовоспалительным действием. Перечисленным требованиям соответствует лекарственный препарат Канефрон® Н («Бионорика», Германия), который представляет собой растительный экстракт, состоящий из трех компонентов: травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина. Преимуществами препарата Канефрон® Н являются его безопасность, широкие показания к применению и выраженное антиадгезивное действие. Г. Кюнсте, К. Бреннес в исследовании *in vitro* показали снижение адгезии *E. coli* к уротелию на 61% под воздействием препарата Канефрон® Н по сравнению с клюквой. Таким образом, Канефрон® Н может быть использован с целью фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин.

Цель исследования

Изучение эффективности препарата Канефрон® Н для фитопрофилактики рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей (N30,2) у женщин и оценка влияния проводимого лечения на качество жизни.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование были включены пациентки согласно следующим критериям:

- женщины в возрасте 18-65 лет, обратившиеся к врачу с жалобами на болезненное учащенное мочеиспускание (с обострением неосложненной инфекции нижних мочевых путей);
- обязательное наличие в анамнезе рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей (>2 эпизодов инфекции нижних мочевых путей в течение последних 6 мес либо ≥3 эпизодов в течение последнего года);
- положительный тест мочи, определяемый как $\geq 10^3$ КОЕ/мл в средней порции (или положительный нитритный тест + лейкоцитурия);
- отсутствие профилактического лечения рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей в течение последнего года.

Не включали в исследование пациенток с критериями исключения: клинические признаки инфекции верхних мочевых путей (боль в поясничной области, тошнота и рвота, лихорадка >38°С, положительный симптом поколачивания), использование катетера, беременность, кормление грудью, интерстициальный цистит, постлучевой цистит, туберкулез органов мочеполовой системы, мочекаменная болезнь, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, опухоли мочеполовых органов, почечная недостаточность, аномалии мочевых путей, операции на мочеполовых органах, сопутствующая антибактериальная терапия, нарушение биоценоза влагалища.

В исследуемую группу включено 78, а в контрольную – 40 пациенток с рецидивирующей неосложненной ИМП. Пациентки распределены по двум группам методом адаптивной рандомизации.

После купирования обострения пациентки получали профилактическое лечение препаратом Канефрон® Н, 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 мес. Контрольная группа профилактического лечения не получала. Контрольное наблюдение проводилось в сроки 4, 8, 12, 24 и 48 нед после включения в исследование.

При статистической обработке была проведена проверка нормальности распределения экспериментальной и контрольной групп по возрасту и результатам бактериологического исследования мочи с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение достоверности различия относительных величин проводили с определением доверительных границ относительных величин со степенью вероятности безошибочного прогноза (P=95%). При сравнении числа рецидивов в исследуемой и контрольной группах рассчитывали показатель RI (интервал рецидивирования – Recurrence Interval) и RR (относительный риск рецидивирования – Relative Risk), являющийся отношением пропорций случаев с положительным исходом в двух группах.

Результаты исследования

В исследуемую группу были включены 78 пациенток в возрасте 19-65 лет, средний возраст 33,6±9,5 лет. Контрольную группу составили 40 пациенток в возрасте 20-65 лет, средний возраст 33±8,8 лет.

Спектр микроорганизмов, выделенных при исследовании мочи на бактериологическом анализаторе ABT-expression (BioMeriux, Франция) в исследуемой группе, представлен на рисунке 1 и в контрольной группе – на рисунке 2.

По возрасту и спектру выделенных микроорганизмов исследуемая и контрольная группы являются однородными ($p<0,05$).

На 4-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 8 (20,0%) пациенток. Продолжили наблюдение 32 (80,0%) пациентки. В динамике жалоб снизилось число женщин, имеющих дизурию – на 10,0%, боль – на 5,0%, но увеличилось число пациенток, отмечающих поллакиурию – на 2,5%.

В общем анализе мочи отмечено снижение эритроцитурии у 6,9% пациенток, снижение лейкоцитурии – у 5,0% женщин и снижение числа патологических цилиндров – у 72,5% пациенток.

На этой же неделе в исследуемой группе по причине рецидива ИМП выбыло 12 (15,4%) пациенток. Продолжили наблюдение 66 (84,6%) пациенток.

В группе получавших Канефрон® Н по динамике жалоб дизурия снизилась на 20,0%, боль – на 0,8%, поллакиурия – на 0,1%. Не отмечали жалоб 24 (36,4%) пациентки.

При контрольном обследовании на 4-й неделе в общем анализе мочи отмечены существенные изменения в лучшую сторону у большинства пациенток. Так, прекращение эритроцитурии имелось у 2,5% пациенток, снижение лейкоцитурии – у 54,0% женщин, а исчезновение патологических цилиндров в моче – у 10,0% пациенток.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования RI=0,007 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,010. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 0,7692 (95% ДИ 0,3424-1,7280; p=0,5252; Z=0,635). Полученные различия не являются статистически достоверными (p=0,5252).

На 8-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 4 (10,0%) пациентки. Продолжили наблюдение 28 (70,0%) пациенток. По динамике жалоб отмечено уменьшение дизурии у 5,4% женщин, боли – 0% и увеличение поллакиурии – у 1,7% пациенток. Отсутствие симптомов отмечено у 1 (3,6%) пациентки. Динамика колебаний изучаемых параметров носит скорее стихийный характер и имеет тенденцию к увеличению эритроцитурии у 21,0% пациенток, к снижению лейкоцитурии у 10,7% исследуемых и к увеличению наличия патологических цилиндров у 69,6% пациенток.

На этой же неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП выбыло 9 (13,6%) пациенток. Продолжили наблюдение 57 (86,4%) женщин.

За этот месяц по динамике жалоб отметили уменьшение дизурии 4,0%,

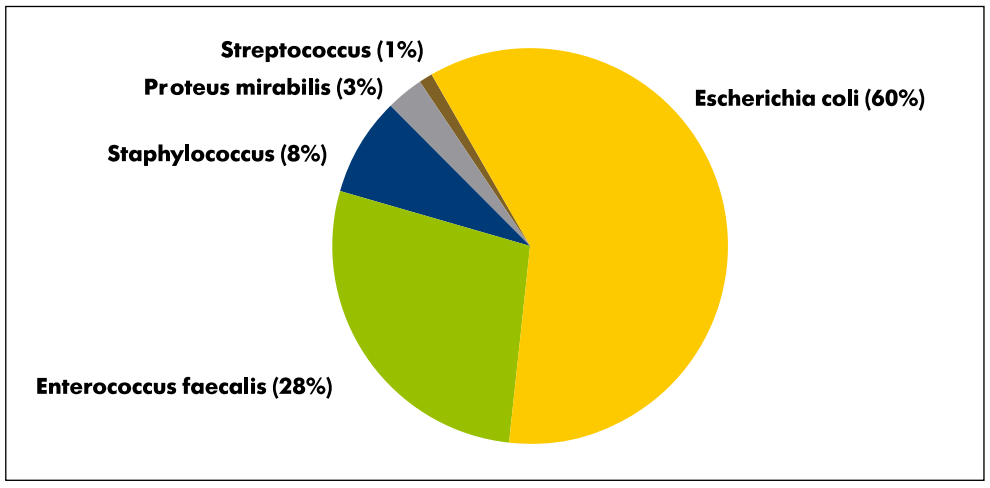


Рис. 1. Микроорганизмы, выделенные из мочи в исследуемой группе

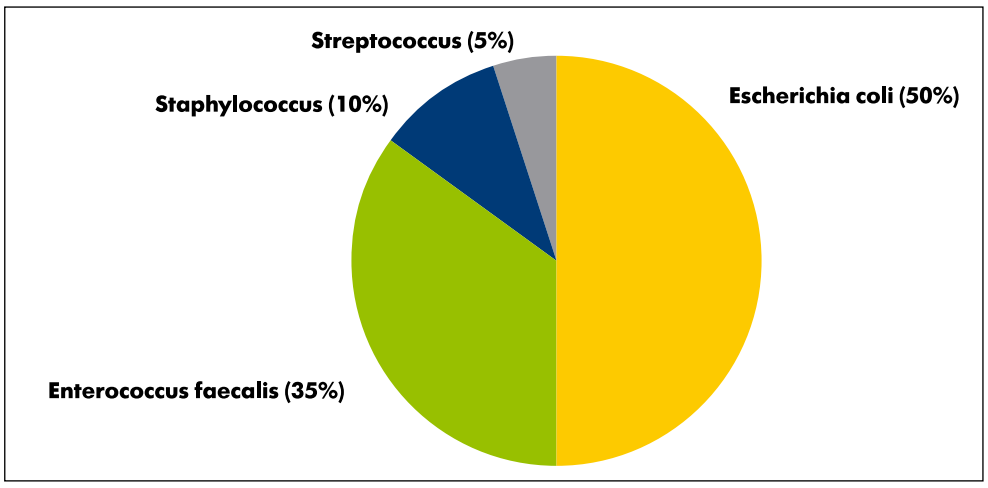


Рис. 2. Микроорганизмы, выделенные из мочи в контрольной группе

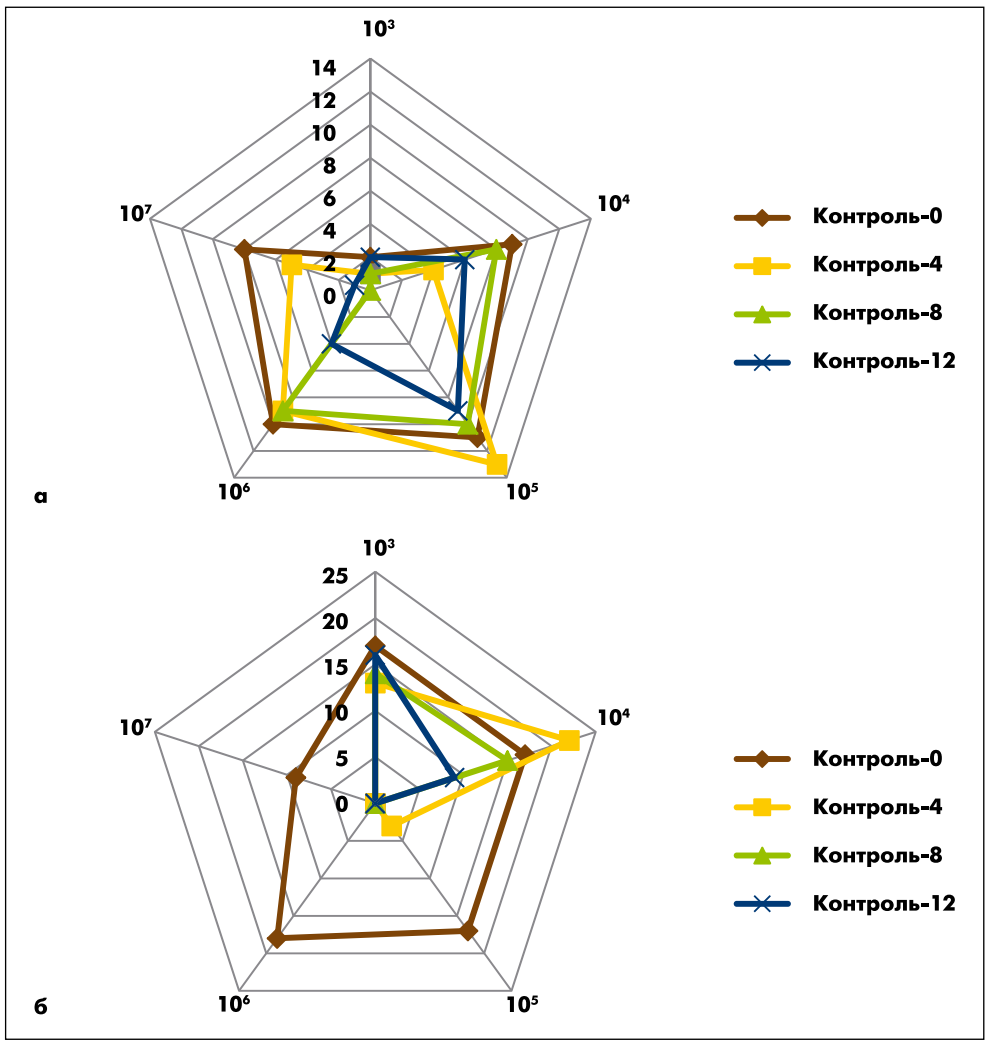


Рис. 3. Степень бактериурии в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 12-й неделе

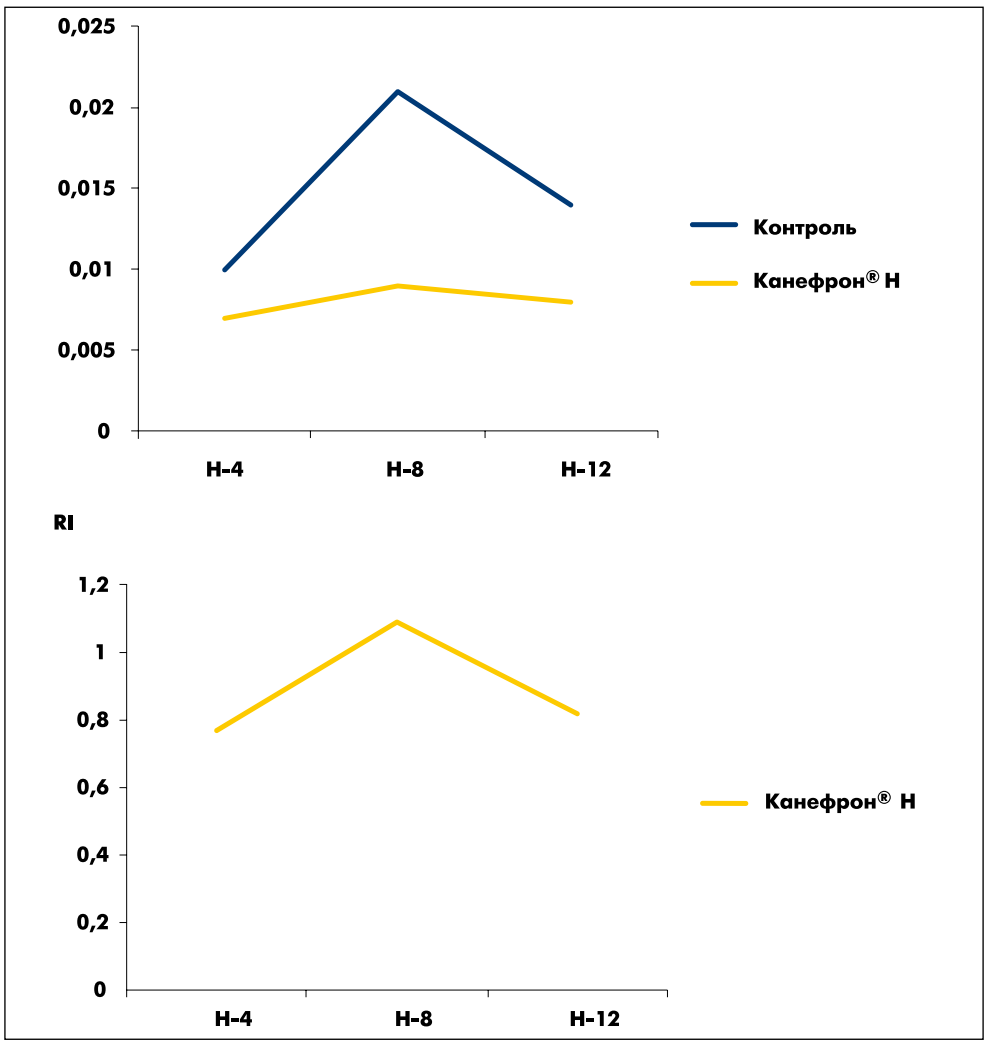


Рис. 5. Показатели интервала рецидивирования (RI) и риска рецидивирования (RR) на 12-й неделе

боли – 3,0%, поллакиурии – 0,6%. Нет симптомов у 25 (43,8%) пациенток.

За анализируемый период не отмечено изменений в анализах мочи. Динамика колебаний изучаемых параметров носит скорее стихийный характер. Увеличение эритроцитурии имело место у 0,8% исследуемых, лейкоцитурии – у 0,4%, патологических цилиндров – у 4,6% пациенток по сравнению с предыдущим периодом.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования (RI)=0,009 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,021. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 1,0909 (95% ДИ 0,3633-3,2758; p=0,8767; Z=0,155). Полученные различия не являются статистически достоверными (p=0,8767).

На 12-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 6 (15,0%) пациенток. Продолжили наблюдение 22 (55,0%) пациентки. По сравнению с началом наблюдения из исследования выбыло 18 (45,0%) пациенток. В динамике жалоб отмечена тенденция к снижению дизурии у 2,0% женщин, боли – у 7,0%, а к увеличению поллакиурии – у 8,4% пациенток. Изменения в общем анализе мочи к данному периоду контрольного обследования заключались в снижении количества пациенток с эритроцитурией (-29,8%), увеличении количества пациенток с лейкоцитурией (+26,6%) и снижении числа пациенток с наличием патологических цилиндров (-13,4%). При имеющихся положительных сдвигах вышеперечисленных показателей статистически значимых различий не получено.

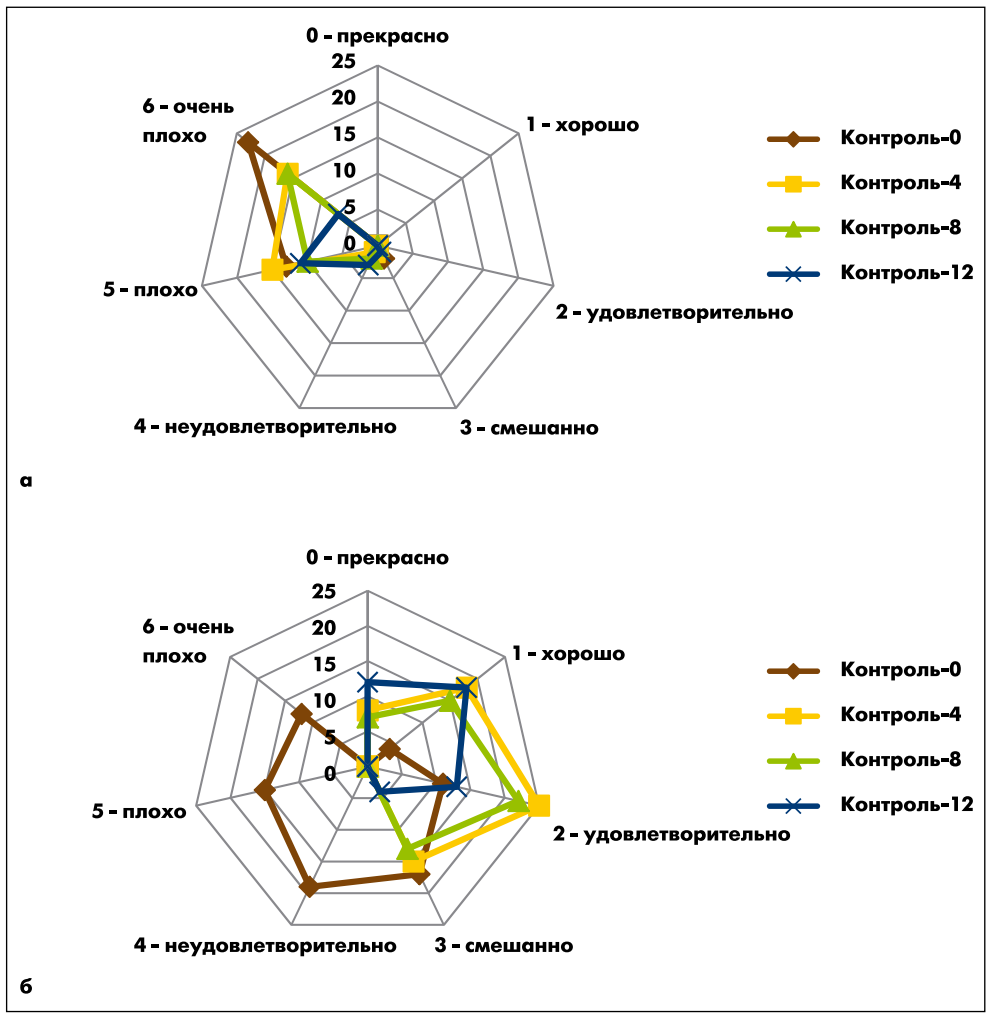


Рис. 4. Качество жизни в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 12-й неделе

На этой же неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП выбыло 10 (17,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 47 (82,5%) женщин.

По динамике жалоб отмечено снижение дизурии у 7,2%, боли – у 0,0%, а увеличении поллакиурии – у 0,1% пациенток. Нет симптомов у 24 (51,1%) пациенток.

Изменения в общем анализе мочи пациенток к данному периоду контрольного обследования заключались в снижении эритроцитурии у 3,8% пациенток, лейкоцитурии – у 1,2% и числа тестов с наличием патологических цилиндров – у 2,9% исследуемых. При имеющихся положительных сдвигах вышеперечисленных показателей статистически значимых различий не получено.

По сравнению с контрольной группой (рис. 3а) в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н (рис. 3б), отмечена тенденция к снижению степени микробной нагрузки.

Также в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, за изучаемый период отмечается тенденция в сторону улучшения оценки качества жизни на фоне проводимого противорецидивного лечения. Если в контрольной группе максимальное число пациенток оценили его как 5 (плохо) и 6 (очень плохо) (рис. 4а), то в исследуемой группе динамика по ежемесячным контрольным обследованиям имела место от 6 (очень плохо) в начале исследования до 1 (хорошо) на 12-й неделе приема препарата (рис. 4б).

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования RI=0,008 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,014. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой, где RI=0,014. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной группой составил 0,8187 (95% ДИ 0,3311-2,0247; p=0,6650; Z=0,433). Полученные различия не являются статистически достоверными (p=0,6650).

Таким образом, за 12 нед лечения препаратом Канефрон® Н не отмечено значимых изменений в показателях интервала рецидивирования и риска рецидивирования (рис. 5).

На 24-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 15 (37,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 7 (17,5%) пациенток. Динамика жалоб носит хаотичный характер: снижение дизурии у 2,0% пациенток, увеличение боли у 10,4% и снижение поллакиурии у 8,4% пациенток. В общем анализе мочи выявлено увеличение эритроцитурии у 29,8% и снижение лейкоцитурии у 19,5% пациенток.

В исследуемой группе по сравнению с 12-й неделей по причине рецидива ИМП выбыло 19 (38,8%) пациенток. Продолжили наблюдение 30 (61,2%) пациенток.

В динамике жалоб за период наблюдения (от 12-й до 24-й недели) симптомы дизурии уменьшились на 5,2%, поллакиурии – на 7,1%. Не произошло изменений по ощущению боли (0,0%). Нет симптомов у 19 (63,3%) пациенток.

Контрольное исследование общего анализа мочи выявило увеличение числа пациенток, имеющих эритроцитурию, на 3% и уменьшение числа пациенток с лейкоцитурией на 23,4%.

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования RI=0,014 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,017. Относительный риск рецидивирования (RR) по сравнению с контрольной

Продолжение на стр. 46

В.И. Вощула, А.И. Вилюха, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

Результаты фитопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин

Продолжение. Начало на стр. 44

группой составил 0,5500 (95% ДИ 0,3460-0,8743; p=0,0115; Z=2,528). Полученные различия являются статистически достоверными (p=0,0115).

На 48-й неделе из контрольной группы по причине рецидива ИМП выбыло 5 (12,5%) пациенток. Продолжили наблюдение 2 (5,0%) пациентки. По сравнению с началом из исследования выбыло 38 (95,0%) пациенток. За данный период не отмечено динамики по дизурии, но выявлено увеличение боли у 21,4% женщин, а поллакиурии – у 35,7% пациенток. В общем анализе мочи снижение эритроцитурии имели 7,1% пациенток, увеличение лейкоцитурии наблюдалось у 28,6% пациенток.

На 48-й неделе из исследуемой группы по причине рецидива ИМП выбыло 16 (53,3%) пациенток. Продолжили наблюдение 14 (46,7%) пациенток.

Динамика изменений в общем анализе мочи на протяжении исследования представлена на рисунке 6 для исследуемой группы и на рисунке 7 для контрольной. Как видно, в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с группой контроля отмечается прогрессивная тенденция к снижению лейкоцитурии не только на фоне противорецидивного лечения, но и в течение года наблюдения.

Динамика симптомов на протяжении исследования представлена на рисунке 8 для исследуемой группы и на рисунке 9 для контрольной. Как видно, в группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с группой контроля отмечается прогрессивная тенденция к снижению дизурии и поллакиурии, а также к увеличению количества пациенток, не имеющих симптомов заболевания. Причем данная тенденция сохраняется даже после прекращения приема препарата Канефрон® Н. Изменения в контрольной группе следует рассматривать лишь до 24-й недели наблюдения, так как в периоде наблюдения (недели 24-48) в этой группе осталось всего 2 пациентки.

Степень бактериурии в группе пациенток, получавших Канефрон® Н, претерпела существенные изменения лишь за 1-й месяц приема препарата, и обусловлено это, по всей видимости, антиадгезивными и противомикробными свойствами препарата Канефрон® Н. В контрольной группе существенной динамики по степени бактериурии за указанный период не отмечено (рис. 10).

В группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой тенденция к улучшению качества жизни сохраняется не только на фоне проводимого противорецидивного лечения, но и в последующем периоде наблюдения (рис. 11).

Для данного периода наблюдения в исследуемой группе интервал рецидивирования RI=0,031 по сравнению с контрольной группой, где RI=0,1. Относительный риск рецидивирования (RR) в данной группе составил 0,7467 (95% ДИ 0,4198-1,3280; p=0,3200; Z=0,994). Полученные различия не являются статистически достоверными (p=0,3200). Таким образом, статистически значимое снижение риска рецидивирования в исследуемой группе отмечалось в период с 12-й по 24-ю неделю наблюдения (рис. 12).

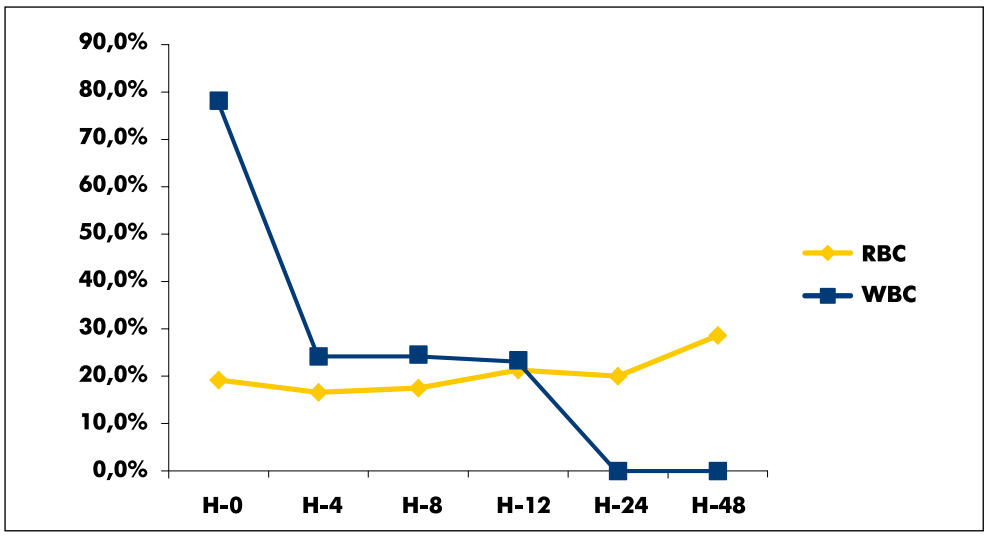


Рис. 6. Динамика изменений мочи в исследуемой группе

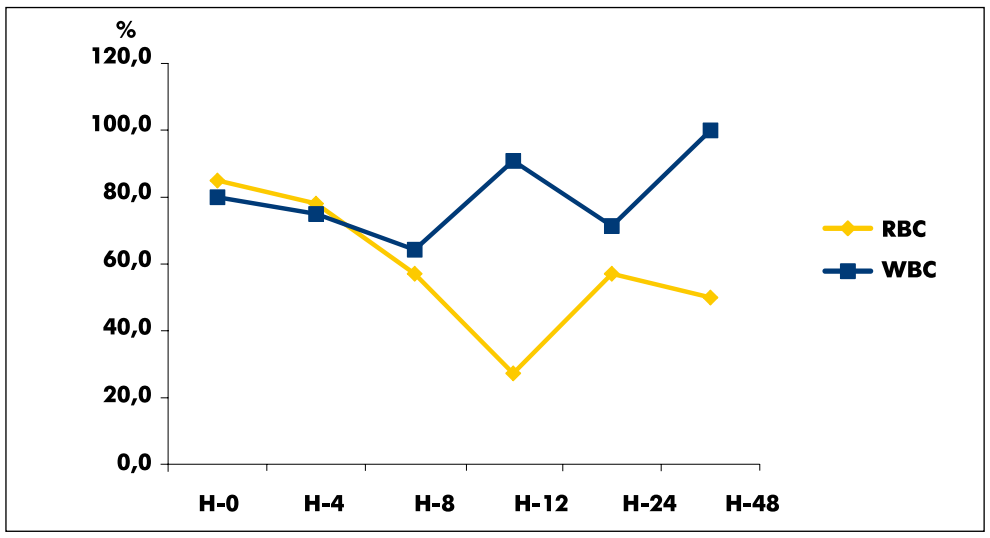


Рис. 7. Динамика изменений мочи в контрольной группе

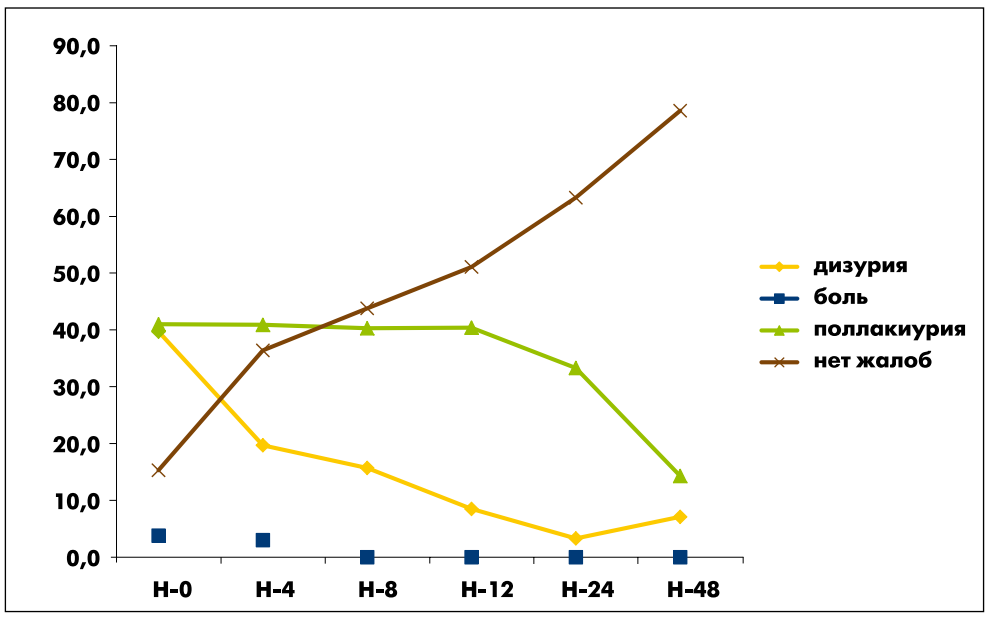


Рис. 8. Динамика симптомов в исследуемой группе

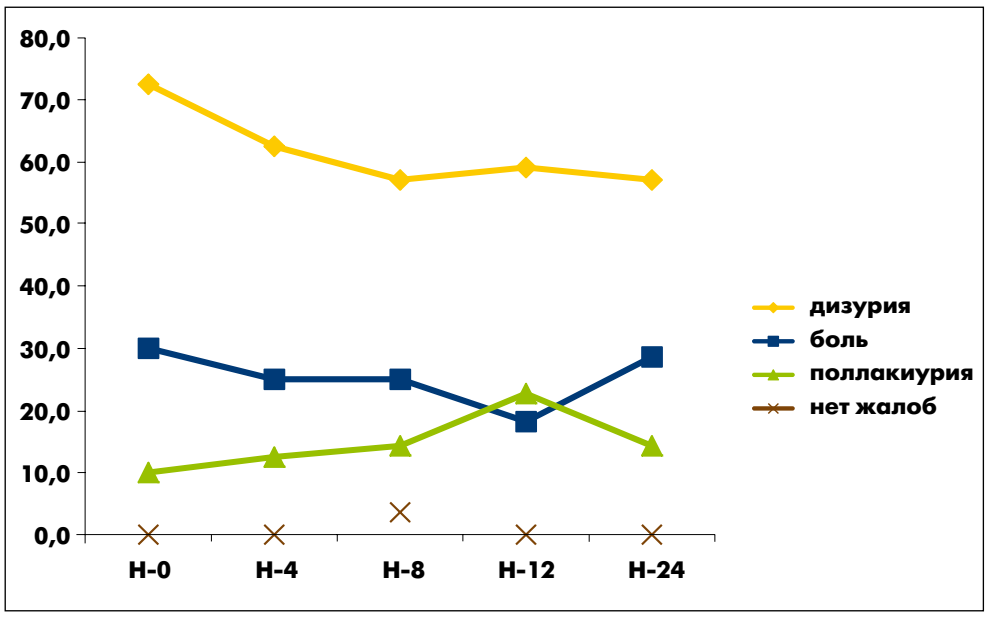


Рис. 9. Динамика симптомов в контрольной группе

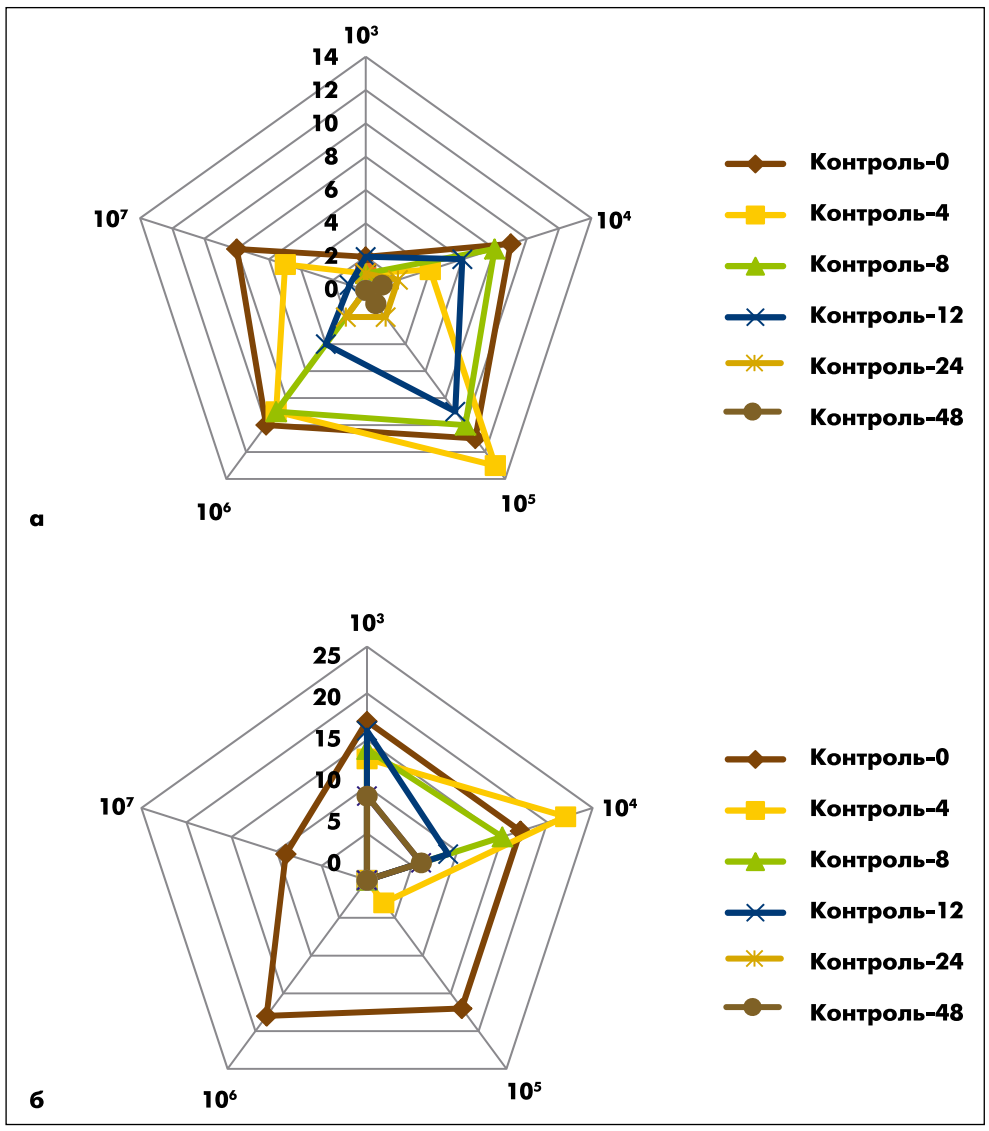


Рис. 10. Степень бактериурии в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 48-й неделе

Результаты и обсуждение

У пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой происходило улучшение по лабораторным показателям и по проявлению симптомов заболевания. Так, доля пациенток, имевших лейкоцитурию, в исследуемой группе от начала лечения и до окончания периода наблюдения (неделя 48) снизилась с 78,2 до 0%.

Поллакиурия в исследуемой группе перед началом лечения отмечалась у 41,0% пациенток. К концу 48-й недели доля пациенток с наличием поллакиурии составила 14,3% с тенденцией к плавному снижению на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичным образом снижалась доля пациенток, отмечающих дизурию. Перед началом лечения в исследуемой группе дизурию отмечали у 39,7% пациенток, а в конце 48-й недели дизурия была лишь у 7,1% пациенток. Соответственно снижению дизурической симптоматики в исследуемой группе за весь период наблюдения возросло и количество пациенток с полным отсутствием жалоб. Так, если перед началом лечения симптомов заболевания не было только у 15,3% пациенток, то к концу 48-й недели 78,6% пациенток не отмечали каких-либо жалоб и симптомов.

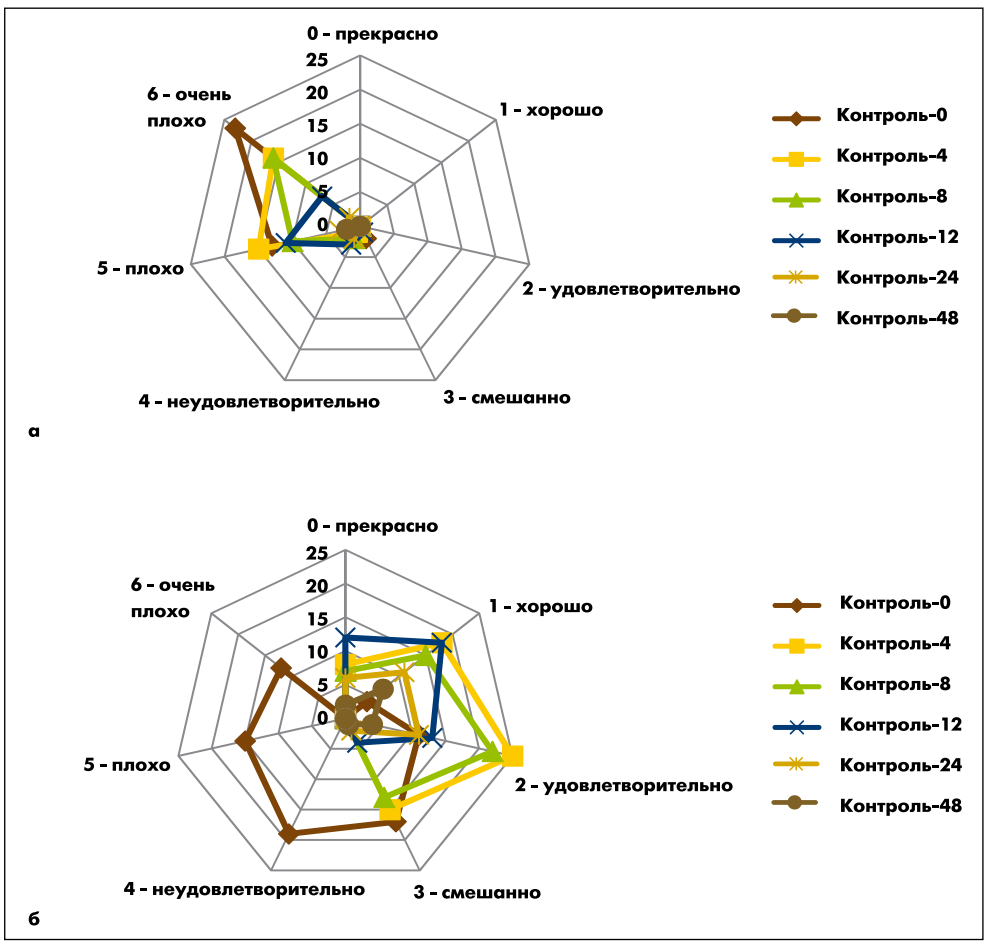


Рис. 11. Качество жизни в контрольной (а) и экспериментальной (б) группах на 48-й неделе

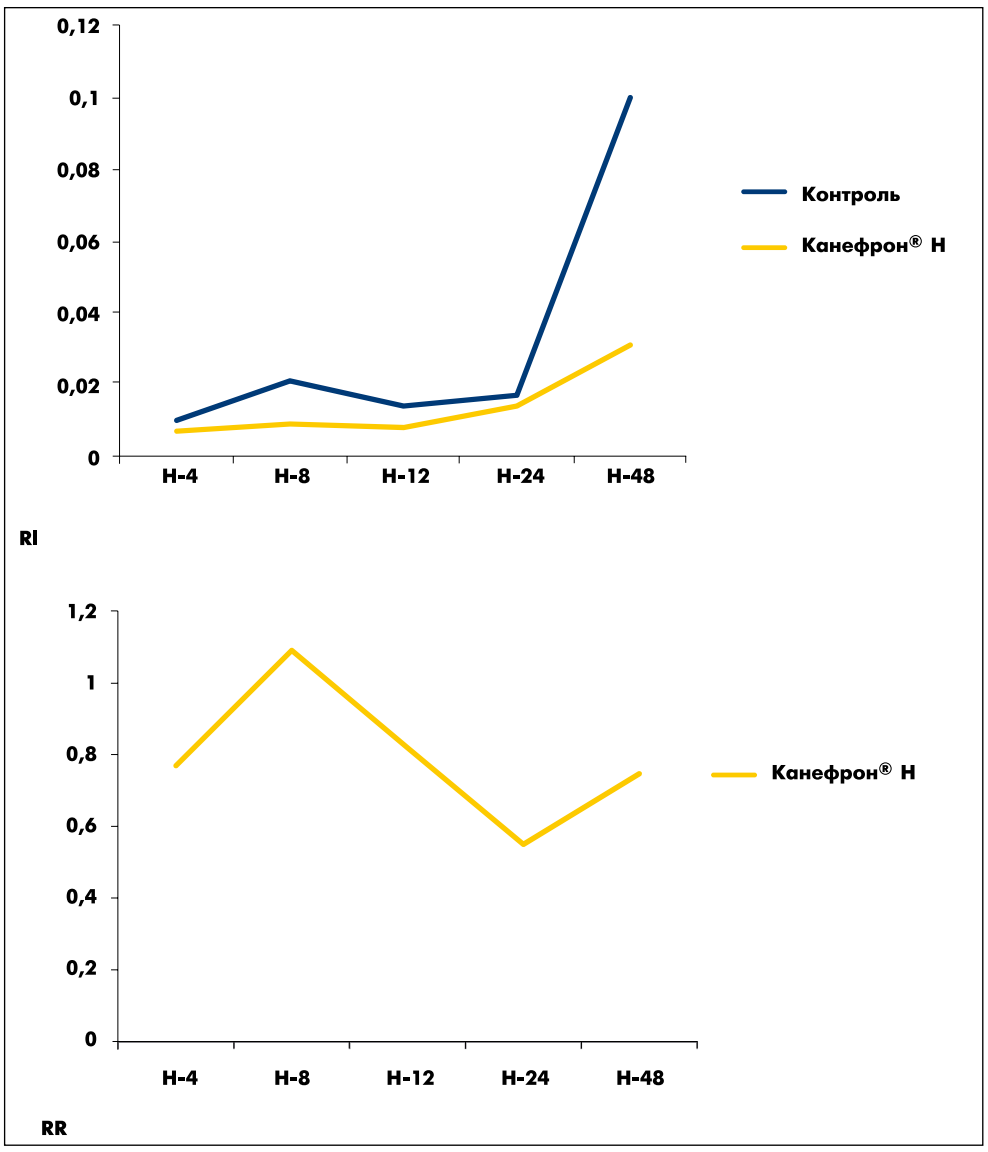


Рис. 12. Показатели интервала рецидивирования (RI) и риска рецидивирования (RR) на 48-й неделе

Степень бактериурии в исследуемой группе существенно снизилась лишь в 1-й месяц лечения, но затем сохранилась на уровне 103-104 КОЕ/мл на протяжении всего периода наблюдения. В контрольной группе степень бактериурии варьировала на уровне 104-107 КОЕ/мл без существенных колебаний на протяжении всего периода наблюдения.

В группе пациенток, принимавших Канефрон® Н, по сравнению с контрольной группой на фоне проводимого противорецидивного лечения имелась тенденция к улучшению качества жизни, которая сохранялась и в последующем периоде наблюдения. Так, к концу 48-й недели в исследуемой группе пациентки отмечали качество жизни преимущественно как хорошо (1) и удовлетворительно (2), в то время как пациентки контрольной группы отмечали свое качество жизни как плохо (5) и очень плохо (6) без особой динамики на протяжении всего периода наблюдения.

Тем не менее, несмотря на представленные выше положительные результаты, мы не получили статистически значимых различий по показателям риска рецидивирования и интервала рецидивирования в группах в первые 12 нед лечения. Однако в исследуемой группе после окончания приема препарата Канефрон® Н в период с 12-й по 24-ю неделю последующего наблюдения риск рецидивирования достоверно снизился и составил 0,5500 (95% ДИ 0,3460-0,8743; p=0,0115; Z=2,528). Но в последующие 6 мес наблюдения риск рецидивирования в исследуемой группе по сравнению с контрольной составил 0,7467 (95% ДИ 0,4198-1,3280; p=0,3200; Z=0,994), что не является статистически значимым результатом.

Заключение

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют утверждать, что прием растительного препарата Канефрон® Н («Бионорика», Германия) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 мес приводит к снижению числа случаев лейкоцитурии и степени микробной нагрузки. Кроме того, происходит снижение числа случаев дизурии, что приводит к улучшению качества жизни пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей. Благодаря выраженному антиадгезивному эффекту препарат Канефрон® Н предупреждает формирование латентных очагов инфекции на этапе обновления уротелия, сокращая тем самым вероятность рецидивирования инфекции, что подтверждается достоверным снижением риска рецидивирования уже с 12-й недели фитопрофилактики.

Литература

1. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов / Т.С. Перепанова // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 12. – С. 35-38.
2. Синякова Л.А. Профилактика рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей – взгляд из прошлого в будущее / Л.А. Синякова, М.Л. Штейнберг // Урология. – 2012. – № 4. – С. 83-87.
3. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract patogens. Infect Dis Clin North. Am. 2003; 17: 243-59.
4. Шевяков М.А. Иммунотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и ее эффективность / М.А. Шевяков // Урология. – 2013. – № 2. – С. 98-102.
5. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов / Т.С. Перепанова // Здоровье женщины. – № 5 (51). – 2010. – С. 152-155.
6. Sheskin D.J. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 2004, 3rd ed. Boca Raton: Chapman & Hall / CRC.

Юнорм®

СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩЕЕ ПРОТИВОРВОТНОЕ СРЕДСТВО

ЗАКРЫТАЯ СИСТЕМА ПРИГОТОВЛЕНИЯ 8 МГ:

- противорвотная в/в инфузия однократно;
- исключает ошибку медицинского персонала.

ЛИДЕР РЫНКА инфузионных препаратов Украины

REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

Информация про рецептурное лекарственное средство для профессиональной деятельности специалистов в отрасли здравоохранения. РС № UA/13974/01/01, РС № UA/14069/01/01.
Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство, что устраняет тошноту. Антагонисты рецепторов серотонина (5HT3). Код АТС A04A A01. **Состав. Действующее вещество:** ондансетрон; 1 мл раствора содержит ондансетрона гидрохлорида дигидрата в пересчете на ондансетрон 2 мг; 5 мл сиропа содержат ондансетрона гидрохлорида дигидрата в пересчете на ондансетрон 4 мг. **Показания:** тошнота и рвота, вызванные цитотоксической химиотерапией и лучевой терапией. Профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата. Применение ондансетрона вместе с апоморфина гидрохлорид противопоказано, поскольку наблюдались случаи сильной артериальной гипотензии и потери сознания во время совместного применения. **Побочные реакции:** головная боль; судороги, двигательные нарушения; головокружение во время быстрого введения препарата, преходящие зрительные расстройства; аритмии, удлинение интервала QT, ощущение тепла или приливов; гипотензия, икота, запор, местные реакции в области введения, анафилактические реакции, парестезии, повышение температуры тела, боль, покраснение, жжение в месте введения, гипокалиемия. Полный перечень показаний, противопоказаний, побочных эффектов, а также подробную информацию про способ и особенности применения препарата можна найти в инструкции для медицинского применения препарата (Юнорм® от 17.10.14 № 130, Юнорм® сироп от 20.11.14 №873). Перед применением и/или назначением обязательно внимательно прочитайте эту инструкцию. **Способ использования и дозы:** тошнота и рвота, которые вызваны химиотерапией и лучевой терапией. Эметогенный потенциал терапии рака варьирует в зависимости от дозы и комбинации режимов химиотерапии и лучевой терапии.Внутривенное или внутримышечное введение непосредственно перед началом лечения. Для профилактики отсроченной или длительной рвоты рекомендовано пероральное или ректальное применение препарата. **Производитель:** ООО «Юрия-Фарм», 18030, г. Черкассы, ул. Вербовецкого, 108. Тел. +38(044) 281-01-01. За дополнительной информацией про препарат обращайтесь по адресу: ООО «Юрия-Фарм», г. Киев, ул. Н. Амосова, 10. Тел. +38(044) 281-01-01. www.uf.ua

Ондансетрон в акушерской практике: обзор литературы

Тошнота и рвота – очень частые симптомы во время беременности, наблюдающиеся у 50-80% женщин. У 0,5-2,0% беременных они имеют неукротимый характер и ассоциируются с дегидратацией. Этот симптомокомплекс получил название hyperemesis gravidarum. Тошнота и рвота также являются частыми осложнениями регионарной анестезии у пациенток, родоразрешаемых путем кесарева сечения. Среди препаратов, применяющихся для лечения тошноты и рвоты во время беременности, наиболее часто назначается современный антагонист серотониновых рецепторов 3-го типа (5-HT3) ондансетрон (Mitchell et al., 2011). В настоящем обзоре представлены основные результаты недавних исследований, посвященных изучению роли ондансетрона в акушерской практике.

Лечение тошноты и рвоты во время беременности

Целью двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Oliveira и соавт. (2014) было сравнить эффективность ондансетрона и комбинированного препарата, содержащего доксиламин (седативный антигистаминный препарат) и пиридоксин (витамин B_6), в лечении тошноты и рвоты в период гестации. Беременных с этими симптомами рандомизировали для получения ондансетрона 4 мг или доксиламина/пиридоксина 25/12,5 мг в течение 5 дней. Первичной конечной точкой было уменьшение тошноты, оцениваемой по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Вторичные конечные точки включали уменьшение рвоты по ВАШ и количество пациенток, отмечавших седацию или запор во время лечения. В результате было установлено, что вероятность уменьшения тошноты и рвоты была значительно выше у женщин, рандомизированных на прием ондансетрона, по сравнению с пациентками, получавшими доксиламин/пиридоксин: средняя оценка тошноты снизилась на 55 vs 20 мм (p=0,019), средняя оценка рвоты – на 41 vs 17 мм соответственно (p=0,049). По частоте развития седации или запора группы терапии не различались. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что в лечении тошноты и рвоты во время беременности ондансетрон по эффективности значительно превосходит комбинацию доксиламина и пиридоксина.

В двойном слепом исследовании Abas и соавт. (2014) ондансетрон сравнивали с метоклопрамидом. Беременных с hyperemesis gravidarum (n=160) рандомизировали для получения ондансетрона 4 мг или метоклопрамида 10 мг. Препараты назначались внутривенно каждые 8 ч в течение 24 ч. Пациентки вели дневник, в котором оценивали самочувствие по 10-балльной шкале и отмечали побочные эффекты до начала лечения, затем через 8, 16 и 24 ч. Как показали результаты, по эффективности уменьшения тошноты препараты не различались (p=0,22). Тем не менее в группе ондансетрона по сравнению с группой метоклопрамида значительно реже отмечались такие побочные эффекты, как сонливость (12,5 vs 30%, p=0,01; NNT [количество пациенток, которым необходимо назначить ондансетрон для предотвращения 1 случая побочного эффекта] = 6), сухость во рту (10,0 vs 23,8%, p<0,01; NNT=8) и персистирующая кетонурия через 24 ч (12,5 vs 30%, p=0,01; NNT=6). В заключение авторы отмечают, что ондансетрон и метоклопрамид продемонстрировали сопоставимые противотошнотные и противорвотные эффекты при hyperemesis gravidarum, однако ондансетрон обладает лучшим профилем безопасности.

В других клинических испытаниях ондансетрон превосходил метоклопрамид не только по безопасности, но и по эффективности. Например, в двойном слепом рандомизированном исследовании Kashifad и соавт. (2013), в котором приняли участие 83 беременных с hyperemesis gravidarum, на протяжении 14 дней лечения ондансетрон уменьшал частоту тяжелой рвоты значительно эффективнее, чем метоклопрамид (p=0,042).

Ондансетрон при кесаревом сечении

Тошнота и рвота наблюдаются у 80% беременных, родоразрешаемых путем кесарева сечения под регионарной (спинальной или эпидуральной) анестезией. На развитие этих симптомов влияют различные факторы: психогенный стресс, сама операция, тракция висцеральной брюшины, некорригированная гипотензия, назначение опиоидных аналгетиков и утеротоников. Для контроля интраоперационных тошноты и рвоты применяются кортикостероиды и антиэметические препараты.

В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании Demirhan и соавт. (2013) сравнивали влияние ондансетрона, дексаметазона и комбинации этих препаратов на частоту послеоперационных тошноты и рвоты у женщин, родоразрешаемых путем кесарева сечения под спинальной анестезией. Пациенткам (n=86) назначали ондансетрон 4 мг (n=29), дексаметазон 8 мг (n=29) или их комбинацию (n=28) внутривенно в пределах 1-2 мин после наложения зажимов на пуповину. По частоте тошноты и рвоты группы не различались, однако наблюдалась тенденция к более высокой эффективности ондансетрона: эти симптомы отсутствовали у 86,2% женщин группы ондансетрона, 72,5% участниц группы дексаметазона и у 64,3% пациенток группы комбинированной терапии.

При родах путем кесарева сечения под регионарной анестезией тошнота и рвота также могут быть обусловлены интратекальным введением опиодов. В проспективном рандомизированном исследовании Imeh и соавт. (2014) сравнивали эффективность добавления ондансетрона к дексаметазону в лечении тошноты и рвоты после интратекальной инъекции морфина. Беременных в возрасте от 18 до 40 лет (n=108), которых планировалось родоразрешать путем кесарева сечения, рандомизировали на две равные группы для получения дексаметазона 8 мг в монотерапии или в комбинации с ондансетроном 4 мг внутривенно. В составе регионарной анестезии применяли гипербарический бупивакаин 0,5% и морфин 0,2 мг. Первичной конечной точкой была частота операционной тошноты и рвоты на протяжении 24 ч после операции. Результаты исследования продемонстрировали значительное преимущество комбинированного лечения: тошнота и рвота наблюдались у 37% пациенток группы монотерапии дексаметазоном и только у 9,3% женщин, дополнительно получавших ондансетрон.

Как уже указывалось, одним из основных факторов, обусловливающих появление тошноты и рвоты после эпидуральной или спинальной анестезии, является артериальная гипотензия, развивающаяся в 50-80% случаев. Однако главная опасность этого осложнения состоит не в эметогенном действии, а в риске неблагоприятных неонатальных исходах, таких как апноэ. Для купирования гипотензии могут применяться вазопрессоры, такие как адреналин и фенилэфрин. Тем не менее эти препараты имеют широкий спектр побочных эффектов и противопоказаний и по классификации FDA оба относятся к категории C при использовании во время беременности. По этой причине большой интерес представляют результаты применения ондансетрона (категория B) в комбинации с кристаллоидами для коррекции артериальной гипотензии.

В 2012 году Sahoo и соавт. установили, что предварительная нагрузка (preloading) кристаллоидами (20 мл/кг) с последующим внутривенным введением ондансетрона 4 мг перед субарахноидальной блокадой снижает частоту гипотензии и потребность в назначении вазопрессоров у женщин, родоразрешаемых путем кесарева сечения. Однако в последующем было продемонстрировано, что быстрое введение кристаллоидов после спинальной анестезии (coloading) является более эффективным в отношении коррекции гипотензии, снижении потребности в вазопрессорах и не оказывает негативного влияния на новорожденных.

В исследовании Wang и соавт. беременных (n=66), которым планировалось кесарево сечение, рандомизировали на две группы. За 5 мин до спинальной анестезии пациенткам основной группы внутривенно вводили ондансетрон 4 мг, участницам контрольной группы – физиологический раствор 5 мл. После анестезии осуществляли быструю (в течение 10 мин) инфузию подогретого раствора лактата Рингера с помощью инфузомата. После получения дозы 10 мл/кг скорость инфузии уменьшали до минимальной для поддержания вены в раскрытом состоянии. Артериальное давление и частоту сердечных сокращений у матери определяли каждые 2 мин на протяжении 30 мин. В результате назначение ондансетрона позволило значительно сократить частоту гипотензии и тошноты по сравнению с плацебо (p=0,011 и p=0,004 соответственно). Кроме того, применение ондансетрона ассоциировалось с улучшением кислотно-основного состояния пупочной крови и уменьшением потребления вазоконстрикторов (p=0,029). Таким образом, премедикация ондансетроном в сочетании с быстрой инфузией кристаллоидов после спинальной анестезии позволяет значительно сократить частоту артериальной гипотензии у матери во время кесарева сечения и снизить потребность в вазоконстрикторах. Важным преимуществом ондансетрона является его безопасность для матери и плода, в то время как вазоконстрикторы могут негативно влиять на маточный и плацентарный кровоток.

Безопасность

Pasternak и соавт. (2013) провели масштабный анализ, охвативший 608 тыс. беременностей. Назначение ондансетрона во время беременности не ассоциировалось с повышенным риском спонтанного аборта. Частота этого неблагоприятного исхода составила 1,1 vs 3,7% у женщин, получавших или не получавших препарат в период с 7-й по 12-ю неделю (относительный риск [ОР] 0,49), и 1,0 vs 2,1% в период с 13-й по 22-ю неделю соответственно (ОР 0,60). Кроме того, ондансетрон не повышал риск мертворождения (0,3% у получавших vs 0,45 у не получавших препарат; ОР 0,42), значимых врожденных пороков (2,9 vs 2,9%; ОР 1,12), преждевременных родов (6,2 vs 5,2%; ОР 0,90), рождения ребенка с низкой массой тела (4,1 vs 3,7%; ОР 0,76) и гипотрофии новорожденного (10,4 vs 9,2%; ОР 1,13). Таким образом, назначение ондансетрона во время беременности не несет каких-либо серьезных рисков для плода.

Результаты приведенных исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности назначаемого перорально или внутривенно ондансетрона, для профилактики и лечения тошноты и рвоты во время беременности и при родоразрешении путем кесарева сечения под регионарной анестезией. В последнем случае дополнительным преимуществом ондансетрона является снижение риска артериальной гипотензии и потребности в вазопрессорах. Безопасность использования препарата в период гестации подтверждается результатами анализа, включившего более 600 тыс. беременностей, а также присвоением ему категории B по классификации FDA. По сравнению с другими антиэметиками, применяющимися в акушерской практике, такими как доксиламин или метоклопрамид, ондансетрон обеспечивает сопоставимую или более высокую эффективность в отношении тошноты и рвоты при лучшей безопасности лечения.

Подготовил ***Алексей Терещенко***

Екстрагенітальна патологія та вагітність: ПРАКТИКУМ

Особливості ведення вагітності і пологів у жінок з вадами клапанів серця

Як набуті, так і вроджені вади серця є важливими причинами материнської та перинатальної захворюваності й смертності. Стеноз клапанного отвору у вагітних асоціюється з більш високим ризиком ускладнень, ніж регургітація. Вагітність у жінок з вадами клапанів лівих камер серця супроводжується більшою кількістю ускладнень, ніж при ураженні клапанів правих камер. У жінок з механічними протезами можуть спостерігатись особливі проблеми, що пов'язані з антикоагулянтною терапією [1, 2, 3, 4].

А.Ю. Лиманська

Стеноз клапанів серця

При стенозі клапанів серця збільшення серцевого викиду призводить до підвищення градієнта тиску в області клапана, а також до ризику розвитку ускладнень у вагітної жінки та плоду [5].

Мітральний стеноз

Вагітність погано переноситься хворими з середньотяжким або тяжким мітральним стенозом. Серед ревматичних вад серця мітральний стеноз є основною причиною захворюваності та смертності вагітних жінок. Діагноз встановлюють за допомогою ехокардіографії [6]. Градієнт тиску і розмір правого передсердя прямо не відображають тяжкість мітрального стенозу під час вагітності, але мають важливе прогностичне значення. Якщо планується черезшкірна комісуротомія, оцінка анатомії мітрального клапана (МК) та кількісні показники регургітації відіграють особливу роль. Проба з навантаженням проводиться для оцінки симптомів і визначення толерантності до фізичного навантаження.

Ризик розвитку декомпенсації вади залежить від тяжкості мітрального стенозу. Серцева недостатність часто розвивається у вагітних жінок з середньотяжким та тяжким мітральним стенозом (площа клапанного отвору <1,5 см^2), особливо в другому і третьому триместрах, навіть при безсимптомній ваді. Серцева недостатність часто прогресує. Може розвинутись набряк легенів, особливо якщо діагноз мітрального стенозу не встановлений, або виникає фібриляція передсердь (ФП), яка додатково збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень. Симптоми можуть спостерігатись у жінок з легким мітральним стенозом, проте вони звичайно нетяжкі та добре переносяться [7, 8].

Акушерські ускладнення переважно відображають ризик розвитку гострої серцевої недостатності до або відразу після пологів. Ймовірність розвитку цих ускладнень залежить від наявності клінічних симптомів і тиску в легеневій артерії. Частота недоношеності становить 20-30%, внутрішньоутробної затримки росту – 5-20%, мертвонародження – 1-3%. Ризик розвитку ускладнень у новонароджених вище у жінок з III-IV функціональним класом по NYHA.

Ведення

Всім жінкам із середньотяжким або тяжким мітральним стенозом, навіть безсимптомним, вагітність не рекомендується. Оперативне втручання, переважно черезшкірне, слід виконати до вагітності.

Спостереження

Залежно від стану гемодинаміки, клінічне обстеження та ехокардіографію слід проводити кожен місяць або 1 раз на 2 міс. Пацієнток з легким мітральним стенозом доцільно обстежувати в кожному триместрі та перед пологами.

Медикаментозна терапія

Якщо є симптоми мітрального стенозу або легенева гіпертензія (розрахунковий систолічний тиск у легеневій артерії ≥50 мм рт. ст. за даними ехокардіографії), слід обмежити фізичну активність і призначити селективні β1-адреноблокатори [8, 9]. При збереженні симптомів можуть застосовуватись діуретики, однак слід уникати високих доз [9]. Лікувальну антикоагуляцію рекомендують при пароксизмальній або постійній формі ФП, тромбозі лівого передсердя та тромбоемболії в анамнезі [8, 9]. Лікування антикоагулянтами обґрунтовано також у жінок з середньотяжким та тяжким мітральним стенозом, у яких визначають ехосигнали в порожнині лівого передсердя (тромби), дилатацію цієї камери серця (≥40 мл/м^2), низький серцевий викид або застійну серцеву недостатність, оскільки в цих випадках ризик розвитку тромбоемболії дуже високий.

В разі наявності активного ревматичного процесу, що підтверджено лабораторними показниками або швидким прогресуванням стенозу, показано призначення біциліну-3 та біциліну-6, нестероїдних протизапальних засобів при відсутності протипоказань.

Втручання під час вагітності

Черезшкірну мітральну комісуротомію краще провести після 20 тижнів гестації. Вона доцільна лише при відсутності протипоказань у жінок з III-IV функціональним класом по NYHA та/або розрахунковим систолічним тиском у легеневій артерії ≥50 мм рт. ст., незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію [8, 9].

Пологи

У пацієнток з легким мітральним стенозом, а також у жінок із середньотяжкою і тяжкою вадою та серцевою недостатністю I-II функціонального класу за NYHA при відсутності легеневої гіпертензії можливі пологи через природні пологові шляхи. Кесарів розтин проводять пацієнткам із середньотяжким і тяжким мітральним стенозом із серцевою недостатністю III-IV функціонального класу за NYHA або легеневою гіпертензією, що зберігається незважаючи на медикаментозну терапію, якщо не можна провести черезшкірну мітральну комісуротомію або вона виявляється не ефективною.

Стеноз аортального клапана

У жінок репродуктивного віку основна причина стенозу – вроджений двостулковий аортальний клапан. Симптоми можуть бути відсутні навіть при вираженому аортальному стенозі. Іноді вони вперше виникають під час вагітності. Для підтвердження діагнозу необхідно провести ехокардіографію [10, 11, 12].

Жінкам з безсимптомним аортальним стенозом до вагітності рекомендується провести пробу з фізичним навантаженням, щоб підтвердити відсутність симптомів, оцінити толерантність до навантаження, реакцію АТ, можливість появи аритмії та/або необхідність в оперативному втручанні. У жінок з двостулковим аортальним клапаном до і під час вагітності слід вимірювати діаметр аортального отвору.

Ризик розвитку ускладнень з боку серця під час вагітності залежить від тяжкості стенозу і наявності симптомів. У пацієнток з безсимптомним легким або середньотяжким аортальним стенозом вагітність переноситься добре. У жінок з тяжким аортальним стенозом також можливий сприятливий перебіг вагітності, якщо під час проби з навантаженням у них відсутні симптоми, та спостерігається адекватна відповідь артеріального тиску на навантаження [13, 14]. Збільшення серцевого викиду може призвести до різкого зростання градієнта тиску в області аортального клапана [15]. Серцева недостатність розвивається приблизно у 10% хворих з тяжким аортальним стенозом, а аритмії – у 2-25% [14]. За умови адекватного ведення смертність у теперішній час низька. У жінок з двостулковим аортальним клапаном можуть розвинутись дилатація та розшарування стінки аорти [12, 13, 14].

Частота акушерських ускладнень вище у пацієнток з тяжким аортальним стенозом (у 13% – ускладнення, пов'язані з артеріальною гіпертензією, передчасні пологи). Частота передчасних пологів, внутрішньоутробної затримки розвитку та низької маси тіла плоду при народженні досягає 25% у пацієнток із середньотяжким і тяжким аортальним стенозом.

Ведення

Всім пацієнткам з тяжким аортальним стенозом, який супроводжується клінічними симптомами, і жінкам з безсимптомною вадою і порушеною функцією лівого шлуночка або зниженням толерантності до фізичного навантаження, вагітність не рекомендується. До вагітності слід провести вальвулопластику або протезування аортального клапана.

Вагітність не протипоказана пацієнткам з безсимптомною вадою (навіть тяжкою), якщо розмір і функція лівого шлуночка та результати проби з фізичним навантаженням нормальні, та відсутня виражена гіпертрофія лівого шлуночка (товщина задньої стінки ≥15 мм). Крім того, повинні бути відсутні ознаки прогресування стенозу [13, 14, 15]. Незалежно від наявності симптомів, доцільність оперативного втручання до вагітності слід обговорювати у всіх жінок з діаметром висхідної аорти ≥50 мм (27,5 мм/м^2).

Спостереження

Під час вагітності пацієнтка повинна знаходитись під постійним наглядом досвідчених фахівців. Щоб оцінити клінічну симптоматику, прогресування вади та інші ускладнення при тяжкому аортальному стенозі, рекомендується щомісячно або 1 раз на 2 міс проводити обстеження серця, включаючи ехокардіографію.

Медикаментозна терапія

Якщо під час вагітності розвивається серцева недостатність, призначають медикаментозну терапію і обмежують фізичну активність. Також можуть бути використані діуретики. Для контролю частоти серцевих скорочень у хворих на ФП застосовують β-адреноблокатори або недигідропіридинові антагоністи кальцію. Якщо препарати обох груп протипоказані, можливе призначення дигоксину [16].

Втручання під час вагітності

Жінкам з вираженими клінічними симптомами такими, що не відповідають на медикаментозну терапію при наявності загрозливих для життя симптомів, доцільно виконувати протезування аортального клапана після кесаревого розтину.

Пологи

У жінок з тяжким аортальним стенозом, особливо якщо симптоми виникають у другій половині вагітності, кращим методом розродження є кесарів розтин під загальною анестезією. У жінок з нетяжким стенозом розродження краще проводити вагінальним шляхом. Слід уникати проведення регіонарної анестезії у зв'язку з можливим зниженням периферичного судинного опору під час її проведення.

Регургітація

Мітральна і аортальна регургітація

Мітральна та аортальна регургітація у жінок репродуктивного віку може бути ревматичного, вродженого і дегенеративного походження [3, 2]. Додатковими факторами, що сприяють розвитку регургітації, можуть бути вальвулопластика в анамнезі та інфекційний ендокардит. Рідкісна причина гострої регургітації під час вагітності – антифосфоліпідний синдром. Недостатність клапанів лівих камер серця асоціюється з більш низьким ризиком ускладнень під час вагітності, ніж стеноз клапанного отвору, оскільки зниження периферичного судинного опору призводить до зменшення об'єму регургітації. Тяжка регургітація з дисфункцією лівого шлуночка переноситься погано, так само як і тяжка гостра недостатність клапана серця. Обстеження бажано провести до вагітності. Воно повинно включати оцінку симптомів та ехокардіографію (визначення тяжкості регургітації, вимір розмірів і функції лівого шлуночка). Пацієнткам з помірною та тяжкою регургітацією рекомендується виконання проби з фізичним

Узагальнені рекомендації по веденню жінок з вадами клапанів серця

Мітральний стеноз

– При наявності симптомів серцевої недостатності або легеневої гіпертензії рекомендовано обмеження фізичної активності та застосування селективних β_1-адреноблокаторів.

– Якщо симптоми застою крові зберігаються, незважаючи на лікування β-адреноблокаторами, то призначають діуретики.

– Пацієнткам з тяжким мітральним стенозом втручання на клапані слід провести до вагітності (площа мітрального отвору ≤1,5 см^2).

– Терапевтична антикоагулянтна терапія рекомендується хворим з ФП, при наявності тромбу в лівому передсерді або емболіями в анамнезі.

– Комісуротомія показана до вагітності бессимптомним хворим с вираженим мітральним стенозом (площа мітрального отвору ≤1,5 см^2) за умов сприятливої морфології МК.

– Пацієнткам з тяжким мітральним стенозом втручання на клапані слід провести до вагітності.

– Черезшкірна мітральна комісуротомія під час вагітності доцільна при наявності виражених симптомів серцевої недостатності або підвищення систолічного тиску в легеневій артерії >50 мм рт. ст., незважаючи на медикаментозну терапію.

Аортальний стеноз

– Пацієнткам з тяжким аортальним стенозом втручання на клапані до вагітності показано в наступних випадках:

– систолічний градієнт на клапані ≥40 мм рт ст.;

– наявність симптомів серцевої недостатності;

– дисфункції лівого шлуночка (фракція викиду <50%).

– Пацієнткам з тяжким безсимптомним аортальним стенозом втручання на клапані проводять до вагітності, якщо у них виникають симптоми серцевої недостатності, зниження АТ під час проби з фізичним навантаженням.

Регургітація

– Пацієнткам з тяжкою формою аортальної або мітральної регургітації, яка супроводжується симптомами або порушенням функції шлуночків або дилатацією шлуночків, показано оперативне лікування до вагітності.

– При появі симптомів регургітації у вагітних жінок з клапанною регургітацією показано медикаментозне лікування.

Стеноз клапана легеневої артерії

До вагітності рекомендується усунути (зазвичай шляхом

навантаженням до вагітності. У жінок з аортальної регургітацією, особливо з двостулковим аортальним клапаном, слід вимірювати діаметр висхідної аорти [3, 4].

Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у жінок залежить від тяжкості регургітації, її симптомів і функції лівого шлуночка. У жінок з тяжкою регургітацією, що супроводжується клінічними симптомами або порушенням функції лівого шлуночка, є високий ризик розвитку серцевої недостатності. У пацієнток з безсимптомною вадою і нормальною функцією лівого шлуночка основними ускладненнями є аритмії. У жінок з вродженими вадами серця виражена недостатність атріовентрикулярного клапана супроводжується ускладненнями з боку серця під час вагітності. Це частково може бути наслідком дисфункції шлуночків. Можливо наростання регургітації.

Збільшення ризику акушерських ускладнень відмічено не було. При регургітації, що супроводжується симптомами, збільшується ризик розвитку ускладнень у новонародженого [4, 5].

Ведення

Пацієнток з тяжкою регургітацією в поєднанні з симптомами або порушенням функції або дилатацією лівого шлуночка слід направити на операцію до вагітності (згідно з рекомендаціями щодо лікування вад серця).

Спостереження

Пацієнток з легкою та помірною регургітацією слід спостерігати кожні 3 міс (при тяжкій регургітації – кожні 1-2 міс). План спостереження обирають індивідуально з урахуванням клінічного стану.

Медикаментозна терапія та втручання під час вагітності

При затримці рідини в організмі зазвичай можливе медикаментозне лікування. При тяжкій гострій регургітації з серцевою недостатністю, рефрактерної до терапії, іноді неможливо уникнути оперативного втручання під час вагітності. Якщо плід достатньо зрілий, то розродження доцільно виконати до операції на серці.

Пологи

Краще провести вагінальні пологи. При наявності клінічних симптомів регургітації та серцевої недостатності розродження проводиться під епідуральною анестезією із скороченням другого періоду.

Стеноз клапана легеневої артерії і регургітація

Вагітність зазвичай добре переноситься у пацієнток зі стенозом клапана легеневої артерії. Однак тяжкий стеноз може призвести до розвитку ускладнень, включаючи правошлуночкову недостатність і аритмії. Тяжкий стеноз (максимальний градієнт тиску >64 мм рт. ст.) повинен бути усунений до вагітності (зазвичай шляхом балонної вальвулопластики).

Тяжка легенева регургітація – незалежний предиктор ускладнень у вагітних жінок, особливо з порушеною функцією шлуночків. При наявності симптомів чи погіршенні функції правого шлуночка внаслідок тяжкої легеневої регургітації до вагітності доцільно провести протезування клапана легеневої артерії (переважно із застосуванням біопротезу) [8, 9, 10].

Частота акушерських ускладнень, особливо прееклампсії, у жінок зі стенозом клапана легеневої артерії може збільшитись. Частота ускладнень у новонароджених також вище, ніж у загальній популяції. Легенева регургітація зазвичай не супроводжується додатковим ризиком для новонароджених.

Спостереження

Легкий та помірний стеноз клапана легеневої артерії супроводжується низьким ризиком (I-II клас за ВООЗ). У таких випадках достатньо огляду пацієнток (кардіологом) 1 раз у 2-3 міс. У хворих з тяжким стенозом рекомендується кожний місяць або 1 раз в 2 міс проводити дослідження серця, включаючи ехокардіографію, та оцінювати клінічний стан і функцію правого шлуночка. У вагітних жінок з тяжким стенозом клапана легеневої артерії та рефрактерністю до медикаментозної терапії можлива черезшкірна вальвулопластика.

Пологи

У пацієнток з нетяжким стенозом, або тяжким стенозом і I-II функціональним класом серцевої недостатності по NYHA рекомендуються вагінальні пологи. У пацієнток з III-IV функціональним класом, що не відповідають на медикаментозну терапію та обмеження фізичного навантаження, доцільно проводити розродження шляхом кесаревого розтину, якщо немає можливості виконати черезшкірну вальвулопластику або вона є не ефективною.

Трикуспідальна недостатність

Трикуспідальна регургітація зазвичай відносна, функціональна (дилатація отвору, пов'язана з перевантаженням правого шлуночка тиском або об'ємом), хоча вона може бути наслідком ендокардиту або аномалії Ебштейна. Діагноз встановлюють на підставі клінічного обстеження та ехокардіографії. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у жінок залежить від тяжкості первинного ураження лівих камер серця та наявності легеневої гіпертензії. Однак він може збільшитись у пацієнток з тяжкою трикуспідальною регургітацією або дисфункцією правого шлуночка. У жінок з вродженими вадами серця помірна або тяжка трикуспідальна недостатність може супроводжуватись розвитком серцево-судинних ускладнень (переважно вони залежать від функції шлуночка), в основному серцевими аритміями [9, 10, 11].

Навіть при тяжкій трикуспідальній регургітації з серцевою недостатністю під час вагітності зазвичай можливе консервативне лікування. Якщо до або під час вагітності необхідно оперативне втручання на клапанах лівих камер серця, то при тяжкій трикуспідальній недостатності показане додаткове відновлення функції трикуспідального клапана. Оперативне втручання на трикуспідальному клапані можливе також у хворих з помірною трикуспідальною регургітацією, що зокрема супроводжується дилатацією клапанного отвору (≥40 мм). При тяжкій недостатності трикуспідального клапана, що супроводжується клінічними симптомами, реконструктивну операцію краще провести до вагітності. Практично у всіх випадках переважно обирають вагінальний шлях розродження.

Література

1. Siu S.C., Sermer M., Colman J.M., Alvarez A.N., Mercier L.A., Morton B.C., Kells C.M., Bergin M.L., Kiess M.C., Marcotte F., Taylor D.A., Gordon E.P., Spears J.C., Tam J.W., Amankwah K.S., Smallhorn J.F., Farine D., Sorensen S. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation, 2001; 104: 515–521.
2. Drenthen W., Pieper P.G., Roos-Hesselink J.W., van Lottum W.A., Voors A.A., Mulder B.J., van Dijk A.P., Vliegen H.W., Yap S.C., Moons P., Ebels T., van Veldhuisen D.J. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. J. Am. Coll. Cardiol., 2007; 49: 2303–2311.
3. Drenthen W., Boersma E., Balci A., Moons P., Roos-Hesselink J.W., Mulder B.J., Vliegen H.W., van Dijk A.P., Voors A.A., Yap S.C., van Veldhuisen D.J., Pieper P.G. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. Eur. Heart J., 2010; 31: 2124–2132.
4. Lesniak-Sobelga A., Tracz W., Kost Kiewicz M., Podolec P., Pasowicz M. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases — maternal and fetal outcome. Int. J. Cardiol., 2004; 94: 15–23.
5. Hameed A., Karaalp I.S., Tummala P.P., Wani O.R., Canetti M., Akhter M.W., Goodwin I., Zapadinsky N., Elkayam U. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. J. Am. Coll. Cardiol., 2001; 37: 893–899.
6. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., Chambers J.B., Evangelista A., Griffin B.P., Iung B., Otto C.M., Pellikka P.A., Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur. J. Echocardiogr., 2009; 10: 1–25.
7. Silversides C.K., Colman J.M., Sermer M., Siu S.C. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. Am. J. Cardiol., 2003; 91: 1382–1385.
8. Lesniak-Sobelga A., Tracz W., Kost Kiewicz M., Podolec P., Pasowicz M. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases — maternal and fetal outcome. Int. J. Cardiol., 2004; 94: 15–23.
9. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. Cardiac Problems in Pregnancy, 3rd edn. New York: Wiley-Liss; 1998.
10. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J., Butchart E., Dion R., Filippatos G., Flachskampf F., Hall R., Iung B., Kasprzak J., Nataf P., Tornos P., Torracca L., Wenink A. 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; 28: 230–268.
11. Elkayam U., Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. J. Am. Coll. Cardiol., 2005; 46: 223–230.
12. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., Chambers J.B., Evangelista A., Griffin B.P., Iung B., Otto C.M., Pellikka P.A., Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur. J. Echocardiogr., 2009; 10: 1–25.
13. Baumgartner H., Bonhoeffer P., de Groot N.M., de Haan F., Deanfield J.E., Galie N., Gatzoulis M.A., Gohlke-Baerwolf C., Kaemmerer H., Kilner P., Meijboom F., Mulder B.J., Oechslin E., Oliver J.M., Serraf A., Szatmari A., Thaulow E., Vouhe P.R., Walma E., Vahanian A., Auricchio A., Bax J., Ceconi C., Dean V., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hobbs R., Kearney P., McDonagh T., Popescu B.A., Reiner Z., Sechtem U., Sirnes P.A., Tendera M., Vardas P., Widimsky P., McDonagh T., Swan L., Andreotti F., Beghetti M., Borggrefe M., Bozio A., Brecker S., Budts W., Hess J., Hirsch R., Jondeau G., Kokkonen J., Kozelj M., Kucukoglu S., Laan M., Lionis C., Metreveli I., Moons P., Pieper P.G., Pilossoff V., Popelova J., Price S., Roos-Hesselink J., Uva M.S., Tornos P., Trindade P.T., Ukkonen H., Walker H., Webb G.D., Westby J. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur. Heart J., 2010; 31: 2915–2957.
14. Yap S.C., Drenthen W., Pieper P.G., Moons P., Mulder B.J., Mostert B., Vliegen H.W., van Dijk A.P., Meijboom F.J., Steegers E.A., Roos-Hesselink J.W. Risk of complications during pregnancy in women with congenital aortic stenosis. Int. J. Cardiol., 2008; 126: 240–246.
15. Fuchs C., Mascherbauer J., Rosenhek R., Pernicka E., Klaar U., Scholten C., Heger M., Wollenek G., Czerny M., Maurer G., Baumgartner H. Gender differences in clinical presentation and surgical outcome of aortic stenosis. Heart, 2010; 96: 539–545.
16. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., van Gelder I.C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., de Caterina R., de Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohloser S.H., Kolh P., Le Heuzey J.Y., Ponikowski P., Rutten F.H. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J., 2010; 31: 2369–2429.

Современное послеоперационное обезболивание в гинекологии

Р.А. Ткаченко

Е.В. Грижимальский

21-23 мая в г. Одессе состоялся II Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl». Мероприятие проводилось при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Одесского национального медицинского университета, Управления здравоохранения Одесской областной государственной администрации, а также Ассоциации анестезиологов Украины. Конгресс произвел впечатление на участников не только красивейшим местом проведения на самом берегу Черного моря, но также своими масштабами и высоким уровнем представленных научных докладов. За время проведения конференции в аудиториях конференц-комплекса «Аркадия» было рассмотрено множество актуальных вопросов из различных областей современной медицины. Своим опытом и достижениями поделились ведущие специалисты из Украины, Франции, Германии, Молдовы и России. Кроме того каждый из присутствующих мог поучаствовать в обсуждении наиболее интересующей его тематики – в рамках конгресса ежедневно проводились симпозиумы, в ходе которых обсуждались различные практические аспекты современной хирургии, акушерства и гинекологии, кардиологии, педиатрии и анестезиологии. Несмотря на то что присутствовать на всех симпозиумах и мастер-классах, одновременно проводившихся в различных аудиториях, одному человеку было невозможно сугубо физически, нам все же удалось ознакомиться с множеством интереснейших докладов ведущих отечественных и зарубежных клиницистов. Значительная часть из них касалась вопросов современной анестезиологии. Известно, что борьба с болью является одной из важнейших задач современной медицины. В условиях неуклонно ухудшающегося здоровья женщин и, как следствие, увеличения частоты гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения, все большую актуальность приобретает вопрос послеоперационного обезболивания в гинекологии. Кроме того, возрастает необходимость поиска новых схем обезболивания, обладающих высокой доказанной эффективностью и безопасностью. Одна из таких схем была подробно рассмотрена в докладе, подготовленном группой авторов – Михаилом Сергеевичем Рыбиным и Евгением Викторовичем Грижимальским под руководством профессора, доктора медицинских наук Руслана Афанасьевича Ткаченко и представленным 23 мая в рамках симпозиума «Проблемы анестезиологии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии». Предлагаем нашим читателям ознакомиться с кратким обзором этого выступления.

«План анестезии без плана последующей аналгезии является несостоятельным».
J. Jage, 1997

– Купирование острой послеоперационной боли всегда было одной из ключевых проблем хирургии, и она, к сожалению, не потеряла своей актуальности и сегодня. Мы задаемся вопросом: почему же так происходит? Возможно, что на фоне отмечающегося в последние годы повышенного внимания анестезиологов к вопросам стабилизации гемодинамики, проведения инфузионно-трансфузионной терапии и энтерального питания проблема послеоперационного обезболивания незаслуженно отошла на второй план. Однако совершенно очевидно, что считать ее полностью решенной нельзя, и нужно признать, что в настоящее время используемые на практике подходы к лечению острой послеоперационной боли далеко не всегда являются адекватными.

Следует отметить, что проблема неадекватного послеоперационного обезболивания касается не только нашей страны, но и всего мира. Так, например, анализ качества послеоперационного обезболивания в Германии (25 клиник, 2252 пациента) показал, что боль средней и высокой интенсивности в покое испытывали 29,5% пациентов, а при «активизации» – более 50%, при этом 55% всех пациентов были не удовлетворены качеством обезболивания (C. Maier et al., 2010).

Данные, представленные J. Svensson (Швеция) на IV конгрессе «EFIC» (Прага, 2003), показали, что не менее 35% пациентов, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства, страдают от послеоперационной боли. В 45-50% случаев интенсивность боли является средней и высокой. При этом в 17% случаев интенсивность боли превышает ожидаемую.

В рамках другого проспективного когортного исследования, в котором оценивалась интенсивность боли в первые сутки после операции у 50 523 пациентов в 105 клиниках Германии, авторы провели анализ 179 различных оперативных вмешательств (J. Hans et al., 2013). В итоге был составлен рейтинг наиболее «болезненных» операций на основе самых высоких оценок послеоперационной боли. Так, самая высокая интенсивность боли была отмечена после операций «низкой» травматичности – холецистэктомии, аппендэктомии, геморроидэктомии. Травматичность этих операций недооценивается, пациентам не уделяют должного внимания, вследствие чего они не получают необходимого количества аналгетиков, что непосредственно влияет на адекватность послеоперационного обезболивания. Следует отметить, что именно операции гинекологического профиля занимают в этом рейтинге достаточно высокие позиции. Так, 4-е место занимает открытая миомэктомия, 9-е – кесарево сечение, 27-е – открытая субтотальная гистерэктомия, 57-е – операции по поводу внематочной беременности и 75-е – вагинальная гистерэктомия. Для сравнения: 118-е место занимает открытая резекция легкого, 120-е – тотальная или субтотальная гастрэктомия, 163-е – радикальная простатэктомия.

Как известно, неадекватный контроль боли в послеоперационном периоде не только удлиняет период активизации больного и время пребывания в палате интенсивной терапии, но и увеличивает частоту повторных госпитализаций. Кроме того, отсутствие адекватного контроля боли в данном периоде способствует повышению риска и частоты инфекционных осложнений, а также резко увеличивает риск развития хронического болевого синдрома (M.N. Hanna, 2006).

Кроме того, нельзя забывать и о «побочных эффектах» боли, к которым относятся: преобладание симпатического тонуса (усиление работы сердца, увеличение потребности в кислороде), ослабление кашлевого рефлекса (нарушение дренажной функции бронхов, образование ателектазов, присоединение инфекции с последующим развитием дыхательной недостаточности), неподвижность пациентов (тромбоз глубоких вен, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта), нарушение формулы сна (понижение порога болевой чувствительности, психозы, депрессия) (C. Lerch, J.R. Park, 1999).

К чему следует стремиться и чего опасаться?

– Адекватная защита организма пациента от хирургического стресс-ответа является основной задачей анестезиологии XXI века. Острая послеоперационная боль может стать хронической, и чем выше интенсивность боли в раннем послеоперационном периоде, тем выше вероятность ее хронизации, то есть тем выше риск развития хронического послеоперационного болевого синдрома (ХПБС). В связи с этим нужно учитывать все факторы риска развития ХПБС: неадекватную анестезию во время операции и неадекватное обезболивание в раннем послеоперационном периоде, травматичный хирургический доступ (повреждение значительного количества нервных волокон). При этом наиболее подвержены риску развития ХПБС женщины молодого возраста.

Как показывают данные различных исследований, частота случаев возникновения ХПБС вследствие проведения гистерэктомии варьирует, однако риск его развития довольно высок и находится в пределах 22,8-31,9% случаев (Gimbel et al., 2003; Brandsborg et al., 2007). Гистерэктомия – это самое частое хирургическое вмешательство, выполняемое в США: 5 операций на 1000 человек в год (более 500 000 операций в год). В Швеции этот показатель составляет 2,1:1000, в Дании – 1,8:1000 (B. Brandsborg, 2013). Основным показанием для проведения гистерэктомии является миома матки, на долю которой приходится 20-30% в структуре всей гинекологической патологии. По данным D. Barlow (2010), к гистерэктомии прибегают в 76,8% случаев диагностированной миомы матки, при этом чаще операцию проводят женщинам, находящимся в пременопаузальном периоде. Согласно данным исследования S. Fujii, проведенном в 2002 году, в 84% случаев миомы оказываются множественными.

К основным причинам неадекватного обезболивания относятся: организационные проблемы, дефицит времени и недостаток знаний медперсонала, отсутствие мотивации, трудности оценки боли (W. Meissner et al., 2001; C.E. Klopfenstein et al., 2000). Однако наибольшего внимания заслуживает проблема несоблюдения принципа мультимодального лечения боли.

Мультимодальная аналгезия – это метод обезболивания, который предусматривает одновременное использование двух и более аналгетиков, обладающих различными механизмами действия и позволяющих достичь адекватного обезболивания при минимуме побочных эффектов (H. Kehlet, J.B. Dahl, 1993). При этом к классическим препаратам, которые применяются в мультимодальной аналгезии, относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), местные анестетики, препараты парацетамола и метамизола, опиаты и вспомогательные средства (кетамин, габапентин, сульфат магния).

Все мы хорошо знакомы с проектом PROSPECT (**Pro**cedure **spec**ific postoperative pain management), задача которого заключалась в проведении систематизированных обзоров литературы (база данных Кокрановского сотрудничества, Medline и EMBASE, 1966-2008), а также выполнение количественного и качественного анализа доказательств, специфических для каждого вида хирургии. Его отличительной чертой является хорошо продуманная система критериев включения/исключения (рандомизированные, двойные слепые исследования, системные обзоры, метаанализы, с учетом типа операции и категории больных, всех типов аналгезии и послеоперационных шкал боли). Рекомендации, представленные в PROSPECT, не теряют своей актуальности и сегодня.

Какие вопросы остаются нерешенными?

– В ходе анализа современных руководств, который провели P.F. White и H. Kehlet в 2010 г., было установлено, что предыдущие рекомендации не учитывают особенностей, связанных с конкретной областью хирургии, тогда как различные типы хирургических процедур имеют свои собственные уникальные характеристики и клинические последствия, и поэтому здесь необходим дифференцированный подход. Кроме того, P.F. White и H. Kehlet пришли к выводу, что продленная эпидуральная аналгезия способствует уменьшению выраженности динамической боли, снижению частоты возникновения кишечной непроходимости и послеоперационной тошноты и рвоты в отличие от других аналгетических техник, используемых после больших абдоминальных операций. Вместе с тем эпидуральная аналгезия определенно не показана для многих других типов абдоминальных

Таблица. Методы аналгезии в зависимости от уровня послеоперационной боли, рекомендованные ESRA

СЛАБАЯ БОЛЬ	УМЕРЕННАЯ БОЛЬ	СИЛЬНАЯ БОЛЬ
Пример хирургического вмешательства: Паховая грыжа Варикозное расширение вен Лапароскопия	Пример хирургического вмешательства: Протезирование тазобедренного сустава Гистерэктомия Челюстно-лицевая хирургия	Пример хирургического вмешательства: Торакотомия Операции на верхнем отделе брюшной полости Протезирование коленного сустава
		(I) Парацетамол и инфильтрация раны локальным анестетиком (II) НПВП (если не противопоказаны) (III) Эпидуральная анестезия или блокада нервных стволов или сплетений, или введение опиатов (КПА)
	(I) Парацетамол и инфильтрация раны локальным анестетиком (II) НПВП (если не противопоказаны) (III) Блокада периферических нервов или введение опиатов (КПА)	
(I) Парацетамол и инфильтрация раны локальным анестетиком (II) НПВП (если не противопоказаны) (III) Регионарная анестезия При необходимости возможно добавление слабых опиатов или небольших доз внутривенных сильных наркотиков		

операций (лапароскопическая резекция кишки, адреналэктомия или нефрэктомия).

Какие препараты необходимы?

– Во всех международных рекомендациях представлено множество схем послеоперационного обезболивания, однако, о чем говорилось ранее, все они включают ключевые препараты (наркотические аналгетики, НПВП, **парацетамол**, местные анестетики, вспомогательные средства – кетамин, габапентин, сульфат магния), без применения которых мультимодальная аналгезия если и возможна, то малоэффективна.

Целесообразность применения эпидуральной анестезии, а также различные вариабельные техники и рекомендуемые препараты подробно описаны в итоговых руководствах PROSPECT по проведению аналгезии при абдоминальной гистерэктомии. В данных рекомендациях представлен выбор методов анестезии в зависимости от группы риска пациента. В частности, общая или спинальная анестезия показана пациентам низкого риска, а эпидуральная анестезия в комбинации с поверхностной общей анестезией либо спинально-эпидуральная анестезия – пациентам с высоким риском. До операции аналгезия не рекомендуется, если это не предусмотрено требованиями выбранной схемы обезболивания. При послеоперационном обезболивании выбор назначаемых препаратов напрямую зависит от интенсивности боли по шкале ВАШ. Пациентам группы низкого риска, испытывающим боль средней или высокой интенсивности (ВАШ 30-50 мм, >50 мм), рекомендовано назначение препаратов селективных ингибиторов ЦОГ-2 или традиционных НПВП с внутривенным введением сильных опиатов методом КПА (контролируемая пациентом аналгезия). Между тем пациентам группы высокого риска рекомендовано введение местных анестетиков с сильными опиатами эпидурально – при интенсивной боли (ВАШ >50 мм) или пошаговое снижение болевых ощущений посредством внутривенного введения селективных ингибиторов ЦОГ-2 или традиционных НПВП с назначением слабых опиатов (в случае необходимости) – при боли средней интенсивности (ВАШ 30-50 мм). Пациентам с болью низкой интенсивности (ВАШ <30 мм) независимо от группы риска рекомендовано назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2 или традиционных НПВП в комбинации с **парацетамолом** и слабым опиатом.

В другом не менее известном руководстве Европейской ассоциации регионарной анестезии (ESRA) также представлены методы аналгезии в зависимости от уровня послеоперационной боли (табл.).

Как видно из представленной таблицы, согласно рекомендациям ESRA **парацетамол** в комбинации с НПВП является первоочередным средством мультимодальной аналгезии при различных хирургических вмешательствах и сопровождающей их боли любой интенсивности (лапароскопия, гистерэктомия, торакотомия, протезирование тазобедренного/коленного сустава, операции на верхнем отделе брюшной полости или аорте и т.д.). Так, например, назначение **парацетамола** с инфильтрацией раны локальным анестетиком рекомендуется при боли любой интенсивности (НПВП – при отсутствии противопоказаний). При этом введение опиатов рекомендовано только в случае боли высокой и средней интенсивности.

Согласно данным, приведенным в рекомендациях AMSE (**A**cute pain **m**anagement: **s**cientific **e**vidence, 2010), а также в исследовании James C. Crews (2002), одним из наиболее эффективных аналгетиков при острой боли в настоящее время является **парацетамол** (уровень доказательности – I). **Парацетамол** – важнейший компонент схемы мультимодальной аналгезии (уровень доказательности – II), который в комбинации с НПВП способен значительно повышать качество обезболивания (уровень доказательности – I).

Кроме того, при базовой послеоперационной аналгезии **парацетамолом**, как показано в анализе А.М. Овечкина, проведенном на основе исследований R.S. Sinatra (2005), V.A. Peduto и соавт. (1998), A. Delbos и соавт. (1995), потребность в опиате снижается на 30-50%.

Мультимодальная аналгезия с использованием **парацетамола**, в частности препарата **Инфулган®** в качестве ее неотъемлемой составляющей, подтвердила свою эффективность во всем мире, и наш клинический опыт – не исключение. В нашей практике мы начинаем аналгезию за 30-40 мин до начала операции путем внутривенного введения НПВП. За 30 мин до завершения операции внутривенно капельно вводят **Инфулган®** в дозировке 100 мл за 15 мин (2 капли в секунду). После операции **Инфулган®** назначают в качестве базисного препарата в дозе до 400 мл/сут. Если обезболивания недостаточно, назначают НПВП (50 мг каждые 8-12 ч). В случае отсутствия необходимого обезболивающего эффекта мы применяем опиоидные аналгетики (морфин).

В послеоперационном периоде возможны различные варианты обезболивания в зависимости от травматичности операции и течения послеоперационного периода:

Вариант № 1 – **Инфулган®** + НПВП.
Вариант № 2 – **Инфулган®** + опиоид.
Вариант № 3 – **Инфулган®** + эпидуральная анестезия.

Чем руководствоваться практикующему врачу?

– Прежде всего, стоит ориентироваться на травматичность хирургического вмешательства и применять мультимодальный подход в обезболивании. Как мы уже выяснили, именно **парацетамол (Инфулган®)** является обязательным компонентом мультимодальной аналгезии. Блокада ноцицептивного выхода из операционной раны (регионарная аналгезия), как и назначение препаратов антигипералгезивного действия, несомненно, облегчают задачу адекватного контроля послеоперационной боли. Важно понимать, что для уменьшения частоты возникновения побочных эффектов от применения опиоидов и НПВП целесообразно руководствоваться принципами мультимодальной аналгезии. Кроме того, использование упреждающей («pre-emptive») аналгезии потенцирует действие средств для наркоза и уменьшает потребность в опиатах в послеоперационном периоде. Регионарная анестезия в том или ином варианте (инфильтрация краев раны, блокада нервов и сплетений, спинальная или эпидуральная анестезия) должна присутствовать в обязательном порядке.

Подготовил ***Антон Вовчек***

Акушерство и гинекология: что нового?

Выбор редактора

Новые научные данные, представляющие интерес для акушеров, гинекологов, репродуктологов, онкологов и маммологов, публикуются в зарубежных журналах практически еженедельно. Безусловно, эта информация может помочь врачам не только расширить свои теоретические знания, но и определенным образом скорректировать свою ежедневную профилактическую, лечебную и информационно-просветительскую работу. Предлагаем читателям ознакомиться с результатами некоторых клинических исследований и выводами систематических обзоров, которые были опубликованы буквально в течение последнего месяца и показались нам наиболее интересными с клинической точки зрения.

Возможность прогнозирования даты срочных родов при трансвагинальном УЗИ: результаты метаанализа

Беременные женщины часто задают врачу вопрос о том, можно ли точно спрогнозировать дату родов. Чтобы оценить точность прогнозирования даты родов в срок с помощью измерения длины шейки матки (ДШМ) методом трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) с целью предсказания даты родов в срок, ученые из Италии и США выполнили метаанализ пяти клинических исследований с участием в общей сложности 735 женщин с одноплодной доношенной беременностью и затылочным предлежанием плода. Как показал анализ полученных результатов, в плане прогнозирования спонтанных родов в пределах 7 дней для ДШМ <30 мм обобщенная чувствительность метода составляла 64%, а обобщенная специфичность – 60%. Чем больше была ДШМ, тем выше была чувствительность метода, а чем меньше ДШМ – тем выше специфичность. У женщин с одноплодной доношенной беременностью и ДШМ =30 мм (при ТВУЗИ) вероятность начала родов в течение 7 дней составляла <50%. В то время как у женщин с ДШМ =10 мм (при ТВУЗИ) этот показатель увеличивался до >85%. Авторы метаанализа сделали вывод, что определение ДШМ при ТВУЗИ характеризуется умеренной ценностью в прогнозировании начала спонтанных родов. Женщина с ДШМ ≤10 мм (определенной методом ТВУЗИ) имеет очень высокую вероятность начала родов в течение недели.

G. Saccone et al., BJOG. 2015 Oct 28.

Неонатальные исходы в подгруппах беременных с разрывом околоплодных оболочек, произошедшим до 34 недели гестации

В ходе проспективного обсервационного когортного исследования акушеры-гинекологи из Чехии изучили влияние микробной инвазии полости амниона (МИПА) и гистологического хориоамнионита (ГХА) на краткосрочный неонатальный исход у 122 беременных женщин с преждевременным разрывом околоплодных оболочек (ПРОПО) до 34 недели гестации (от 24+0 до 34+0 недели). МИПА определялась как положительный результат анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на бактерии видов *Ureaplasma, Mycoplasma hominis* и *Chlamydia trachomatis* и/или положительный результат анализа методов ПЦР на наличие гена 16S рРНК в амниотической жидкости. ГХА определялся в соответствии с классификацией Salafia.

Как показал анализ полученных результатов, наличие как МИПА, так и ГХА наблюдалось у 36% (45/122) женщин, только ГХА – у 34% (41/122), МИПА – 5% (6/122). Достоверно более высокая частота сепсиса с ранним началом наблюдалась у новорожденных, у матерей которых отмечалось сочетание МИПА и ГХА [33% (15/45)] в сравнении с теми детьми, у матерей которых был диагностирован только ГХА [12% (5/41)] или только МИПА [0% (0/6)], или не было выявлено этих патологий [0% (0/30); p=0,001]. Таким образом, по выводам авторов исследования, наличие МИПА в сочетании с ГХА повышает риск сепсиса с ранним началом у новорожденных, у чьих матерей беременность осложнилась ПРОПО на сроке до 34 недели гестации.

M. Stepan et al., J. Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Oct 28: 1-5.

Оценка влияния силиконовых имплантов на паренхиму молочной железы

Бразильские специалисты в области эстетической хирургии и маммологии оценили, какие волюметрические изменения происходят в паренхиме молочных желез после выполнения такой широко распространенной во всем мире косметической операции, как увеличение молочных желез с использованием силиконовых имплантов. Тридцать четыре женщины были рандомизированы в исследуемую группу (n=24), в которой выполнялось увеличение молочных желез путем установления силиконовых имплантов в субгландулярное пространство, или в контрольную группу (n=10), в которой не проводилось такого вмешательства. У всех участниц на момент включения в исследование, а также через 6 и 12 месяцев была проведена волюметрическая магнитно-резонансная визуализация молочных желез. В результате через 12 месяцев после операции по увеличению молочных желез у пациенток исследуемой группы было зафиксировано значимое уменьшение объема железистой ткани – в среднем на 22%.

A.C. Roxo et al., Aesthet Surg J. 2015 Nov; 35(8): 929-35.

Гормональная терапия и риск рака яичников у женщин в постменопаузе: данные последнего метаанализа

Буквально несколько дней назад были опубликованы результаты нового метаанализа, в котором оценивался риск развития рака яичников при использовании различных типов и режимов гормональной терапии (ГТ). Поиск значимых исследований осуществлялся в базах данных PubMed, Cochrane и Embase вплоть до декабря 2014 г. с использованием терминов ГТ, эстрогенная терапия (ЭТ), рак яичников, постменопаузальный и менопаузальный периоды. Из 180 выявленных исследований в данный метаанализ было включено 12: из них 9 представляли собой когортные исследования, включавшие 2350546 женщин и 7549 случаев рака яичников, а 3 – исследования типа «случай-контроль», включавшие в целом 1347 случаев заболевания и 2052 женщин контрольной группы. ЭТ, терапия комбинациями эстрогенов и прогестинов (КЭП) и ЭТ+КЭП были ассоциированы с повышенным риском развития рака яичников: объединенное отношение шансов (ОШ)/относительный риск (ОР) =1,37, 95% ДИ 1,19-1,58, p<0,001; объединенный показатель ОШ/ОР =1,27, 95% ДИ 1,18-1,36, p<0,001; объединенный показатель ОШ/ОР =1,55, 95% ДИ 1,05-2,30, p=0,027 соответственно. Непрерывные и последовательные режимы ГТ были ассоциированы с повышенным риском: объединенный показатель ОШ/ОР =1,27, 95% ДИ 1,04-1,54, p=0,018; объединенный показатель ОШ/ОР =1,31, 95% ДИ 1,08-1,58, p=0,006 соответственно. ГТ ассоциировалась с повышенным риском серозного рака яичников (объединенный показатель ОШ/ОР =1,46, 95% ДИ 1,28-1,67, p<0,001), но не светлоклеточного, эндометриоидного или муцинозного рака яичников. На основании полученных данных авторы метаанализа сделали вывод о том, что независимо от режима ГТ ассоциировалась с повышенным риском рака яичников.

L.F. Shi et al., Menopause. 2015 Oct 26.

Взаимосвязь между преэклампсией и врожденными пороками сердца

Риск врожденных пороков сердца (ВПС) у младенцев, матери которых имели преэклампсию во время беременности, изучен недостаточно, несмотря на то, что оба этих патологических состояния характеризуются общими ангиогенными патогенетическими путями. Канадские ученые провели популяционный анализ, в ходе которого оценили распространенность ВПС у детей, рожденных от матерей, которые страдали преэклампсией во время беременности. В целом в данный анализ была включена информация о 1942072 новорожденных, которые появились на свет в больницах провинции Квебек в период 1989-2012 гг.

Как показали полученные результаты, абсолютная распространенность ВПС была выше у младенцев, рожденных от матерей с преэклампсией во время беременности, чем у детей, рожденных женщинами без данной патологии. Вместе с тем повышение частоты ВПС у младенцев, матери которых страдали преэклампсией, реализовалось за счет увеличения распространенности некритических ВПС; при этом распространенность критических ВПС не повышалась. Наиболее высокой была частота дефектов перегородки. В сравнении с младенцами, рожденными женщинами с преэклампсией с поздним началом, дети матерей с ранней преэклампсией (<34 недель) имели более высокую распространенность критических ВПС (364,4/100000 [20/5488]; коэффициент распространенности 2,78; 95% ДИ 1,71-4,50; различие распространенности 249,6/100000; 95% ДИ 89,7-409,6) и некритических ВПС (7306,9/100000 [401/5488]; коэффициент распространенности 5,55; 95% ДИ 4,98-6,19; различие распространенности 6089,2/100000; 95% ДИ 5350,0-6828,3). Таким образом, результаты этого масштабного популяционного анализа указывают на то, что преэклампсия была достоверно ассоциирована с некритическими ВПС у новорожденных, а преэклампсия до 34 недель гестации – с критическими ВПС.

N. Auger et al., JAMA. 2015 Oct 20; 314(15): 1588-98.

Характеристики плаценты у женщин с синдромом поликистозных яичников

В ходе проспективного когортного исследования ученые из Нидерландов изучили макроскопические и микроскопические характеристики плаценты в гетерогенной группе беременных женщин, у которых был диагностирован синдром поликистозных яичников (СПКЯ), в сравнении с таковыми у здоровых женщин с неосложненной доношенной беременностью. Плаценты 73 женщин с СПКЯ анализировали (макро- и микроскопически) и сравнивали с 209 плацентами здоровых женщин. После коррекции с учетом потенциальных вмешивающихся факторов в плацентах женщин с СПКЯ была продемонстрирована большая частота хориоамнионита (p<0,001), фунизита (p=0,019), виллита (p=0,045), тромбоза (p=0,018), инфаркта (p=0,010) и незрелости ворсин (p=0,009). При проведении подгруппового анализа у женщин в группе СПКЯ с осложнениями беременности или без таковых только частота возникновения тромбоза была повышена при беременностях, осложненных гестационной гипертензией или преэклампсией (30% в сравнении с 0% при беременностях, осложненных гестационным диабетом, и 13% при неосложненных беременностях; p=0,008). Полученные авторами исследования данные свидетельствуют, что в целом женщины с СПКЯ могут иметь патологические изменения плаценты, ассоциированные с гипоксическим состоянием, которые, по-видимому, не обусловлены повышенной частотой осложнений беременности.

M.P. Koster et al., Hum Reprod. 2015 Oct 25.

Взаимосвязь между ультразвуковыми характеристиками аденомиоза и выраженностью менструальной боли

Ученые из Великобритании изучили взаимосвязь между ультразвуковыми характеристиками аденомиоза и выраженностью менструальной боли в ходе проспективного обсервационного клинического исследования, проведенного в клинике общей гинекологии университетского госпиталя Лондона. В него было последовательно включено 718 пациенток в периоде пременопаузы в возрасте от 17 до 55 лет, которым проводилось клиническое обследование и ТВУЗИ. При обнаружении аденомиоза морфологические характеристики систематически фиксировались на ультразвуковых сканограммах. Выраженность менструальной боли оценивалась посредством заполнения количественной шкалы оценки (КШО).

По данным ТВУЗИ аденомиоз был диагностирован у 157 из 718 женщин (21,9%). Множественный линейный регрессионный анализ показал, что аденомиоз (диагностированный методом УЗИ) и эндометриоз (диагностированный методом УЗИ или лапароскопии) были значимо ассоциированы с менструальной болью, оцененной по КШО. Кроме того, отмечалась статистически значимая положительная корреляция между выраженностью менструальной боли и числом ультразвуковых характеристик наблюдавшегося аденомиоза.

Таким образом, женщины с выявленными ультразвуковыми характеристиками аденомиоза имели более выраженную менструальную боль, чем женщины без таковых. Положительная корреляция между количеством ультразвуковых характеристик аденомиоза и выраженностью менструальной боли могла бы создать основу для клинически значимой системы классификации аденомиоза. Классификация степени тяжести аденомиоза на основании количества присутствующих ультразвуковых характеристик представляет собой новую концепцию, которую следует проспективно оценить в различных популяциях.

J. Naftalin et al., Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Oct 25.

Подготовила ***Елена Терещенко***

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет

Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю

Ендокринна патологія у віковому аспекті

26-27 листопада, м. Харків

Місце проведення: Харківський національний медичний університет (просп. Леніна, 4, корпус Б).

Пріоритетні питання

- Вплив вікового фактора на формування та характер перебігу ендокринної патології
- Сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з ендокринною патологією
- Удосконалення медичної допомоги в разі ендокринної патології з урахуванням вікових особливостей пацієнтів, структури та перебігу ендокринопатій

Оргкомітет
61002, м. Харків, вул. Артема, 10,
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
Тел.: +38 (057) 700-45-39, +38 (057) 700-45-42; тел./факс: +38 (057) 700-45-38
e-mail: *org@ipep.com.ua*

Відповідальні особи
Козаков Олександр Вікторович, тел.: +38 (067) 571-86-00
Ільїна Ірина Михайлівна, тел.: +38 (050) 838-13-05
(формування програми та збірника тез)
Зубко Михайло Іванович, тел.: +38 (067) 911-01-27 (розміщення в готелях)

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Універсальна клініка «Оберіг»
International Center for Endoscopic Surgery (CICE, France)
Тренінговий центр «ЕНДОФОРС»

10-11 грудня 2015 року, м. Київ
проводять реєстрову[1] традиційну для лікарів-гінекологів (хірургів)

VII Міжнародну конференцію

«НОВЕ ОБЛИЧЧЯ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ХІРУРГІЇ 2015»

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:
Україна, 03057, м. Київ, вул. В. Гетьмана, 6, конференц-зал готелю **«Космополіт».**
Прямі трансляції оперативних втручань з операційних **клініки «Оберіг»**
Початок конференції: четвер, **10 грудня о 08:00**
Закінчення конференції: п'ятниця, **11 грудня о 17:30**

СПІКЕРИ КОНФЕРЕНЦІЇ:
Реваз Бочорішвілі *(Франція)*, **Жан-Люк Пулі** *(Франція)*, **Антоніо Сетубал** *(Португалія)*, **Томас Рьомер** *(Німеччина)*, **Томаш Пашковський** *(Польща)*, **Олександр Попов** *(Росія)*, **В'ячеслав Камінський** *(Україна)*, **Тетяна Татарчук** *(Україна)*, **Владлена Дубініна** *(Україна)*

КРАЇНИ–УЧАСНИКИ:
Франція, Португалія, Німеччина, Польща, Росія, Україна

Тематика конференції:
хірургічне лікування міоми матки, трубного безпліддя та ендометріозу у жінок з репродуктивними намірами. Традиційно у форматі даного заходу передбачені прямі трансляції оперативних втручань з операційних універсальної клініки «Оберіг» та можливість спілкування з провідними експертами-хірургами під час операцій.
Будуть також розглянуті питання організації репродуктивної допомоги в Україні.

Кількість учасників обмежена - 250-300 осіб.
Участь в конференції лише для зареєстрованих учасників.
Реєстрація обов'язкова. Початок реєстрації 5 жовтня 2015 року.
Порядок реєстрації передбачатиме он-лайн реєстрацію та підтвердження – слідкуйте за інформацією на сайті:
www.oberig.ua та **www.endoforce.com.ua**

Реєстрація вважатиметься здійсненою, якщо у відповідь на Ваш електронний лист Ви отримаєте лист-підтвердження.
Реєстраційний внесок включає участь в роботі конференції (2 дні), харчування, пакет матеріалів конференції, 2 CD з відеоматеріалами презентації та оперативних втручань, сертифікат учасника конференції.
При реєстрації до 1 листопада 2015 року складає – **2 200** грн.
При реєстрації після 2 листопада 2015 року складає – **2 600** грн.

Контактна інформація Оргкомітету конференції:
Електронна адреса (в тому числі і для реєстрації): **conference@oberig.ua**
Телефон: **044 521 03 47**
Відповідальна особа від Оргкомітету заходу – **Ольга Шатинська.**

[1] Захід внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науковопрактичних конференцій, які проводяться у 2015 році за №231 (ст.86).

За підтримки: STORZ KARL STORZ ENDOSKOPE, GEDEON RICHTER, BAYER, General Electric
Інформаційна підтримка: видавничий дім «Здоров'я України», журнал «З турботою про Жінку»

м.київ, вул. зоологічна, 3в 521 03 03 obepir www.oberig.ua

ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

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

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

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

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

Повідомлення

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ"Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя" **ВКФ „Приватбанк", Розрахунковий центр**
Розрахунковий рахунок: МФО банку:
Код ЄДРПОУ: 3 8 4 1 9 7 8 5 2 6 0 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:

Квитанція

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

Е.Б. Рудакова, д. мед. н., профессор, **Л.Ю. Замаховская, Т.В. Стрижова,** к. мед. н., **О.Б. Трубникова,** к. биол. н., **Л.В. Татаринова, Ю.Б. Дьякова,** ГБУЗ «Московский областной перинатальный центр»

Замершая беременность как актуальная проблема клинической репродуктологии при проведении программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов

Несмотря на большой объем знаний, которыми владеет современная медицина для диагностики, лечения, прогнозирования преждевременного прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши, в том числе замершие беременности, являются наиболее частым осложнением беременности и составляют 10-20% от всех клинических случаев. 80% этих потерь приходятся на ранние сроки гестации [1]. Определение частоты развития данной патологии – достаточно сложная задача, так как не всегда учитываются биохимические беременности, которые могут быть подтверждены документально только при определении в крови бета-хорионического гонадотропина человека. Особенно явно указанная проблема становится заметна в аспекте вспомогательных репродуктивных технологий. По сути, неудачу экстракорпорального оплодотворения через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки также можно рассмотреть как выкидыш на очень раннем сроке. Прекращение развития беременности на стадии доклинических проявлений нуждается в тщательном анализе и изучении. В отечественной и зарубежной литературе, по данным различных авторов, частота невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) варьирует от 18,5 до 32%. При этом существенных различий между частотой выкидышей в «свежих» и криопротоколах выявлено не было.

Индуцированная беременность и невынашивание

На современном этапе высокие медицинские технологии позволяют получить методом ЭКО и ПЭ развивающуюся маточную беременность в 40% случаев (по данным РАРЧ от 2014 г.). Индуцированную беременность можно рассмотреть как результат сложного взаимодействия организма матери, эмбриона и внешних воздействий, таких как медикаментозные препараты; манипуляции, производимые репродуктологом и эмбриологом; временное пребывание гамет и эмбрионов вне организма женщины; воздействие окружающей среды. Позитивным результатом этих взаимодействий можно считать клиническую беременность, подтвержденную ультразвуковым исследованием с визуализацией плодного яйца, желточного мешка, эмбриона и его сердцебиения. Однако более правильно регистрировать как достигнутый результат рождение здорового ребенка («take home baby»), а не сам факт наступления беременности. Сложнее расценить отрицательный результат и выделить те решающие факторы, которые сдвинули чашу весов в сторону неудачной попытки. Выкидыши (в том числе неразвивающиеся, а также непрогрессирующие биохимические беременности) – краеугольный камень, о который порой разбиваются усилия врачей-репродуктологов и надежды пациентов.

Причины невынашивания беременности после ЭКО и ПЭ

К причинам, вызывающим преждевременное прерывание беременности на ранних сроках, относятся:

- генные и хромосомные мутации;
- анатомические особенности;
- тромбофилии;
- иммунные нарушения;
- инфекционно-воспалительные заболевания;
- эндокринные нарушения и заболевания [1].

Все это в полной мере относится и к беременности после ЭКО и ПЭ.

Кроме того, широко обсуждаются такие факторы, как:

- возраст матери;
- курение;
- эндометриоз;
- высокий индекс массы тела (ИМТ) и ожирение;
- десинхронизация созревания эндометрия, фолликулогенеза и эмбриогенеза в протоколах ЭКО;
- низкий овариальный резерв;
- синдром гиперстимуляции яичников;
- качество яйцеклеток и переносимых эмбрионов;
- морфофункциональные особенности спермы пациентов;
- применение ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит) и других дополнительных эмбриологических методик.

Доказанные патологические факторы

На сегодняшний день доказанными с помощью рандомизированных контролируемых клинических исследований считаются генетические причины и антифосфолипидный синдром (АФС) (вариант приобретенной тромбофилии) [15].

Что касается генетических причин, то известно, что большинство хромосомных аномалий в первом триместре беременности возникают *de novo* и чаще обусловлены материнским фактором (прежде всего играет роль возраст пациентки). Данное наблюдение совпадает и с нашим клиническим опытом. Если же невынашивание является привычным, то у 3-5% супружеских пар с указанной патологией один из партнеров имеет сбалансированную структурную аберрацию. Внедрение метода биопсии бластомеров или трофэктодермы эмбрионов (преграви дарная генетическая диагностика) в клиническую практику отделений вегетативно-резонансного тестирования (ВРТ) позволяет снизить риск возникновения спорадических неразвивающихся беременностей [2]. Кроме того, по мнению некоторых ученых, причиной привычного невынашивания может быть повторяющаяся анеуплоидия у эмбрионов [3]. Существует мнение, что применение DHAS у женщин с низким овариальным резервом при подготовке к ВРТ снижает частоту возникновения анеуплоидий, а следовательно, профилактирует ранние выкидыши у данной группы пациенток [15]. Однако в настоящее время генетические нарушения не имеют разработанных клинических лечебных подходов (что не исключено в будущем). Основными профилактическими направлениями являются медико-генетическое консультирование и преимплантационная генетическая диагностика (ПГД).

Вторая доказанная причина невынашивания беременности – АФС. Привычное невынашивание в анамнезе наряду с тромбозами является клиническим критерием для постановки данного синдрома. Лабораторные критерии: постоянное присутствие в крови волчаночного антикоагулянта, антител класса G или M к кардиолипину или антител к β2-гликопротеину 1 в среднем или высоком титре [4].

Что касается остальных видов тромбофилий (кроме АФС), то на данном этапе изучения вопроса их относят к вероятным причинам невынашивания беременности. Хотя исследования в этой области ведутся в течение трех десятилетий, вопрос гиперкоагуляции требует дальнейшего изучения. При нормально протекающей беременности процессы фибринолиза и фибринообразования в ходе имплантации находятся в равновесном состоянии, обеспечивая полноценную инвазию трофобласта. Это объясняется тем, что в ходе имплантации бластоцисты происходит разрушение экстрацеллюлярного матрикса посредством «контактного ингибирования» ферментами, а в эндометрии под влиянием прогестерона запускаются механизмы, регулирующие фибринолиз и гемостаз для предотвращения образования геморрагий [9]. Для тромбофилий является общим патогенетический процесс рассогласования этих двух противоположных процессов в сторону усиления фибринообразования. На ранних сроках тромбофилии способны вызывать неполноценную инвазию трофобласта вплоть до прекращения развития беременности, а на более поздних – нарушать процесс плацентации, ухудшать перфузию плаценты, способствуя развитию таких грозных осложнений беременности, как гестоз, преэклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты. Следовательно, чем раньше проводить противотромботическую терапию, тем лучше исход беременности [4, 14]. Различают приобретенные (резистентность к С-активированному белку, гипергомоцистеинемия вследствие дефицита фолиевой кислоты или витамина B_6 и B_{12} в рационе и собственно АФС) и наследственные тромбофилии. Лейденская мутация и мутация гена протромбина являются наиболее часто встречающимися среди наследственных тромбофилий у европейской расы, а следовательно, требуют диагностики в случае постановки диагноза «привычный выкидыш». До сих пор отсутствует консенсус среди специалистов в отношении того, какие именно гены следует исследовать для диагностики тромбофилий при привычном невынашивании. Однако чем больше выявляется мутаций у обследуемой пациентки, тем выше риск развития осложнений беременности [9].

ИМТ и предрасположенность к невынашиванию

Заслуживают интерес работы, связывающие высокий риск самопроизвольного выкидыша в программе ЭКО и ПЭ с величиной ИМТ. Интересно, что между избыточной массой тела и гиперкоагуляцией также выявлена взаимосвязь [9, 13]. Доказанным фактом является утверждение, что метаболические нарушения могут приводить к патологическим отклонениям в системе гемостаза и способствовать проблемному течению беременности на любом сроке. Так, у женщин, имеющих ИМТ между 25 и 35, частота клинических выкидышей более чем в два раза выше по сравнению с пациентками с нормальной массой тела. Высокий ИМТ сопряжен с гиперинсулинемией, что само по себе является независимым фактором риска самопроизвольного выкидыша как при естественном зачатии, так и после лечения методами ВРТ. Механизм невынашивания связан со снижением в эндометрии экспрессии факторов, которые принимают непосредственное участие в имплантации. Еще одним фактором, способным усугублять дисфункцию эндометрия, является дисбаланс стероидных гормонов и цитокинов; он также связан с высоким ИМТ. Гормон лептин, вырабатываемый жировой тканью, принимает участие в регуляции ангиогенеза и секреторной трансформации эндометрия, а следовательно, влияет на имплантацию. Постоянный высокий уровень лептина, наблюдаемый при ожирении, может усугублять инсулинорезистентность и способствовать нарушению инвазии трофобласта. Landres и соавт. (2010), проанализировав кариотип абортусов после самопроизвольных выкидышей в первом триместре, выявили увеличение количества эмбрионов с анеуплоидией у женщин, ИМТ которых превышал 25 по сравнению с женщинами того же возраста с нормальным ИМТ [16-21].

Мужской фактор

При рассмотрении проблемы невынашивания после ЭКО и ПЭ не следует упускать из вида мужской фактор. У 42% мужей женщин с привычным невынашиванием выявляются нарушения сперматогенеза: олигоспермия, полиспермия, тератоспермия, лейкоцитоспермия, снижение белков фертильности. Клинически диагностируются хронический простатит, уретрит, имеют место эпизоды перенесенных в анамнезе инфекций, передающихся половым путем. Все это способствует снижению фертильности спермы [10]. Следовательно, невынашивание нужно рассматривать как общую проблему супругов и привлекать к диагностике и лечению данной патологии врачей-андрологов.

Имплантация как основа успешной беременности

Ключевым патогенетическим моментом неудач ЭКО и очень ранних репродуктивных потерь вне зависимости от провоцирующих факторов является отсутствие или неполноценная имплантация. После того как эмбрион после переноса попадает в полость матки, наступает важнейший этап – инвазия бластоцисты и децидуальная трансформация эндометрия (первый критический период беременности). Децидуализация эндометрия совпадает во времени с «окном имплантации» и является прогестеронзависимым процессом [5]. Прогестерон контролирует выработку цитокинов естественными киллерами, проявляя, таким образом, свой иммуномодулирующий эффект (King et al., 1999; Emmer, Steegers, Johnson et al., 1999). Гистологами были описаны особенности децидуализации в зависимости от причины невынашивания. Так, имеются данные, что при гипопрогестеронемии отмечается отставание цитотрофобластической инвазии на 2-3 нед и резкое снижение уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). При этом пациентки, у которых был осуществлен забор фолликулярной жидкости в ходе трансвагинальной пункции, составляют группу риска по гипопрогестеронемии и недостаточности желтого тела

в силу нарушения физиологии овуляции. При воспалительных и гормональных изменениях функциональная неполноценность эндометрия выражена значительнее в сравнении с изолированной гипопрогестеронемией. Цитотрофобластическая инвазия снижается или вовсе останавливается, так и не достигнув гемохориального типа, уровень ХГЧ также резко снижается. Если же причина в аутоиммунных или генетических нарушениях, децидуализация эндометрия, как правило, происходит адекватно на фоне незначительного снижения уровня ХГЧ крови. Иммунные нарушения сопровождаются гиперпродукцией и гиперактивностью децидуальных естественных киллерных клеток, оказывающих цитотоксическое действие на клетки трофобласта [7, 8]. Причиной, связанной непосредственно с ЭКО, может быть сдвиг «окна имплантации» и нарушение рецептивности эндометрия (так называемая преждевременная лютеинизация). Повышение прогестерона до введения триггера овуляции способствует преждевременной секреторной трансформации эндометрия, десинхронизации дифференцировки эндометрия и эмбриогенеза, что снижает частоту наступления беременности в протоколах с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов. Существует мнение, что более высокая курсовая доза гонадотропинов, используемая при стимуляции суперовуляции, отрицательно влияет на состояние эндометрия. Неадекватный ответ пациенток на гормональную стимуляцию может выражаться ускоренным созреванием и гибелью децидуальных клеток. Гистологически при неразвивающейся беременности, в том числе после ЭКО, имеют место выраженные регрессивные изменения децидуальной оболочки, которые проявляются в виде нарушения межклеточных взаимодействий, осуществляемых через эффекторные молекулы, факторы роста и цитокины. Профилактикой данного ятрогенного осложнения является подбор адекватной дозы препаратов для стимуляции суперовуляции, а в случае, если наблюдается преждевременная лютеинизация, – отмена переноса и витрификация полученных эмбрионов [6]. Рассматривая процесс взаимодействия эмбриона и эндометрия, представляют интерес проведенные в 2013 году исследования, в ходе которых была выявлена способность эндометрия «распознавать» качество переносимых в матку эмбрионов [23]. В присутствии эмбриона плохого качества запускается каскад цитокиновых реакций, беременность не наступает. Когда же эндометрий контактирует с эмбрионом высокого качества, включается миграционный ответ и механизмы, направленные на имплантацию. При привычном невынашивании селективные функции нарушаются, эндометрий не распознает качество эмбрионов.

Меры по сохранению беременности после ЭКО и ПЭ и профилактике эмбриоплацентарной недостаточности

В отделении вспомогательных репродуктивных технологий МОПЦ частота преждевременного прерывания беременности (самопроизвольный аборт, неразвивающаяся или биохимическая беременность) в 2013-2014 гг. составила 22,9% от всех клинических беременностей. При этом в 99% всех исследуемых нами случаев остановка развития беременности произошла до 9 нед гестации включительно, а треть всех неразвивающихся беременностей составили биохимические случаи регистрации беременности, когда плодное яйцо в матке не было визуализировано при плановом дообследовании. Как причина невынашивания тромбофилии выявлены у 82,86% обследуемых, хронический эндометрит – у 28,5%, мужской фактор – у 80%, иммунные нарушения (совместимость по системе антигенов тканевой совместимости, иммунизация к ХГЧ) – у 11,4%. Избыточная масса тела была у 66% пациенток с неразвивающейся беременностью (ИМТ превышал 25), а каждая третья пациентка страдала ожирением. В соответствии с имеющимися литературными данными и опытом нашего отделения у пациенток с неудачей первой попытки ЭКО в виде замершей беременности были проведены комплексные лечебные мероприятия в зависимости от ведущего патогенетического фактора. Группа таких пациенток составила 35 человек.

Назначение препаратов прогестерона являлось ключевым моментом посттрансферного периода в программе ЭКО и ПЭ у всех пациенток, независимо от причины бесплодия. Использовался микронизированный прогестерон растительного происхождения в дозе 600 мг с предпочтительным вагинальным введением. Данный метод обеспечивает высокую биодоступность, быстрый подъем уровня прогестерона в крови с сохранением высоких концентраций в течение 24 ч. Длительность поддержки определялась индивидуально в зависимости от динамики гормонального статуса и обычно продолжалась до 16-20 нед гестации.

При планировании последующих попыток ЭКО и ПЭ у всех пациенток с тромбофилиями за месяц до начала протокола стимуляции суперовуляции нами были применены профилактические меры, согласованные с гематологами, такие как назначение эластической и градуированной компрессии венозного кровотока с помощью компрессионных чулок; при наличии гиперагрегационного синдрома – ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг 1 раз в сутки, сулодексид 250-500 ЛЕ/сут, дипиридамол 75 мг/сут, при наличии тромбинемии – низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе 0,3-0,4 мл/сут под контролем коагулограммы. Все пациентки получали фолиевую кислоту в дозировке не менее 400 мкг/сут. А носительницы мутаций гена MTHFR и гипергомоцистеинемии – от 800 мкг до 4 мг в сутки. Кроме того, необходимыми компонентами лечения таких пациенток являлись комплексные препараты витаминов группы В и полиненасыщенные жирные кислоты.

Проведенное нами комплексное обследование пациенток с ранними эмбриологическими потерями и нарушениями в системе гемостаза, манифестирующими непосредственно в программе, показало, что большинство нарушений сопряжено с наследственной тромбофилией. У 12% пациенток при дополнительном обследовании были выявлены различные, в том числе стертые формы антифосфолипидного синдрома. Подготовка данных пациенток включала проведение антиагрегантной и антикоагулянтной терапии под контролем коагулограммы. Следует отметить, что у 20% исследуемых пациенток АФС сочетался с наследственными формами тромбофилии.

На этапе предгравидарной подготовки пациенток, анамнез которых был отягощен инфекционно-воспалительными заболеваниями, перед программой ЭКО и ПЭ в комплекс лечебных мероприятий входили этиотропная и/или противовирусная терапия, иммуномоделирующая терапия, метаболическая терапия, эфферентные методы лечения, физиотерапия, фазовая гормонотерапия. В посттрансферном периоде применялись препараты микронизированного прогестерона вагинально с учетом гипопрогестеронемии. В отдельных случаях в связи с тем, что на самых ранних сроках гестации ХГЧ предотвращает регрессию желтого тела, тем самым поддерживая продукцию эндогенного прогестерона, назначался ХГЧ в виде внутримышечных инъекций 1000-1500 МЕ/ампула по схеме на 1-й, 2-й, 5-й, 9-й день переноса эмбрионов. У пациенток, составляющих группу риска или с уже имеющимися клиническими проявлениями синдрома гиперстимуляции яичников, препараты ХГЧ не применялись, так как это могло привести к утяжелению течения синдрома гиперстимуляции яичников и развитию осложнений.

Половые партнеры пациенток при выявлении инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполового тракта, эндокринных, иммунных и других нарушений были консультированы врачом-андрологом. В зависимости от вида нарушений была проведена коррекция: антибактериальная, противовоспалительная терапия, коррекция эндокринных нарушений, стимуляция сперматогенеза на фоне витамино- и антиоксидантной терапии.

Для коррекции иммунных нарушений имплантации в случае несовместимости супругов по системе тканевой гистосовместимости (более трех-пяти совпадений антигенов 2 класса) проводилась терапия отцовскими лимфоцитами до 12 нед беременности либо иммунотерапия осуществлялась иммуноглобулином человеческим нормальным в виде внутривенных инфузий по 25 мл 1 раз в 3 дня – за 6, за 3 и в день проведения ПЭ (на сегодняшний день существуют различные схемы применения препаратов иммуноглобулина).

У 14,3% пациенток иммунные нарушения выявлялись в виде аутоиммунизации к ХГЧ, что могло способствовать дефектам имплантации или повреждению желточного мешка. В случае развития активного аутоиммунного процесса пациентки получали глюкокортикоиды (метилпреднизолон, дексаметазон) и антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины, ацетилсалициловую кислоту) до и непосредственно в программе ЭКО. На этапе подготовки к протоколу также применялся дискретный (центрифужный) плазмаферез. Целесообразность такой терапии решалась совместно с гематологом.

Группе пациенток с метаболическими нарушениями и/или ожирением дополнительно разъяснялась необходимость коррекции массы тела на 5-10% с помощью сбалансированной гипокалорийной диеты (до 2000 ккал/сут), богатой «естественными» антиоксидантами, а также рекомендовалось повышение физической активности на этапе подготовки к программе. По показаниям при наличии инсулинорезистентности применялся метформин в суточной дозе от 500 до 2000 мг, терапия проводилась длительно, в течение 1-12 мес до ПЭ.

После завершения комплексных профилактических и лечебных мероприятий были проанализированы результаты повторных попыток ЭКО и ПЭ у пациенток с неразвивающимися беременностями. В результате повторных попыток 88,57% вновь забеременевших пациенток смогли преодолеть эмбрионический барьер, что подтверждает эффективность такого подхода. Полученные данные подчеркивают исключительную важность и необходимость прилагать все усилия в программах ЭКО и на этапах подготовки к ним для обеспечения полноценной имплантации в посттрансферном периоде.

Выводы

Таким образом, неразвивающиеся беременности после ЭКО и ПЭ являются мультифакторной патологией, имеющей общие патогенетические механизмы с аналогичной патологией в общей популяции. Однако проблема, с которой сталкиваются репродуктологи при проведении программ ЭКО, является более сложной, так как пациентки, нуждающиеся в лечении, имеют заведомо более отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, что требует не только активного воздействия на репродуктивную систему пациенток, но и применения комплексных профилактических превентивных мер. Динамический контроль ранних сроков беременности во время ЭКО и ПЭ открывает новые возможности для их изучения и позволяет проводить профилактику патологии беременности до развития клинической картины прерывания. Детальное изучение причин нарушения беременности с привлечением специалистов смежных специальностей (эмбриологов, андрологов, гематологов), тщательный и индивидуальный подход к профилактике данной патологии являются залогом высокого качества лечения бесплодия с помощью высоких репродуктивных технологий. Полученные нами данные являются предварительными, исследования в этом направлении продолжаются.

Литература

1. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии, 2006. – С. 119-120.
2. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Леонченко В.В. Причины прерывания беременности после ЭКО и ИКСИ в первом триместре: анализ клинических и цитогенетических данных // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 4. – Т. 57. – С. 73-75.
3. Чиряева О.Г., Петрова Л.И., Садик Н.А. и др. Цитогенетический анализ хориона при неразвивающейся беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № 1. – Т. 56. – С. 35-45.
4. Блиннецкая С.Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С. 14.
5. Сидорова И.С., Макаров И.О. Течение и ведение беременности по триместрам, 2009. – С. 20-24.
6. Митюрина Е.В., Перминова С.Г., Дуринян Э.Р. Преждевременная лютеинизация в программах вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с аналогами гонадотропин-рилизинг гормона // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8-2. – С. 26.
7. Бакотина И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – С. 26.
8. Давнян Е.Л. Неразвивающаяся беременность I триместра: патогенез и профилактика. – М., 2006. – С. 13.
9. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. – МИА, 2006. – С. 172-175.
10. Рудакова Е.Б., Есипович Т.В. Оптимизация беременности после ЭКО и ПЭ, осложненной угрозой прерывания. http://repromed.kz/pregnancytcontrol/39-optimizaciya-taktiki-vedeniya-beremennosti-posle-eko-i-pe-oslozhnennoy-ugrozoy-preryvaniya.html.
11. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. – М., 2013. – С. 20-21.
12. Рудакова Е.Б., Бесман И.В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 46-48.
13. Соколов Е.И., Манухин И.Б., Мочалов А.А., Невзоров О.Б. Нарушения в системе гемостаза у беременных с метаболическим синдромом // Лечащий врач. – 2011. – № 3. – С. 43-47.
14. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Первый триместр беременности и роль витаминно-минеральных комплексов // РМЖ. – 2011. – № 20. – С. 1223-1227.
15. Mlyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J Thomb Haermost 2006; 4 (2): 295-306.
16. Gleicher N., Ryan E., Weghofer A., Blanco-Mejia S., Barad D.H. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study // Reproductive Biology and Endocrinology. 2009; 7: 108.
17. Rittenberg V., Sobaleva S., Ahmad A., Oteng-Ntim E., Bolton V., Khalaf Y., Braude P., El-Toukhy T. Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer // Human Reproduction. 2011. Vol. 26. № 10. P. 2642-2650.
18. Tian L., Shen H., Lu Q., Norman R.J., Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment // J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1430-1433.
19. Craig L.B., Ke R.W., Kutteh W.H. Increased prevalence of insulin resistancein women with a history of recurrent pregnancy loss // Fertil Steril. 2002; 78: 487-490.
20. Kawamura K., Sato N., Fukuda J., Kodama H., Kumagai J., Tanikawa H., Murata M., Tanaka T. The role of leptin during the development ofmouse preimplantation embryos // Mol Cell Endocrinol. 2003; 202: 185-189.
21. Landres I.V., Milki A.A., Lathi R.B. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight // Hum Reprod. 2010; 25: 1123-1126.
22. Mitchell M., Armstrong D.T., Robker R.L., Norman R.J. Adipokines: implications for female fertility and obesity // Reproduction. 2005; 130: 583-559.
23. Macklon et al., ESHRE, 2013. Oral 098.

Печатается в сокращении.
Статья впервые опубликована в журнале «Лечащий врач», №3, 2015.

Лабораторная диагностика

Добавляет ценность диагнозу
СИНЭВО
медицинская лаборатория
ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

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

Синдром поликистозных яичников: лабораторная диагностика гиперандрогенного статуса женщины

В октябре 2014 г. в журнале European Journal of Endocrinology была опубликована статья, посвященная позиции Европейского общества эндокринологов в вопросах диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ),– «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology». Высокий интерес к данному патологическому синдрому связан с высокой распространенностью СПКЯ – до 15% женщин репродуктивного возраста имеют данное заболевание.

Вопросы оптимального комплекса современных лабораторных тестов и методы их использования играют ключевую роль в диагностическом алгоритме обследования данных женщин. Мы предлагаем вниманию читателей краткий обзор основных рекомендаций данного руководства по оценке андрогенного статуса женщины.

Оценка андрогенного статуса: лабораторная диагностика

Гиперандрогения является одним из диагностических критериев постановки диагноза СПКЯ. Равнозначную роль играет как биохимическая, так и клиническая гиперандрогения, и не всегда клиническая сопровождается повышенными уровнями андрогенов в крови. Какой же перечень гормонов необходим для оценки андрогении и какие диагностические алгоритмы предлагаются практическому врачу в зависимости от результатов исследования?

Ключевым гормоном оценки андрогенного статуса первой линии остается определение уровня общего тестостерона – это основной циркулирующий активный андроген. Он представлен гормонально неактивной фракцией (около 60% общего уровня тестостерона), связанной с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и гормонально активной фракцией, состоящей из двух видов: связанной с альбумином (в среднем 38-39%) и свободной (1-2%). Таким образом, уровень синтеза ГСПГ определяет уровни биологически активного тестостерона, и за счет высокого уровня синтеза ГСПГ, который стимулируют эстрогены, у женщин данная фракция невысокая.

Определение уровня общего тестостерона в сыворотке крови проводится для установления биохимической гиперандрогении при постановке диагноза СПКЯ. Исключения составляют андроген-секретирующие опухоли, при которых история болезни с быстрым прогрессированием симптомов вирилизации позволяет заподозрить опухолевый источник избытка андрогенов. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов, его можно определять в любой день менструального цикла, поскольку вариации незначительны. Однако не всегда с помощью традиционных методов лабораторной диагностики удается обнаружить повышение уровня общего тестостерона (частично это связано с возможностями данных методов). Для решения этих вопросов предлагается использование более чувствительных и специфичных методов лабораторной диагностики: газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) или жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС), которые рекомендованы в качестве золотого стандарта оценки стероидных гормонов.

Оценка уровней свободного тестостерона, андростендиона и ДГЭА-С

Для определения андрогенного статуса Европейское общество эндокринологов не рекомендует использовать оценку уровня свободного тестостерона, так как результаты могут не соответствовать истинному уровню биологически активного тестостерона. В качестве наиболее чувствительного и более предпочтительного метода оценки биологически активного тестостерона следует рассматривать индекс свободных андрогенов или тестостерона (ИСТ), который рассчитывается как соотношение между уровнем общего тестостерона и ГСПГ. Последние исследования показали высокую диагностическую чувствительность и специфичность в отношении андрогенного статуса определения уровня андростендиона (предшественника тестостерона и эстрогенов), синтез которого происходит в коре надпочечников и гонадах под контролем адренокортикотропного гормона (АКТГ). Оценку уровня дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) рекомендовано использовать в случаях подозрения на андроген-секретирующие опухоли.

Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ)

В документе Европейского общества эндокринологов отмечается, что исследования показали высокую точность в диагностике СПКЯ, основанной на анализе уровня ГСПГ, которая превосходит эффективность измерения концентраций уровня андрогенов в сыворотке крови. Это позволило рассматривать низкие уровни ГСПГ как суррогатный маркер избытка андрогенов, резистентности к инсулину и предиктора развития метаболического синдрома и гестационного диабета у женщин с СПКЯ. В ряде исследований показано, что полиморфизм гена, кодирующего ГСПГ, может приводить к снижению его уровня у женщин с СПКЯ.

Диагностический алгоритм при повышенном уровне общего тестостерона

При выявлении повышенного уровня тестостерона в сыворотке крови прежде чем устанавливать диагноз СПКЯ, необходимо провести дифференциальную диагностику с другими причинами повышенной концентрации андрогенов. В случаях увеличения уровня тестостерона более чем в два раза необходимо исключать вероятность андроген-секретирующей опухоли. В данном случае, в первую очередь рекомендуется определение уровня ДГЭА-С в комплексе с инструментальными методами визуализации надпочечников. Учитывая, что ДГЭА-С на 90% синтезируется в надпочечниках, он признан маркером дифференциальной диагностики источника гиперандрогении. В случае получения нормального уровня ДГЭА-С следует рассматривать диагноз гипертекоза, обычно связанного с инсулинорезистентностью или андроген-секретирующей опухолью яичников. При этом необходимо принимать во внимание возможность определения низких уровней ДГЭА-С в случае дефекта фермента сульфатазы или рака коры надпочечников. По этой причине для исключения надпочечникового генеза комплекс обследования обязательно необходимо дополнять инструментальными методами, например, компьютерной томографией. С другой стороны, при наличии опухоли яичников повышение уровня тестостерона может зависеть от лютеинизирующего гормона. Это может привести к снижению уровня тестостерона на фоне приема некоторых препаратов: агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), содержащих эстроген-прогестин и ципротерона ацетат. Поэтому при интерпретации результатов уровня тестостерона в крови необходимо учитывать лекарственный анамнез и дополнять инструментальными методами визуализации яичников. В отдельных случаях увеличение уровня общего тестостерона может быть связано со значительным усилением синтеза ГСПГ в результате применения препаратов с эстрогенной активностью (тамоксифен, ралоксифен) или в случае наличия заболевания щитовидной железы (гипертиреоза) или печени, в частности, портальной гипертензии с первичным циррозом.

В случаях незначительного повышения уровня тестостерона наиболее вероятным (при наличии других диагностических признаков) является диагноз СПКЯ. Однако Европейское общество эндокринологов отмечает необходимость обязательного исключения неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы – определение базального и АКТГ-стимулированного уровня 17-оксипрогестерона (17-ОНР) и синдрома Кушинга с оценкой уровня секреции кортизола, в том числе с проведением малой дексаметазоновой пробы.

Диагностический алгоритм при нормальном уровне общего тестостерона

В практической работе специалист может столкнуться с проблемой отсутствия повышения уровня общего тестостерона на фоне клиники гиперандрогении. Какой алгоритм обследования в данном случае рекомендуется использовать?

Европейское общество эндокринологов рекомендует провести тестирование уровня тестостерона альтернативным методом – ЖХ-МС/МС. Однако в Украине данная методика недоступна. В Европе этот лабораторный метод доступен, но не является широко распространенным, поскольку достаточно дорогой. Одним из наиболее доступных диагностических тестов выявления гиперандрогении является определение уровня ГСПГ, который снижен в большинстве клинических случаев СПКЯ. Определение уровня ГСПГ и общего тестостерона с последующим расчетом индекса свободного тестостерона с использованием стандартных формул является наиболее оптимальным диагностическим решением оценки андрогенного статуса в случаях нормального уровня общего тестостерона.

Европейское общество эндокринологов отмечает, что изменение чувствительности к рецепторам андрогенов (генетически детерминированное) может выступать одной из причин гиперандрогении при нормальном уровне свободного тестостерона. Однако данная мутация гена не является маркером наследственного генеза СПКЯ.

Заключение

Согласно Роттердамским критериям 2003 г., гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая) является одним из диагностических критериев постановки диагноза СПКЯ. Лабораторные методы диагностики позволяют оценить не только уровень синтеза андрогенов, но и место синтеза (яичники или надпочечники), а также провести дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенией. Сегодня оптимальный комплекс оценки андрогенного статуса, рекомендованный Европейским обществом эндокринологов, включает в себя:

- **Определение уровня общего тестостерона.** Оценка уровня общего тестостерона проводится на первичном этапе для выявления избытка синтеза андрогенов.
- **Определение индекса свободного тестостерона.** Данный расчетный показатель основан на определении уровня общего тестостерона и уровня ГСПГ в одной пробе, который признан наиболее чувствительным маркером биохимической гиперандрогении и отражает уровни биологически активного тестостерона, определяющего клинические проявления у женщины. Использование данного маркера особенно необходимо в случаях нормальных уровней тестостерона.
- **Определение уровня андростендиона**. Данный андроген, обладающий невысокой андрогенной активностью, являясь предшественником тестостерона и эстрогенов, сегодня предлагается как оптимальный чувствительный скрининговый маркер оценки андрогенного статуса. Необходимость определения данного андрогена имеет особое значение в случаях получения нормальных уровней общего тестостерона.
- **Определение уровня ДГЭА-С.** При выявлении повышенного уровня общего тестостерона необходимо исключить надпочечниковый генез гиперандрогении. В данном случае оптимальным тестом является определение уровня ДГЭА-С, 90% синтеза которого происходит в надпочечниках. Однако следует учитывать вероятность получения нормальных или сниженных уровней данного андрогена в случаях наличия дефекта энзима сульфатазы или адренокортикального рака. Поэтому в таких случаях для исключения объемного образования необходимой является визуальная оценка надпочечников.

Выявление биохимической гиперандрогении у женщины с подозрением на СПКЯ требует исключения заболеваний, сопровождающихся повышенным синтезом андрогенов и требующих этиопатогенетического лечения. Согласно данному документу Европейского общества эндокринологов, необходимо обязательно исключать ВДКН, обусловленную в первую очередь недостаточностью 21-гидроксилазы. Наиболее оптимальным тестом признано определение уровня 17-ОРН, андростендиона, которые повышаются на фоне снижения уровня кортизола. Другая патология, которая требует исключения в данном случае – синдром Кушинга. В качестве оптимального комплекса скрининговых тестов для исключения гиперкортизолемии рекомендуется проведение анализа содержания свободного кортизола в суточной моче, в слюне в 23:00 либо в крови (малая дексаметазоновая проба с 1 мг).

В документе Европейского общества эндокринологов нет рекомендации относительно исключения гиперпродукции соматотропного гормона (акромегалии). Согласно руководству Общества эндокринологов США, акромегалию целесообразно исключать, учитывая, что повышенные уровни инсулиноподобного фактора роста-1 являются одним из патогенетических механизмов в развитии инсулинорезистентности и гиперандрогении (R.S. Legro, S.A. Arslanian, D.A. Ehrmann et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. Published online October 24, 2013).

Список литературы находится в редакции.

G. Conway et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology, Eur J Endocrinol. 2014 Oct; 171(4): P. 1-29.

ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК

сінево
медична лабораторія

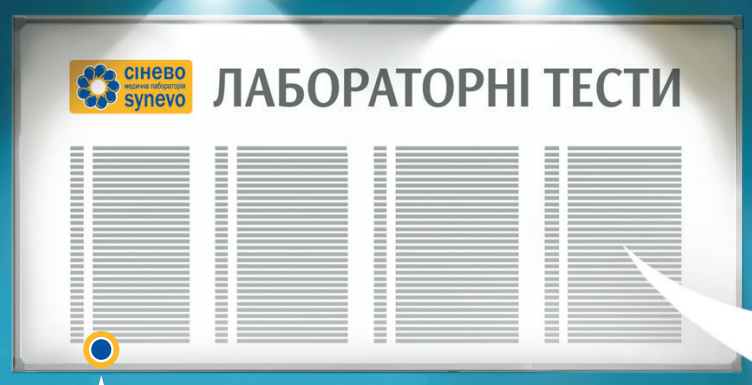
Понад 150 лабораторних центрів у 34 містах України

>15’000 ЛІКАРІВ ОБРАЛИ «СІНЕВО»

Міжнародний контроль якості

Найкраще світове обладнання

Автоматизований лабораторний процес



Більше ніж 1500 лабораторних тестів

1134 **Пакет № 15 «Індекс вільного тестостерону»**
(3 показники; тестостерон загальний, глобулін, який зв’язує статеві гормони, ІВТ)

1575 **Пакет № 133 «Гіперандрогенні порушення»**
(5 показників; 17-оксипрогестерон, ДГЕА-с, індекс вільного тестостерону)

0 800 50 70 30
безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab