



Гінекологія

Акушерство

Репродуктологія

№ 1 (21)  
березень 2016 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 89326



Член-корреспондент  
НАМН України

Татьяна Татарчук

Современные режимы  
менопаузальной  
гормональной терапии

Читайте на сторінці 16



Доктор медичних наук,  
професор

Ірина Вовк

Ранні репродуктивні  
втрати: етіологія,  
патогенетичні аспекти,  
діагностичні  
та лікувальні заходи

Читайте на сторінці 37



Доктор медичних наук,  
професор

Ірина Жабченко

Предродовая  
психологическая  
реабилитация  
при токофобии

Читайте на сторінці 28



Доктор медичних наук

Дмитро Коньков

Преэклампсія  
та еклампсія:  
у фокусі –  
інфузійна терапія

Читайте на сторінці 46



Кандидат медичних наук

Алиса Лиманская

Идиопатическая  
тромбоцитопеническая  
пурпура при беременности:  
цифры и факты

Читайте на сторінці 56

**АРОМАЗИН**  
25 МГ екземестан

**TIME 2 SWITCH**

**ЧАС ДЛЯ ПЕРЕХОДУ\***

- Статистично значуще покращення виживаності без ознак захворювання у порівнянні з тамоксифеном (P<.001)<sup>1</sup>
- Статистично значуще покращення загальної виживаності у порівнянні з тамоксифеном (P<.04)<sup>1</sup>
- Добре вивчений профіль безпеки при тривалому застосуванні<sup>1</sup>

\* Аджувантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози ранніх стадій з позитивною пробою на естрогенові рецептори у період постменопаузи після 2-3 років початкової ад'ювантної терапії тамоксифеном.

<sup>1</sup> LITVINSKYI A, Bliss J, Kilburn S, Coleman R.E. et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the Intergroup Exemestane Study. J Clin Oncol. 2012;30(7):709-717.

АРОМАЗИН (екземестан) таблетки, скриті оболонкою, по 25 мг; 30 або 100 таблеток у упаковці.

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

**Показання до застосування:** Ад'ювантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози ранніх стадій з позитивною пробою на естрогенові рецептори у період постменопаузи після 2-3 років початкової ад'ювантної терапії тамоксифеном. Лікування поширеного раку молочної залози у жінок з раннім чи пізнім постменопаузним статусом, у яких виявлено прогресування хвороби після терапії антиестрогенами. Не була продемонстрована ефективність у пацієнток з негативною пробою на естрогенові рецептори. Протипоказання: Аромазин протипоказаний пацієнткам з гіперчутливістю до активного інгредієнта препарату або до будь-якого іншого компонента препарату. Препарат також протипоказаний жінкам у передменопаузальному періоді, жінкам у період вагітності або годування груддю. Спосіб застосування та дози: Аромазин застосовують перорально по 25 мг щоденно, один раз на добу, бажано після їжі. У пацієнток, із раком молочної залози на ранніх стадіях, лікування за допомогою Аромазину необхідно продовжувати до завершення п'ятирічної послідовної ад'ювантної гормональної терапії (продовження терапії Аромазин, після застосування тамоксифену) або до виникнення рецидиву пухлини. У пацієнток з поширеним раком молочної залози лікування Аромазин слід продовжувати, поки прогрес пухлини очевидна. Пацієнткам із недостатністю функції печінки або нирок корекція дози не потрібна. Не рекомендується застосовувати у дітей. Побічні реакції: Найчастішими небажаними явищами були: приливи, артралгія, стомлюваність, анорексія, безсоння, депресія, запаморочення, головний біль, збільшення потовиділення, зап'ястий тунельний синдром, нудота, біль у животі, блювання, запор, диспепсія, діарея, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубину в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, висипання, алопеція, біль у суглобах і м'язах, остеопороз, переломи, периферичні набряки, набряки ніг, парестезія, кропив'янка, свербіж. Особливості застосування: До початку лікування інгібіторами ароматази потрібно проводити оцінку рівнів 25-гідроксид вітаміну D в організмі. У період ад'ювантної терапії препаратом жінкам, які страждають на остеопороз, або є ризик його виникнення, слід оцінити параметри мінеральної щільності кісток за допомогою денситометрії на початку лікування, за ними потрібно спостерігати, а при необхідності – розпочати терапію остеопорозу. Під час застосування препарату пацієнткам слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. У пацієнток з ураженням нирок тяжкого ступеня та у пацієнток з ураженням печінки середнього або тяжкого ступеня коригування дози не потрібне (більш детально – див. інструкція). Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Аромазин не повинен застосовуватися з лікарськими засобами, що містять естроген, оскільки при одночасному застосуванні вони мають негативну фармакологічну дію (більш детально – див. інструкція). Фармакологічні властивості: Аромазин є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібний за своєю структурою до природної речовини андростандіон. Категорія відпуску: За рецептом. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C в недоступному для дітей місці. Реєстраційне посвідчення: №ЦА/4769/01/01 від 21.05.2015

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 291-60-50. WUKAR00215019

# Гінофлор<sup>®</sup>

знижує кількість рецидивів вагінітів  
будь - якої етіології **У 1,6 РАЗА**

**ДОВЕДЕНО\***

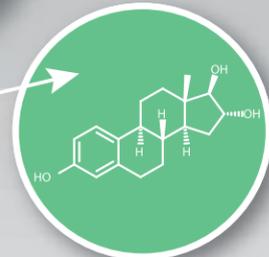


**ЛАКТОБАКТЕРІЇ**  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - продукуючі



+

**ЕСТРІОЛ**  
мікродоза 0,03 мг



**Тому що,**

**Лактобактерії + Естріол**

**більше, ніж**

**тільки лактобактерії**

- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** виконують свою роль тільки прикріпившись до вагінального епітелію
- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** прикріплюються тільки до зрілого вагінального епітелію
- ✓ **ЕСТРІОЛ** забезпечує дозрівання злущеного під час запального процесу епітелію піхви, щоб лактобактерії прикріпилися

\* E. Ozkinay, M.C. Terek, M. Yayı, R. Kaiser, P. Grob, G. Tuncay © RCOG 2004 BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 112, 234-240

# Эффективность живых лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии и предотвращения рецидивов и реинфекций

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования с участием 360 женщин

**Вагинальные инфекции – наиболее распространенная причина обращения женщин к гинекологам и дерматовенерологам. Бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз и трихомониаз относятся к трем наиболее часто встречающимся вагинальным инфекциям во всем мире. Хотя антиинфекционная терапия доступна и обычно высокоэффективна в отношении эрадикации патогенных микроорганизмов, добиться пролонгированного эффекта зачастую невозможно в связи с частым рецидивированием. Более того, неудовлетворительные результаты могут быть получены и в так называемых осложненных случаях, включающих рецидивирующий БВ или рецидивирующий кандидоз, а также «промежуточный» БВ, который с недавнего времени выделен некоторыми авторами в самостоятельное заболевание, называемое аэробным вагинитом. Все эти заболевания в недостаточной мере поддаются стандартной антиинфекционной терапии.**

Для того чтобы правильно подобрать лечение в каждом конкретном случае вагинальной инфекции, необходимо четко знать, в каком состоянии находится вагинальная экосистема. В нормальной микрофлоре доминируют лактобактерии, а именно штаммы, продуцирующие и молочную кислоту для снижения вагинального pH, и бактериоцины. Перекись водорода как один из бактерицидных компонентов, продуцируемых лактобактериями, обязательно присутствует в здоровом влагалище и преимущественно отсутствует у женщин с БВ. Более того, лактобактерии конкурируют с патогенными микроорганизмами за адгезию на эпителиальных клетках.

Другой ключевой фактор, влияющий на вагинальную экосистему, – это местный уровень эстрогенов. Хорошо сбалансированный гормональный статус обеспечивает достаточный уровень эстрогенов, что способствует пролиферации и созреванию вагинального эпителия и соответствующему накоплению гликогена – питательного субстрата для лактобактерий.

**Вагинальные инфекции, как правило, сопровождаются снижением количества лактобактерий, чрезмерным ростом патогенных микроорганизмов и повреждением вагинального эпителия в большей или меньшей степени. Антиинфекционная терапия в дальнейшем также ведет к еще большему снижению количества лактобактерий в зависимости от типа и длительности проводимого лечения.**

Даже такое антигрибковое средство, как клотримазол, продемонстрировало негативное влияние на изменение состава вагинальной флоры и бактерицидную активность в отношении лактобактерий *in vitro*.

**Следовательно, параллельное восстановление защитной микрофлоры и пролиферирующего, зрелого вагинального эпителия являются абсолютно необходимыми с целью предотвращения рецидивирования и реинфицирования.**

**Цель исследования:** изучение эффективности экзогенно введенной комбинации лактобактерий и низкой дозы эстриола для восстановления вагинальной экосистемы после антиинфекционной терапии.

## Материалы и методы

На проведение данного исследования отделом акушерства и гинекологии Медицинского университета было получено одобрение Этического комитета. Клиническое исследование было представлено в соответствии с Хельсинской декларацией и согласовано с GCP-директивой. Женщины были проинформированы о целях и возможных рисках в ходе исследования и дали свое письменное согласие.

Всего в рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование были включены 360 женщин с вагинальными инфекциями. Из женщин, вовлеченных в исследование и получивших антиинфекционную терапию, 240 были включены в тестируемую (группу исследования) и 120 – в плацебо-группу (контрольную).

Время проведения исследований – с февраля 1996 по октябрь 1998 года.

Женщины, которые дали свое письменное согласие, были в возрасте от 17 до 65 лет и страдали трихомониазом, кандидозом, БВ или *Fluor vaginalis*. В перечень критериев исключения входили беременность, гиперчувствительность к антиинфекционным или тестируемым препаратам, вагинальные кровотечения неизвестной этиологии, опухоли генитального тракта или молочных желез, иммуносупрессия или клинически манифестные формы сексуально-трансмиссивных заболеваний (*Neisseria gonorrhoe*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus*, *Human papilloma virus*).

Диагностика вагинальных расстройств основывалась на клинических и микроскопических критериях. Трихомониаз – типичные клинические симптомы и микроскопическое подтверждение *Trichomonas vaginalis* в вагинальном секрете. Кандидоз – белые неводянистые выделения, гиперемия вульвы, вагины, зуд, лабораторное подтверждение присутствия штаммов *Candida* в мазке и роста бактериальной культуры. БВ диагностировали с помощью обнаружения бело-серых, гомогенных выделений с рыбным запахом и выявления *Gardnerella vaginalis*. Диагноз *Fluor vaginalis* устанавливали, когда симптомы вагинальных нарушений присутствовали, но трихомониаз, кандидоз и БВ могли быть исключены. Диагноз *Fluor vaginalis* был подтвержден присутствием большого количества аэробных бактерий в мазке. Высокий процент случаев трихомониаза объяснялся социальной подоплекой выборки пациенток.

Первично все женщины получали стандартизованную антиинфекционную терапию, основанную на диагнозе. Для трихомониаза терапией выбора был системный метронидазол. Кандидоз лечили с помощью флуконазола *per os*, а в серьезных случаях комбинировали местно с кетоконазолом. Все женщины с БВ были системно пролечены метронидазолом.

Партнеры женщин с трихомониазом прошли системную терапию метронидазолом, а партнеры женщин с кандидозом – преимущественно флуконазолом. Все партнеры женщин с БВ были пролечены системно, большинство из них получали метронидазол.

В течение 2–3 дней после антиинфекционной терапии женщины были в случайном порядке отнесены в тестируемую или плацебо-группу: 5 блоков по 72 женщины в каждом с использованием случайного генератора. Процедура рандомизации была осуществлена с помощью программного обеспечения Random (IDV, Германия).

На рандомизирующем визите женщины получили исследуемый препарат (Гинофлор, «Мединова», Цюрих, Швейцария). Каждая вагинальная таблетка тестируемого препарата содержала как минимум  $10^7$  колониеобразующих штаммов живых лактобактерий, 0,03 мг эстриола и 600 мг лактозы. Плацебо-препарат был идентичен тестируемому за исключением лактобактерий и эстриола. Женщины, находящиеся в периоде менопаузы, интравагинально вводили по 1 таблетке ежедневно перед сном в течение 6 дней; постменопаузы – в течение 12 дней, что ретроспективно соответствовало схеме лечения.

Первый контроль (К1) осуществляли с 3-го по 7-й день после окончания восстановительной терапии. Второй контроль (К2) проводили через 4–6 нед после окончания терапии. Клинические критерии оценивали несколько исследователей, а микроскопическую оценку проводил коллектив биологического отделения Медицинского университета.

Индекс нормальной флоры (ИНФ) использовали как критерий оценки статуса вагинальной флоры в ходе исследования. Количество лактобактерий, лейкоцитов, патогенных микроорганизмов и уровень pH вагинального секрета определяли по мазку. Каждый параметр оценивали по четырехступенчатой шкале (от 0 до 3), формируя в заключение ИНФ от 0 до 12. Изменение параметра ИНФ (ИНФ в К1 или К2 минус ИНФ на рандомизирующем визите) был первичным оценочным критерием.

Клинические симптомы: вагинальные выделения, жжение, зуд вульвы/вагины, диспареунию оценивали с использованием четырехступенчатой шкалы, включающей следующие категории по степени проявления: ничего (0), средняя (1), умеренная (2), сильная (3). Общий симптомокомплекс оценивался от 0 до 15. Улучшение клинической картины суммарно проявлялось в снижении уровня проявления общего симптомокомплекса. Вагинальный уровень pH определяли с помощью pH-индикаторных полосок у стенки в верхней части влагалища.

Мазок окрашивали по Граму и исследовали посредством контактной микроскопии. Все мазки анализировали в одной и той же лаборатории в отделе микробиологии Медицинского университета.

Степень чистоты вагинальной флоры, также называемая лактобациллярным индексом, оценивалась по шкале Шредера.

Эффективность антиинфекционной и восстановительной терапии, а также эффективность их комбинации оценивалась как исследователем, так и пациенткой по четырехбалльной шкале (улучшение: полное, значительное, среднее, плохое). Переносимость оценивалась в контрольной проверке с использованием четырехступенчатой шкалы (очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая) как исследователем, так и пациенткой. Кроме того, в течение всего исследования регистрировались тип, время появления, интенсивность, длительность проявления и причины побочных эффектов.

Результаты рассчитывали с использованием программы N, версия 1.2, IDV (Data Analysis and Study Planning, Германия).

## Результаты и их обсуждение

У включенных в исследование женщин (n=360) трихомониаз был диагностирован в 274 случаях (76,1%), кандидоз – в 61 (16,9%), БВ – в 19 (5,3%), *Fluor vaginalis* – в 1 (0,3%) и ассоциация возбудителей была выявлена в 5 случаях (1,4%). Как показано в таблице 1, группа исследования и контрольная группа не отличались ни по структуре диагнозов, ни по демографическим характеристикам. Все внесенные в список женщины получили адекватную антиинфекционную терапию, что было продемонстрировано значительным увеличением ИНФ после окончания лечения. Перед лечением ИНФ был 3,4 и увеличился до 6,4 на контрольном обследовании. Последующая восстановительная терапия привела к еще более значительному повышению ИНФ. Изменение ИНФ от начальных уровней (рандомизирующее посещение) было значительно выше в группе исследования по сравнению с плацебо. Это было достоверно для обоих контролей К1 и К2 (табл. 2).

Продолжение на стр. 9.

# Инъекционная эффективность в таблетках<sup>1</sup>

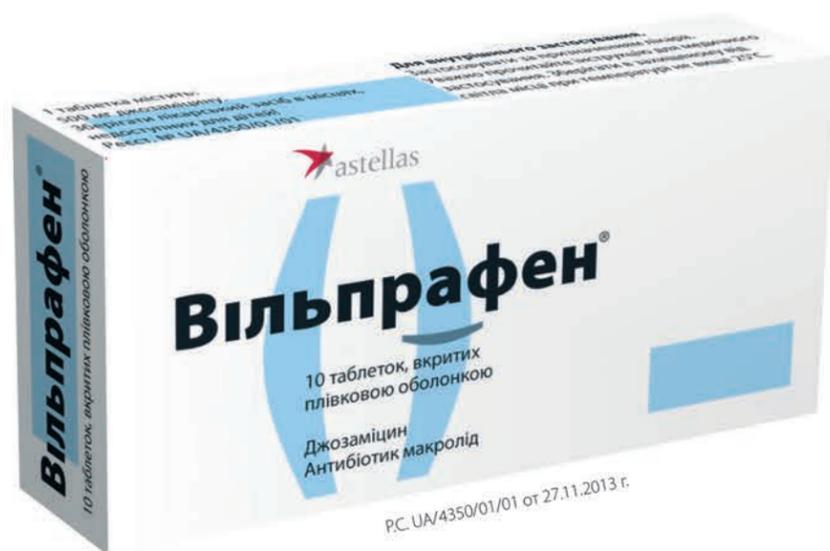
при инфекциях  
половой системы<sup>2</sup>



 astellas

## Вильпрафен® джозамицин

Вильпрафен® — макролид,  
активный в отношении  
96–98% штаммов «атипичных»  
возбудителей ИППП<sup>4-6</sup>



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 P.C. P.C. 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 доленом. 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 алергічними 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 Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, набряк обличчя. З боку гепатобілярної системи: порушення функції печінки, яке зазвичай виявляється, але не обмежується, холестатичними реакціями з помірним ушкодженням печінки; жовтяниця.

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корп. 7В, офіс 7В/41  
Тел. +38 044 490-68-25

Інформація для спеціалістів здравоохранения, распространяемая на специализированных мероприятиях

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

В.Ф. Нагорна, д. мед. н., професор, кафедра акушерства та гінекології №1, Одеський національний медичний університет; Н.В. Байло, Одеський обласний перинатальний центр

# Комплексна терапія вульвовагінального кандидозу у вагітних

**Проведено порівняльне дослідження застосування антимікотика, вагінального пробіотика та імунобіотика Екобіол у вагітних з кандидозним вульвовагінітом (КВВ). За показниками клінічного й мікологічного одужання, перинатальними показниками вагітних та новонароджених доведено порівняно більш високу ефективність при застосуванні разом з комплексною терапією імунобіотика Екобіол.**

Мікози з потенційних «хвороб майбутнього» перетворилися на актуальну «хворобу сьогодення» [1]. За даними ВООЗ, 1/5 населення земної кулі страждає на грибові захворювання, з яких кандидоз, зумовлений умовно-патогенними грибами роду *Candida*, є найпоширенішим. КВВ складає до 75% у структурі всіх форм кандидозу [2] та вважається хворобою цивілізації. За останнє десятиріччя КВВ діагностують більш ніж удвічі частіше, він становить до 70% від усіх випадків урогенітальних інфекцій у жінок [2]. Як і для всіх інфекцій піхви, для КВВ типовим є рецидивування, зростаюча стійкість до антимікотиків, кількість яких дуже велика, торпідність перебігу.

Хронічний КВВ часто призводить до зниження якості життя, невротизації, спричиняє виникнення дизимунних станів, ендокринопатій, погіршення сімейних стосунків [3].

Особливо важливого значення грибок ураження піхви набуває в акушерській практиці. Значне зростання частоти КВВ та особливості його клінічного перебігу під час вагітності автори трактують як результат властивих вагітності змін гормонального та імунологічного статусу. У сучасній літературі активно обговорюються питання щодо взаємозв'язку кандидозної інфекції вагітних та інфікування новонароджених.

Неправильно вважати кандидозну інфекцію виключно інфекцією слизової оболонки піхви, бо у її розвитку існують певні, і не тільки місцеві, етапи: адгезія до поверхні слизової оболонки, колонізація, інвазія в епітелій, подолання епітеліального бар'єру слизової оболонки, проникнення в сполучну тканину власної пластинки, подолання тканинних клітинних механізмів захисту, проникнення в судинне русло з подальшою дисемінацією та ураження різних органів [3, 4]. Але найчастіше процес локалізується у поверхневих шарах епітелію піхви. Інвазія в середину клітин разом із цілісною монопротеїною оболонкою дозволяє грибам протистояти природним чинникам захисту макроорганізму. На такому рівні інфекція може персистувати дуже тривалий час, коли відбувається боротьба між патогенними властивостями збудника та імунними чинниками макроорганізму. Якщо існуюча рівновага порушується, виникає рецидив з клінічними проявами.

Існує ціла низка факторів, що захищають макроорганізм від кандидозної інфекції. Перш за все це мікрофлора піхви як сукупність біоценозів із певними екологічними нішами на слизовій оболонці, що забезпечують її резистентність до колонізації у взаємодії з імунною системою організму. У мікробіоценозі жінок репродуктивного віку переважають (до 95%) пероксидпродукувальні лактобацили, що забезпечують резистентність вагінального біотопу, утворюючи молочну кислоту та рН 3,8-4,5. Кисле середовище

різко пригнічує розмноження та ріст патогенних мікроорганізмів.

Слизова оболонка піхви є гормонально контрольованою системою, тому зміни гормонального стану, зокрема естрогенів, а саме – вагіотропного естріолу (Е3), або провокують виникнення чи рецидив КВВ, або підтримують тривалу персистенцію збудника.

Без сумніву, велика роль належить імунній системі, зрушення при КВВ спостерігаються в усіх ланках імунітету [9]. Особливе значення надається захисній ролі секреторного IgA, який є продуктом функціонування найбільшої ендокринної залози в організмі людини – кишечника. У зв'язку з цим слід наголосити на особливій ролі кишечника у виникненні та персистенції КВВ. Травний тракт – єдина складна система, імунна функція якої забезпечується не лише специфічною імунокомпетентною тканиною, але і її мікробіоценозом. Так, імунокомпетентна тканина кишечника представлена як організованими структурами (пеєрові бляшки, апендикс, мезентеріальні лімфатичні вузли), так і окремими клітинами – лімфоцитами, що розташовані поза лімфоїдною тканиною. Пеєрові бляшки є головним місцем розпізнавання антигенів та активації специфічних Т-клітин. При цьому розташовані у бляшках Т-лімфоцити не мають кілерних властивостей, а В-лімфоцити неспроможні синтезувати антитіла. В-лімфоцити пеєрових бляшок у 80% є носіями IgG і в активованому стані здатні імігрувати до *lamina propria*, де здебільшого секретується IgA [10]. У *lamina propria* сконцентровані CD4+–клітини, В-лімфоцити та плазматичні клітини, що здатні синтезувати IgA, IgM, IgG у співвідношенні 20:3:1. Секреторний IgA є домінуючим ізотопом антитіл у кишковому тракті. Він містить 4 або 8 антигенів зв'язувальних центрів і має мультівалентний ефект. Через лімфоїдні системи IgA потрапляє до слизових оболонок, в тому числі до слизової оболонки піхви, де і проявляє свій захисний ефект.

Щодо Т-лімфоцитів кишкової *lamina propria*, то постійна антигенна стимуляція забезпечує їх проліферацію, дозрівання та міграцію у віддалені тканини, де вони виконують роль ефекторних клітин імунної відповіді [11, 13].

У свою чергу імунна функція нормальної мікрофлори кишечника полягає у запобіганні проникненню патогенних чинників крізь слизовий шар шляхом конкуренції за поживні речовини та місця адгезії, синтезі специфічних антитіл та підвищенні кількості ентероендокринних клітин, які продукують секреторний IgA. Порушення динамічної рівноваги кишкового біоценозу призводить до зміни якісного та кількісного складу нормальної мікрофлори, внаслідок чого суттєво знижується спроможність мікробіоценозу

кишечнику виконувати притаманні йому численні захисні функції, наслідками чого завжди будуть порушення гомеостазу організму в цілому.

У таких умовах пригнічується імунологічна реактивність макроорганізму, сапрофітні форми мікроорганізмів набувають патогенних властивостей і різко збільшується ймовірність розвитку інфекційних захворювань. Так, поєднане мікотичне ураження статевих органів і травного тракту спостерігається у 45,8% жінок із КВВ [11].

На сьогодні джерелом інфікування статевих органів кандидами вважається кишечник.

Існує велика кількість препаратів, які прямо або опосередковано діють на збудник КВВ. Крім препаратів, без сумніву, правомірними та ефективними є гігієнічні заходи, відмова від використання дуже тісної та синтетичної білизни. Але всі, особливо медикаментозні, антимікотичні засоби на фоні зниженого імунного захисту, зміненої функції кишечника, зміненої функції яєчників мають дуже нетривалу дію: від одного до трьох, рідко – шести місяців. Тому пошук нових препаратів, нових патогенетично обґрунтованих схем, які повинні бути більш схожими на лікування хворої з КВВ, а не на нетривалу санацію піхви, продовжується.

Усе зазначене робить зрозумілим логічність застосування препаратів, що регулюють біоценоз слизових оболонок піхви, кишечника, підвищуючи їхню імунну здатність, заселяючи їх лактобацилами. Саме таким продуктом є пробіотики, симбіотики, що мають мультівалентні властивості і впливають на численні функції майже всіх систем і органів [14].

Пробіотичні препарати представлені трьома групами:

- пробіотики – живі мікроорганізми, речовини мікробного походження, що стабілізують та поліпшують функції нормальної мікрофлори організму людини;

- пребіотики – препарати немікробного походження, що стимулюють ріст та розвиток нормальної мікрофлори кишечника;

- симбіотики – комбінація про- та пребіотиків.

Більшість дослідників вважають, що механізмами дії пробіотичних препаратів є:

- пригнічення росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів шляхом конкуренції за рецептори адгезії і поживні речовини та стимулювання продукції бактеріями нормальної мікрофлори антимікробних сполук, таких як перекис водню, лізоцим, бактеріоцини;

- продукування лакто- та біфідобактеріями факторів, які стимулюють ріст ендогенної нормальної мікрофлори;

- зниження рН кишкового вмісту;

- імуномодулювальна дія, пов'язана з посиленням фагоцитарної активності

макрофагів та нейтрофільних гранулоцитів зі стимуляцією Т-клітинного імунітету, посиленням продукції IgA та g-ІФН, В-лімфоцитів, стимуляцією гуморального імунітету до різних антигенів;

- детоксикація організму за рахунок зв'язування та руйнації токсинів, що надходять з їжею, регуляції детоксикаційної функції печінки;

- нормалізація обміну речовин – таких як холестерин, гомоцистеїн та інші.

На сьогодні пробіотики набули широкого застосування в різних галузях медицини при захворюваннях, які, на перший погляд, не пов'язані з порушенням мікрофлори слизових оболонок, а там, де захворювання спричинене пригніченням своєї захисної флори, їх інколи застосовують з добрим ефектом як терапію, альтернативну хімічним антисептикам та антибіотикам. Сумна перспектива застосування антибіотиків спонукає дослідників та клініцистів до цього пошуку.

**Мета дослідження:** визначити можливість застосування імунобіотика [15] Екобіол при вагітності, асоційованій з КВВ, для зменшення частоти ускладнень вагітності.

## Матеріали та методи

Дослідження виконане в 2 етапи:

1-й етап – ретроспективний аналіз 150 індивідуальних карт та історій пологів пацієнок з КВВ. Група сформована шляхом випадкового вибору жінок з верифікованим діагнозом КВВ;

2-й етап – проспективний рандомізований, проведено обстеження та лікування 180 вагітних із КВВ, спричиненим *Candida* у II триместрі вагітності. Діагноз КВВ встановлювали в разі концентрації *Candida* >10<sup>3</sup> КУО/мл та за клінічними проявами. Залежно від методик лікування усі пацієнтки були розподілені на 3 групи.

I група – 60 вагітних із КВВ та їхні діти, які отримували монотерапію антимікотиком. Супозиторій антимікотика застосовували одноразово інтравагінально (тривалість дії активного компонента в слизовій оболонці піхви – 7 діб).

II група – 60 вагітних із КВВ (та їхні діти), які отримали комплексну терапію: антимікотик, як в I групі, та пробіотик для інтравагінального застосування.

Після одноразового інтравагінального використання антимікотика з 8-го дня проводили щоденне інтравагінальне введення пробіотика по 1 капсулі на добу протягом 10 діб. Зазвичай на 3-4-ту добу відновлювались клінічні прояви КВВ, в такому разі призначали повторне використання антимікотика, застосування пробіотика припиняли.

В даному дослідженні вагінальний пробіотик використовувався як індикатор виживності КВВ.

III група – 60 вагітних із КВВ, що отримали антимікотик і пробіотик вагінально за схемою II групи та додатково Екобіол з 1-го дня (1 капсула 1 раз на добу протягом 30 днів). Екобіол – 1 капсула

Продовження на стор. 8.

# Комплексна терапія вульвовагінального кандидозу у вагітних

Продовження. Початок на стор. 7.

містить 2,5 млрд живих бактерій *Lactobacillus plantarum LP01* і 2,5 млрд *Bifidobacterium breve BR03*, фруктоолігосахариди.

Бактерії, що входять до складу імунобіотика Екобіол, продукують бактеріоцини спрямованої дії, які активні відносно кандид та іншої умовно-патогенної флори; відновлюється власний мікробний склад, бар'єрна функція кишечника, що створює умови, за яких представники умовно-патогенної флори не можуть адгезуватися до стінки кишечника. Важливо, що *Lactobacillus plantarum LP01* та *Bifidobacterium breve BR03* стимулюють секрецію IgA та сприяють відновленню його концентрації на слизових оболонках, зокрема піхви, відновлюється функція її імунокомпетентних клітин, що запобігає розмноженню та адгезії збудників, зокрема кандид.

Контрольну групу склали 40 практично здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та необтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом.

У дослідженні застосовані загальноклінічні, мікроскопічні та культуральні стандартні методи оцінювання стану фетоплацентарного комплексу, гістологічні методи.

## Результати дослідження та їх обговорення

Ретроспективний аналіз клінічного перебігу вагітності виявив у 99 (66,3%) жінок наявність захворювання кишечника, пієлонефриту, що вперше виник під час вагітності у 92 (62%) вагітних, анемію легкого та середнього ступеня у 72 (48%) вагітних, прееклампсію легкого та середнього ступеня у 42 (28,8%). Клінічні прояви невиношування відзначені у I триместрі у 96 (64%), у II триместрі – 78 (52%), у III триместрі – у 105 (70%) вагітних, плацентарна дисфункція діагностована у 69 (46,0%) жінок.

Питома вага передчасних пологів сягала 16% (24 випадки) і була вищою за середньопопуляційний показник майже в 4 рази (4,4%). Серед ускладнень перебігу пологів аномалії пологової діяльності відзначено у 108 (72%), передчасний розрив плодних оболонок (ПРПО) – у 87 (58%), дистрес плода – у 27 (18%), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 9 (6%). У пологах констатовано травми м'яких тканин у 61 (40%), затримку частин послиду – у 24 (16%), оперативне розродження – у 42 (28%) з превалюванням екстреного кесаревого розтину – у 27 (18%), де в структурі показників превалювали аномалії пологової діяльності.

У післяпологовий період діагностована субінволюція матки – у 24 (16%), інфільтрація швів на промежині – у 17 (11,3%), серед новонароджених відзначений дистрес-синдром – у 3 (2%), респіраторний дистрес-синдром, пов'язаний з недоношеністю, – у 15 (10%), постнатальна інфекція – у 3 (2%), вроджених вад розвитку не було.

Вивчення перебігу КВВ серед обстежених вагітних показало, що клінічні прояви реєструвалися у 136 (75,5%), безсимптомний перебіг – у 52,2%.

Основні клінічні прояви були типовими для КВВ. У 72,2% КВВ мав рецидивний характер.

За результатами мікроскопічного та культурального методів дослідження до лікування *Candida* виявлена у концентраціях  $>10^3$  КУО/мл у всіх досліджених, у поєднанні з умовно-патогенною флорою – у 78,3-85% в різних групах, як монозбудник – у 18,3-21,7%.

На тлі використання запропонованих антимікотичних схем терапевтичний ефект (зникнення симптомів: свербіж, сирністі виділення, гіперемія та набряк слизової оболонки) наставав протягом 3-5 днів.

Під час мікробіологічного контролю на 8-му добу було встановлено відсутність *Candida* у 39 (65,0%) вагітних I групи, у 42 (70%) жінок II групи та у 44 (73,3%) жінок III групи.

Після провокувального застосування вагінального пробіотика симптоми відновились у багатьох із тих, у кого при мікроскопії *Candida* не були виявлені. На 2-3-тю добу від початку застосування пробіотика клінічні прояви КВВ спостерігалися у 42 (70%) в I групі, у 40 (66,6%) в II групі та у 16 (20,6%) вагітних III групи. Це, в свою чергу, супроводжувалося достовірним погіршенням бактеріологічних показників у групах дослідження.

Так, кількість *Candida* зростає з  $10^4$ - $10^6$  КУО/мл до  $10^7$ - $10^9$  КУО/мл – у 9 (15%) вагітних II групи, паралельно з тим відзначено зростання *Enterococcus* з  $10^3$ - $10^4$  до  $10^5$ - $10^6$  КУО/мл у 12 (20%) досліджуваних II групи. У III групі, де застосовано Екобіол, *Candida* виявлено в мінімальній кількості до  $10^3$  у 18 (30%) жінок, *S. haemolyticus* до  $10^3$  КУО/мл у 8 (13,3%) та *Enterococcus*  $10^2$ - $10^4$  КУО/мл у 2 (3,3%) обстежених.

Після повторного застосування антимікотика *Candida* виявлено у 8 (13,3%) в I групі ( $10^2$ - $10^4$  КУО/мл) та у 2 (3,3%) в III групі ( $10^2$ - $10^3$  КУО/мл).

Контрольні дослідження проведені через 30 днів після завершення антимікотичної терапії. Повне клінічне та етіологічне одужання констатоване у 39 (65%) жінок I групи, кандидозність у кількості  $10^3$ - $10^4$  КУО/мл констатовано у 16 (26,7%). У 5 (8,3%) жінок мали місце клінічні прояви (помірні сирністі виділення з піхви). У II клінічній групі у 100% спостерігали клінічне одужання, але елімінація збудника відбулась тільки у 44 (73,3%). У III групі на тлі 100% клінічного одужання мікологічна санація відбулась у 57 (95%) вагітних, збудник у 3 (5%) виділявся у мінімальній кількості –  $10^2$  КУО/мл. При цьому всі три жінки зазначили прояви ГРВІ протягом останніх 2 тижнів до обстеження.

Результати бактеріологічних досліджень матеріалу з кишечника свідчать, що зникнення наявних порушень мікрофлори відбулось тільки в III групі, де в схемі лікування застосовували Екобіол, в I та II групах залишилась значна кількість форм *E. coli* зі зниженою ферментативною активністю, збільшені концентрації ( $>10^5$  КУО/мл) умовно-патогенної флори (*S. haemolyticus*  $>10^3$  КУО/мл; *S. aureus*  $>10^3$ ), *Candida* виявлена у 52 (86,7%) в I групі, у 42 (70%) в II групі, в III групі *Candida* не виявлена.

Вивчення складу біотопу ротової порожнини новонароджених показало, що найбільш сприятливі кількісні характеристики мікрофлори ротової

порожнини демонстрували діти пацієнток III групи, які отримали комплексну терапію з імунобіотиком Екобіол. Так, характеристика мікрофлори ротової порожнини в I, II, III та контрольній групах була відповідно такою:

*Lactobacillus*  $> 10^6$ : 71,7% – 91,7% – 100% – 100%;

*St. salivarius* ( $10^5$ - $10^8$ ): 56,7% – 66,7% – 95% – 87,5%;

*St. mitis* ( $10^5$ - $10^8$ ): 45% – 61,7% – 90% – 92,5%;

*Candida* ( $>10^3$ ): 11,7% – 5% – 0% – 0%;

*Candida* з середовища накопичення: 15% – 8,3% – 3,3% – 2,5%.

Серед ускладнень післяпологового періоду зареєстровано у 3 жінок пієлонефрит, інфільтрацію швів на промежині у 3 жінок I групи. Ускладнень в II та III групі не було.

У 132 (88%) послідах при морфологічному дослідженні визначено структурні зміни, притаманні плацентарній дисфункції: запальні зміни в I, II, III та контрольній групах: 27 (45%) – 17 (28,3%) – 3 (5%) – 2(3,3%). У 3 (5%) діагностований гнійно-некротичний плацентит в I групі. Зміни інволютивно-дистрофічного характеру констатовано у 14 (23,3%) – 12 (20%) – 4 (6,7%) – 2 (3,3%).

Мікроскопічні дослідження виділень з піхви у післяпологовий період (через 3-5 міс після проведеного лікування) свідчать про таке: в I групі (антимікотик ізольовано) *Candida* не виявлена у 32 (53,3%), з середовища накопичення збудник виявлений у 20 (33,3%), в концентрації  $10^3$ - $10^5$  КУО/мл – у 8 (18,3%); в II групі (антимікотик з пробіотиком вагінально) мікологічне одужання констатовано у 49 (81,6%), з середовища накопичення – у 8 (13,3%), в концентрації  $10^3$ - $10^5$  КУО/мл – 3 (5%). У III групі (антимікотик, вагінальний пробіотик та імунобіотик Екобіол) одужання констатовано у 56 (93,3%), з середовища накопичення *Candida* виявлено у 4 (6,7%) породілей, тобто найбільш тривалі результати отримані в клінічній групі, де в комплексній терапії застосовано Екобіол.

Вагітність ускладнилась симптомами загрози переривання після 22-го тижня у 31,7% I групи, 23,3% II групи та 6,7% III групи, в контрольній групі у 7,5%. У 11,7% жінок I групи, 6,7% II групи, 3,3% в III групі, 0% в контрольній групі діагностовано багатоводдя. ПРПО мав місце тільки в I групі у 5%.

Синдром затримки розвитку плода діагностований у 7% в I групі, 4,1% – в II і не спостерігався в III та контрольній групах. Передчасні пологи спостерігалися у 8,3% I групи та 1,7% II групи, жінки III та контрольної груп народили своєчасно. Найменший відсоток оперативного розродження був в III групі (8,3%), в контрольній – 5%, в I – 28,3%, II групи – 18,3%. Травм м'яких тканин не було.

Усі жінки народили живих дітей з масою тіла  $2985 \pm 79$  г, в II групі –  $3563 \pm 43$  г, в III групі –  $3614 \pm 47$  г, в контрольній групі –  $3505 \pm 51$  г.

## Висновки

Проведене дослідження дає підстави вважати, що вагітність на фоні КВВ, де *Candida* рідше виступає як монозбудник

та частіше – у сукупності з умовно-патогенною флорою, супроводжується цілою низкою ускладнень гестації, небезпечних для вагітної та новонародженого. Існує неоднозначна думка щодо необхідності лікування КВВ під час вагітності. Проведене дослідження дає підставу стверджувати, що профілактичні курси комплексної антимікотичної терапії значно поліпшують перебіг вагітності та результат пологів. Під час вагітності стандартні схеми із застосуванням одноразового введення антимікотиків дають частковий ефект (через місяць елімінація збудника у 65%). Поліпшуються результати до 73,3% при застосуванні антимікотика та пробіотика вагінально, і досить високий результат (100% клінічного та 95% мікологічного одужання) отримано при додаванні до комплексної терапії імунобіотика Екобіол. Можна допустити, що повне етіологічне видужання під час вагітності неможливе внаслідок дуже високого вмісту естрогенів та особливих змін в імунній системі під час усього періоду гестації.

Проведена комплексна терапія та додаткове застосування імунобіотика Екобіол значно поліпшують наслідки вагітності та пологів.

## Література

- Айзатулов Р.Ф. Современные аспекты клиники и лечения урогенитальной инфекции у женщин / Р.Ф. Айзатулов // Здоровье женщины. – 2010. – № 5. – С. 132-134.
- Вагинальный кандидоз / В.Н. Прилепская, А.С. Анкирская, Г.Р. Байрамова, В.В. Муравьева. – М., 1997. – 40 с.
- Татарчук Т.Ф. Хронический рецидивирующий кандидоз: причины и последствия с позиции гинеколога-эндокринолога / Т.Ф. Татарчук, Т.В. Шевчук, Е.И. Сухоребра // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 4 (10). – С. 12-16.
- Желтикова Т.М. Фунгицидное действие различных системных антимикотиков на грибы рода *Candida* in vitro / Т.М. Желтикова, А.М. Глушакова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 79-81.
- Байрамова Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: этиопатогенез, диагностика, лечение (Г.Р. Байрамова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 82-86.
- Сергеев А.Ю. Иммуитет при кандидозе / А.Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 1999. – № 1. – С. 81-86.
- Тютюнник В.Л. Вагинальный кандидоз и беременность / В.Л. Тютюнник, Н.В. Орджоникидзе // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 19. – С. 833-835.
- Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa / M.M. Harriot, E.A. Lilly, T.E. Rodriguez et al. // Microbiology. – 2010. – Vol. 156, № 12. – P. 3635-3644.
- Савченко Т.Н. Цитокиновый статус и активность нейтрофильной эластазы у женщин с невынашиванием беременности и генитальным кандидозом в ранние сроки гестации / Т.Н. Савченко, М.Х. Точиева, Л.О. Протопопова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 4. – С. 4-6.
- Коновалова Т.С. Кандидозный вульвовагинит и кандидоз кишечника – спільні аспекти етіопатогенезу та кореляційний взаємозв'язок / Т.С. Коновалова, В.І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – № 4. – С. 83-94.
- Блудова Н.Г. Лактобактерии, пробиотики и иммунная система кишечника / Н.Г. Блудова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 4. – С. 115-120.
- Recommendations for probiotic use / Floch M.H., Madsen K.K., Jenkins D.J. et al. // Y. Clin Gastroenterol. – 2006. – № 40. – P. 275-278.
- Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. – М., 2006. – 416 с.
- Шевяков М.А. Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты / М.А. Шевяков, Е.Б. Авалуева, Н.В. Барышникова // Грибы рода *Candida* в кишечнике: клинические аспекты // Проблемы медикаментозной микологии. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 4-11.
- Clancy R. Immunobiotics and the probiotic evolution (MiniReview) // FEMS Immunology and Medical Microbiology. – 2003. – № 38. – P. 9-12.

# Эффективность живых лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии и предотвращения рецидивов и реинфекций

Продолжение. Начало на стр. 3.

Характеристика выборки	Группа исследования (n=240)	Группа контроля (n=120)
Возраст (лет)	42 [10]	42 [10]
<b>Диагноз</b>		
Трихомониаз	182 (75)	92 (76)
Кандидоз	44 (18)	17 (14)
БВ	11 (4)	8 (6)
Fluor vaginalis	0 (0)	КО
Трихомониаз и кандидоз	2 (1)	0 (0)
Трихомониаз и БВ	1 (0)	2 (2)
Женщины в период пременопаузы	160 (57)	80 (67)
День цикла на входе в исследование	10 (0-547)	10 (2-480)
Количество родов	2 (0-9)	2 (0-10)
<b>Контрацепция</b>		
Гормональная	5 (2)	3 (2)
Презерватив	74 (30)	41 (34)
ВМС	49 (20)	21 (17)
Стерилизация	11 (4)	3 (2)
<b>Вагинальные инфекции в течение последних 12 мес</b>		
ИНФ при рандомизации	6,4	6,4
Сопутствующие заболевания	[1,6]	[11,6]
Сопутствующая терапия	2 (1)	1 (1)

Примечание: значения выражены средними [стандартные отклонения] или медианой (диапазон), или n (%).

Клинические критерии включали общий симптомокомплекс (выделения, жжение, зуд, гиперемия, диспареуния) и уровень вагинального pH. Проявления общего симптомокомплекса существенно уменьшились во время антиинфекционной терапии с 8,5 до 3,2. Уровень вагинального pH был 5,0 и 4,8 на входе и в рандомизирующем исследовании соответственно. Восстановительная терапия в итоге привела к еще более значительному улучшению в обеих переменных.

Степень чистоты влагалища была подобна в обеих группах при рандомизирующем посещении. Однако в конце восстановительной терапии при K1 степень чистоты влагалища значительно отличалась между группой исследования и контрольной группой (табл. 2).

При K2 разница между пролеченными группами оставалась существенной в пользу группы исследования. Также после восстановительной терапии были обнаружены значительные отличия и по другим микроскопическим критериям (например, количество лейкоцитов и лактобактерий) в пользу группы исследования, как показано в таблице 2.

Терапевтическая эффективность оценивалась как исследователем, так и пациенткой. В обоих контрольных исследованиях отчетные показатели полного и значительного улучшения были намного выше в группе исследования по сравнению с группой плацебо.

Переносимость в обеих группах была определена как хорошая и очень хорошая и исследователем, и пациенткой более чем в 90% случаев. Из 240 женщин, пролеченных препаратом Гинофлор, был один случай проявления побочной реакции (диарея), о которой сообщалось в процессе восстановительной терапии, тогда как в группе плацебо из 120 женщин было 2 случая побочных реакций (тошнота, диарея).

Настоящее исследование показало, что восстановление вагинальной экосистемы после антиинфекционной терапии может быть достоверно улучшено благодаря экзогенному введению жизнеспособных лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола. Преимущество исследуемого препарата было продемонстрировано

Таблица 2. Результаты первого и второго контроля

	Контроль	Группа исследования (n=240)	Группа контроля (n=120)	
<b>Первый контроль (K1)</b>	Первичный параметр эффективности – изменение ИНФ	1,7	1,2	
	Вторичный параметр эффективности – ИНФ	8,1	7,6	
	Общий симптомокомплекс	1,9	2,0	
	Вагинальный pH	4,6	4,6	
	Степень чистоты влагалища 1/2	169 (70)	58 (48)	
	<b>Другие параметры микроскопии</b>			
	Количество лактобактерий >20	114 (80)	39 (33)	
	Количество лейкоцитов <20	208 (87)	103 (86)	
	<b>Терапевтическая эффективность</b>			
	Врач – полное или значительное улучшение Пациентка – полное или значительное улучшение	172 (72) 178 (74)	69 (58) 71 (59)	
<b>Переносимость</b>				
Врач – хорошая/очень хорошая	227 (94)	108 (90)		
Пациентка – хорошая/очень хорошая	222 (93)	108 (90)		
Побочные реакции	1 (0)	2 (2)		
<b>Второй контроль (K2)</b>	Первичный параметр эффективности – изменение ИНФ	1,6	0,9	
	Вторичный параметр эффективности – ИНФ	8,0	7,4	
	Общий симптомокомплекс	1,8	2,1	
	Вагинальный pH	4,6	4,6	
	Степень чистоты влагалища 1/2	155 (65)	56 (47)	
	<b>Другие параметры микроскопии</b>			
	Количество лактобактерий >20	108 (45)	33 (28)	
	Количество лейкоцитов <20	209 (87)	92 (77)	
	<b>Терапевтическая эффективность</b>			
	Врач – полное или значительное улучшение Пациентка – полное или значительное улучшение	178 (74) 177 (74)	72 (60) 73 (61)	
Рецидивы	7,9	12,5		

в значительном увеличении ИНФ под влиянием восстановительной терапии, что отразилось в нормализации состояния вагинальной среды. ИНФ состоит из четырех показателей состояния вагинальной экосистемы: количества лактобактерий, патогенных микроорганизмов, количества лейкоцитов и уровня pH вагинального секрета. Поэтому изменение ИНФ великолепно подходит в качестве первичной оценки эффективности восстановления вагинальной экосистемы.

Повышение ИНФ ожидалось уже во время антиинфекционной терапии, что было подтверждено нашими результатами в процессе рандомизации. Последующая терапия тестируемым препаратом (с целью восстановления вагинального эпителия и вагинальной микрофлоры) благодаря его активным субстанциям (низкой дозе эстриола и *L. acidophilus*) привела к выраженному улучшению показателей вагинального благополучия. Следовательно, терапия препаратом Гинофлор достоверно повышает ИНФ по сравнению с плацебо. Различные авторы предположили, что питательная поддержка

эндогенных лактобактерий – уже позитивный эффект восстановления вагинальной экосистемы, поэтому, принимая во внимание включенную в плацебо-препарат лактозу, эффективность препарата Гинофлор скорее гораздо выше, чем продемонстрировано в наших результатах.

Значительное улучшение степени чистоты в группе исследуемого препарата по сравнению с плацебо означало четкое смещение равновесия к здоровому состоянию вагинальной флоры, что было подтверждено результатами измерения ИНФ.

Настоящие результаты показывают, что вагинальная флора и, в конечном счете, вагинальная экосистема не восстанавливались до здорового состояния немедленно после курса антиинфекционной терапии. А восстановление здоровой флоры крайне важно для предотвращения рецидивов и реинфекций. Несмотря на то что БВ и трихомониаз успешно поддаются терапии метронидазолом, это лечение приводит к элиминации не только патогенных микроорганизмов, но и к значительному уменьшению количества лактобактерий, оставляя пациентку уязвимой для рецидивов и реинфекций.

A. Redondo-Lones и соавт. заметили, что постметронидазольная вагинальная флора очень бедна лактобактериями. Более того, у 50% женщин, пролеченных метронидазолом, развивается вульвовагинальный кандидоз.

Данные других клинических исследований показывают, что уровень рецидивов в течение первого месяца после окончания терапии метронидазолом по поводу БВ колеблется от 14 до 39%, а в 30% случаев рецидивы наблюдались в течение 3 мес после окончания терапии. В другом исследовании уровень рецидивов достигал 20% в ходе оценки по истечении 1 нед после терапии. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, определяемый как 4 и более эпизодов обострения в год, является обычно результатом рецидива, а не реинфекции. Рецидивирующим вагинитом страдают 50% женщин с кандидозом и около 5% взрослых женщин имеют рецидивирующие, резистентные, трудноизлечимые инфекции.

Попытки гарантировать снижение уровня рецидивов (лечение партнера, пролонгированная поддерживающая терапия) так же, как показали исследования, не являются окончательно адекватным и результативным решением. Прекращение режима поддерживающей терапии сопровождается симптоматическим рецидивом у половины женщин в течение короткого времени после окончания лечения.

**В этом исследовании специально не ставилась цель оценить эффективность терапии препаратом Гинофлор для снижения уровня рецидивов. Но отмечено, что количество рецидивов в группе с применением препарата Гинофлор и в плацебо-группе составляло, соответственно, 7,9% и 12,5%, что с очевидностью свидетельствует: восстановительная терапия препаратом Гинофлор может достоверно снизить риск рецидивов и реинфекций.**

Эффективность лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола была продемонстрирована в клинических исследованиях для лечения БВ, неспецифических и атрофических вагинитов. В открытом неконтролируемом исследовании С. Lauritzen и соавт. установили, что восстановительная терапия препаратом Гинофлор приводит к значительному и достоверному улучшению как чистоты влагалища, так и уровня пролиферации вагинального эпителия.

## Выводы

Настоящее рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование было первым исследованием, достаточным для статистического анализа восстановительной эффективности препаратов лактобактерий. Мы доказали, что терапия препаратом Гинофлор, содержащим *L. acidophilus* и низкую дозу эстриола, позволяет восстановить вагинальную экосистему (микрофлору и эпителий) и таким образом оправдана после каждого курса локальной или системной антиинфекционной терапии.

# Как облегчить боль в промежности после эпизиотомии

**Эпизиотомия – хирургическое рассечение, осуществляемое для увеличения диаметра входа во влагалище с целью облегчения родов [15]. Эпизиотомия может потребоваться, например, при дистрессе плода, для проведения инструментальных родов, при наличии тяжелой артериальной гипертензии или пороков сердца и ряде других ситуаций [16]. Эпизиотомия может проводиться при дистоции плечиков для облегчения родовспомогательного маневра [3].**

Существует два типа эпизиотомии: медиолатеральная и срединная (рис.). При срединной эпизиотомии минимизируется риск расширения эпизиотомической раны, поэтому этот тип процедуры рекомендуется Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи (NICE) [12].

Восстановление целостности промежности после эпизиотомии необходимо для предотвращения инфицирования и развития кровотечения, а также для заживления раны первичным натяжением. Рекомендуется накладывать швы на влагалище, поверхностные и глубокие мышцы, кожу с использованием рассасывающегося синтетического шовного материала, поскольку его использование ассоциируется с менее выраженной болью в промежности и снижением потребности в обезболивании [10].

Боль в промежности вызывает дистресс у матери, при этом неадекватное обезбоживание может иметь неблагоприятные последствия для пациентки в ближайшей и отдаленной перспективе [14]. Для уменьшения боли в промежности могут использоваться локальные и системные методы. Диклофенак в форме суппозиториев эффективно облегчает боль в промежности в первые 24-48 ч после

эпизиотомии, обезболивающее действие препарата дольше по сравнению с пероральными анальгетиками [2, 6, 13].

Пероральные анальгетики, купание, локальное охлаждение и упражнения на укрепление мышц тазового дна также обеспечивают некоторое уменьшение боли в промежности после эпизиотомии [14]. Парацетамол рекомендуется только при боли легкой или средней интенсивности [17]. Более сильные анальгетики, такие как трамадол или оксикодон, могут назначаться при сильной боли, однако они противопоказаны при грудном вскармливании. Альтернативой этим препаратам являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [8].

Многим женщинам облегчить боль помогает купание, которое к тому же способствует рассасыванию шовного материала [14]. Локальное применение пакетов со льдом или охлаждающей гелевой подушки эффективно для облегчения боли [14] в промежности и не оказывает негативного влияния на заживление [17]. Наложение пакета со льдом в течение 20 мин уменьшает боль, при этом эффект сохраняется до 2 ч [4]. Также сообщалось об уменьшении боли в промежности в первые 24 ч при использовании 2% геля лидокаина [1]. Тем не менее необходимы

исследования по изучению отдаленных эффектов геля лидокаина и его влияния на заживление [7].

Регулярная гигиена промежности, мытье рук до и после туалета, частая смена гигиенических прокладок помогают предотвратить развитие инфекции, способствуют заживлению и снижают риск пролонгации боли. Для снижения давления на промежность пациентке рекомендуется чаще менять сидячее положение и периодически лежать на боку, особенно в первые дни после эпизиотомии и во время кормления грудью.

Важно рекомендовать пациентке придерживаться сбалансированной диеты и употреблять достаточное количество жидкости для ускорения заживления и профилактики запора, а также соблюдать баланс между физической активностью и отдыхом (в частности, спать в часы сна ребенка).

Имеются доказательства, что боль после эпизиотомии является более выраженной по сравнению с другими травмами промежности [5]. На интенсивность боли и скорость заживления раны промежности также влияют профессиональные навыки врача, который проводит операцию [9]. Неправильное восстановление целостности промежности может приводить к долгосрочным осложнениям. В первые 3 мес после родов примерно у 23% женщин наблюдается диспареуния, у 19% – проблемы с мочеиспусканием и у 3-10% – недержание стула [11]. Эти осложнения могут усиливать болевые ощущения и ухудшать переносимость боли в промежности, поэтому врач должен обладать достаточными знаниями и навыками для их коррекции.

## Практические рекомендации

### Подготовка и оснащение

- Врач должен обеспечить облегчение боли непосредственно после восстановления целостности промежности.
- Врач должен объяснить пациентке, что в течение следующих дней она будет чувствовать определенную боль и дискомфорт, связанные с рассечением тканей и наложением швов. Однако эти ощущения будут постепенно ослабевать в течение первой недели и значительно уменьшатся на второй неделе.
- В раннем постнатальном периоде необходимо мониторировать тяжесть боли в промежности, а также выраженность ассоциированного отека и гематомы, при этом следует обеспечить системное и локальное обезбоживание.

- Врач должен обсудить с пациенткой, как ей обращаться за медицинской помощью при наличии боли или других проблем.
- Врач должен убедиться в наличии необходимого оснащения, которое включает:
  - перчатки;
  - лубрикант в форме геля;
  - марлю;
  - диклофенак в форме суппозиториев 100 мг;
  - охлаждающую гелевую подушку или пакеты со льдом в марлевом чехле;
  - анальгетики для перорального приема.

### Процедура

#### Непосредственно после восстановления целостности промежности

1. Оценить тяжесть боли в промежности и ассоциированного воспаления. Выяснить у пациентки интенсивность боли и характер болевых ощущений. У пациенток, получавших эпидуральную анестезию, чувствительность может быть неполной. Оценка интенсивности боли и то, как женщина описывает болевые ощущения, помогают выбрать правильную стратегию контроля боли.

2. После восстановления целостности промежности и получения устного информированного согласия назначить диклофенак 100 мг ректально (при отсутствии противопоказаний).

3. Для уменьшения отека и боли предложить местное охлаждение в виде гелевой подушки или пакета со льдом, которые с целью предотвращения обморожения не должны соприкасаться с кожей (накладываются в марлевом чехле).

4. Показать пациентке, как использовать гелевую подушку или пакет со льдом, чтобы она самостоятельно могла облегчить боль.

#### Ранний постнатальный период

1. Оценить интенсивность боли в промежности и выяснить характер болевых ощущений. Для контроля боли предложить системное и локальное обезбоживание.

2. При боли легкой или средней интенсивности рекомендовать парацетамол, купание и локальное охлаждение.

3. При сильной боли в определенных случаях могут назначаться трамадол или оксикодон, однако эти препараты противопоказаны при грудном вскармливании.

Альтернативный метод обезбоживания – НПВП и локальное охлаждение.

4. При получении устного информированного согласия пациентки следует завесить ее кровать шторой или закрыть дверь в палату для обеспечения приватности. Попросить пациентку принять полулежащее положение с раздвинутыми ногами для осмотра промежности и эпизиотомического шва с целью контроля процесса заживления и выявления симптомов инфицирования.

5. При необходимости для облегчения дискомфорта надрезать тугой шов или узел возле задней спайки (перед процедурой вымыть руки и надеть стерильные перчатки).

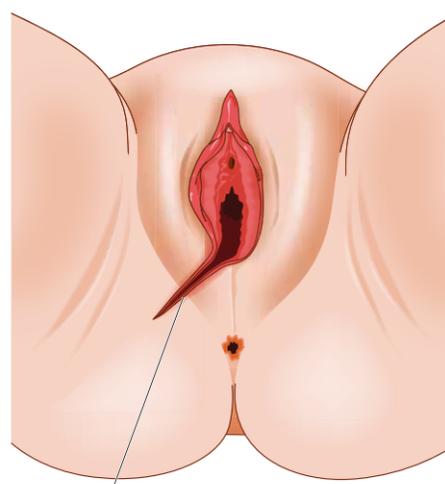
6. Рекомендовать пациентке купание, поскольку водные процедуры облегчают боль и способствуют рассасыванию шовного материала.

7. Разъяснить пациентке, как осуществлять гигиену промежности и выполнять упражнения для укрепления мышц тазового дна, как принимать сидячее и лежащее положения для уменьшения непосредственного давления на промежность.

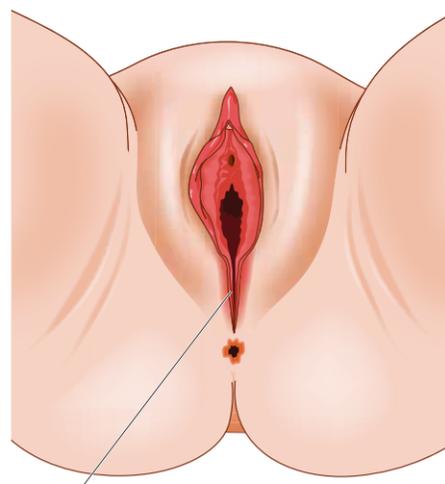
8. Разъяснить пациентке необходимость соблюдения сбалансированной диеты и употребления достаточного количества жидкости для ускорения заживления и профилактики запора.

9. Обсудить необходимость самостоятельного ухода и достаточного отдыха, поскольку усталость и недосыпание могут усиливать болевые ощущения.

10. Документировать интенсивность боли, оцениваемую пациенткой, и меры, принятые для облегчения боли в промежности.



Медиолатеральное рассечение



Рассечение по срединной линии

Рис. Типы эпизиотомии

### Литература

1. Abedzadeh-Kalahroudi M., Sadat Z., Saberi F. (2011) The efficacy of 2% lidocaine gel in pain relieving of episiotomy: a double-blind randomized trial. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 27, 2, 375-378.
2. Acharyapota V., Titapant V. (2008) Relieving perineal pain after perineorrhaphy by diclofenac rectal suppositories: a randomized double-blinded placebo controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 91, 6, 799-804.
3. American Academy of Family Physicians (2012) Advanced Life Support in Obstetrics (ALSO). Provider Syllabus. AAFP, Leawood KS.
4. de Souza Bosco Paiva C., Junqueira Vasconcellos de Oliveira S.M., Amorim Francisco A., da Silva R.L., de Paula Batista Mendes E., Steen M. (2015) Length of perineal pain relief after ice pack application: a quasi-experimental study. *Women and Birth*.
5. East C.E., Sherburn M., Nagle C., Said J., Forster D. (2012) Perineal pain following childbirth: prevalence, effects on postnatal recovery and analgesia usage. *Midwifery*. 28, 1, 93-97.
6. Hedayati H., Parsons J., Crowther C.A. (2003) Rectal analgesia for pain from perineal trauma following childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 3, CD003931.
7. Hedayati H., Parsons J., Crowther C.A. (2005) Topically applied anaesthetics for treating perineal pain after childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2, CD004223.
8. Kamondetdecha R., Tannirandom Y. (2008) Ibuprofen versus acetaminophen for the relief of perineal pain after childbirth: a randomized controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 91, 3, 282-286.
9. Kettle C., Dowswell T., Ismail K.M. (2010) Absorbable suture materials for primary repair of episiotomy and second degree tears. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 6, CD000006.
10. Kettle C., Dowswell T., Ismail K.M. (2012) Continuous and interrupted suturing techniques for repair of episiotomy or second-degree tears. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 11, CD000947.
11. Labrecque M., Eason E., Marcoux S. (2000) Randomized trial of perineal trauma during pregnancy: perineal symptoms three months after delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 182, 1 Pt 1, 76-80.
12. National Institute for Health and Care Excellence (2014) Intrapartum Care for Healthy Women and Babies. Clinical guideline No. 190. NICE, London.
13. Shafi F., Syed S., Bano N., Chaudhri R. (2011) Rectal versus oral analgesia for perineal pain relief after childbirth. *Journal of Rawalpindi Medical College (JRM)*. 15, 1, 56-58.
14. Steen M. (2010) Care and consequences of perineal trauma. *British Journal of Midwifery*. 18, 11, 710-715.
15. Steen M., Cummins B. (2016a) How to perform an episiotomy. *Nursing Standard*. 30, 24, 36-39.
16. Steen M., Cummins B. (2016b) How to repair an episiotomy. *Nursing Standard*. 30, 25, 36-39.
17. Steen M., Marchant P. (2007) Ice packs and cooling gel pads versus no localised treatment for relief of perineal pain: a randomized controlled trial. *Evidence Based Midwifery*. 5, 1, 16-22.

Steen M., Cummins B.  
How to alleviate perineal pain following an episiotomy. *Nurs Stand*. 2016 Mar 30; 30 (31): 34-7.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

# З М І С Т

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Современные режимы менопаузальной гормональной терапии**  
Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, З.М. Дубоссарская... 16-18

**18-й ежегодный Конгресс Европейского общества сексуальной медицины: впечатляющие достижения отечественной сексопатологии**  
О.В. Ромащенко... 19, 21

**К вопросу о гастроинтестинальной токсичности перорального сульфата железа (II) в акушерско-гинекологической практике**  
С.В. Выдыборец, А.В. Сергиенко... 31-32

**Порушення статевого розвитку у дівчаток**  
І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, В.Ф. Петербурзька... 51-53

**Инфекции нижних мочевыводящих путей: альтернативный подход к терапии**  
Е.А. Прилепская, А.В. Зайцев... 55

**Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура при беременности: цифры и факты**  
А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова... 56-57

**Современный взгляд на синдром гиперандрогении у пациенток пубертатного возраста**  
Е.А. Будрейко... 58-59

**Подолання йододефіциту – ключ до розвитку країни**  
Н.В. Скрипник... 60-62

## ГІНЕКОЛОГІЯ

**Эффективность живых лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии и предотвращения рецидивов и реинфекций**  
... 3, 9

**Комплексна терапія вульвовагінального кандидозу у вагітних**  
В.Ф. Нагорна, Н.В. Байло... 7-8

**Как облегчить боль в промежности после эпизиотомии**  
М. Стин, Б. Камминс... 10

**Клиническое применение ингибиторов ароматазы в лечении рака грудной железы: фокус на экземестан**  
К.В. Астен, П. Невен, А. Линтерманс, Г. Вилдирс и др... 12

**Парекоксиб эффективно облегчает боль после амбулаторных гинекологических хирургических вмешательств. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование**  
... 15

**Профилактика и лечение венозной тромбоземболии во время беременности и в послеродовом периоде**  
Рекомендации Королевской коллегии акушеров и гинекологов (Великобритания), 2015 г... 25-27

**Лечение вульвовагинального кандидоза: анализ зарубежных рекомендаций**  
... 33-35

**Миома матки и эндометриоз: оперативное вмешательство или консервативный подход?**  
Т. Пашковский, Т. Ремер, Т.Ф. Татарчук... 41, 43

**Возможности местных форм противогрибковых средств в лечении генитального кандидоза**  
С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, Л.В. Ткаченко... 42-43

**Использование растительных дофаминиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом**  
И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, В.В. Диль и др... 44-45

**Преэклампсия та еклампсія: у фокусі – інфузійна терапія**  
Д.Г. Коньков, Н.В. Титаренко, І.Л. Кукуруза... 46-47

**Влияние терапии каберголином и метформинном на регулярность менструального цикла и андрогенную систему у женщин с синдромом поликистозных яичников и гиперпролактинемией**  
... 49-50

## АКУШЕРСТВО

**Предродовая психологическая реабилитация при токофобии**  
И.А. Жабченко, Т.Н. Коваленко... 28-29

## РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

**Возможности гестагенной терапии в современной репродуктивной медицине и гинекологии**  
А.В. Зайченко, Д.Г. Коньков, З.М. Дубоссарская... 22-24

**Ранні репродуктивні втрати: етіологія, патогенетичні аспекти, діагностичні та лікувальні заходи**  
І.Б. Вовк, Н.Г. Горovenko, О.В. Трохимович та ін... 37-40

## ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

**Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики**  
О.В. Рыкова... 64

**diclofenac natrium**  
**Диклоберл®**

**„Золотий” стандарт протизапальної терапії!**

- Збалансований інгібітор ЦОГ-2\*
- Достовірно вища ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама\*
- Показує однакову гастроінтестинальну переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом\*
- Не впливає на метаболізм хряща\*
- Наявність ін'єкційної форми, таблеток, ретардних капсул та ректальних свічок\*
- Можливість індивідуального підбору дози

**В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)\***

**BERLIN-CHEMIE MENARINI**

**ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА**

**Запрошуємо Вас відвідати Конгрес «Людина та ліки» - Україна, який відбудеться 31.03–1.04.2016 р. у Конгрес-холі готелю «Космополіть» (м. Київ, вул. В. Гетьмана, 6)**

**Чернівці**  
вул. Комарова, 13А (Комплекс «Черемош») 25 травня 2016 р.

**Дніпропетровськ**  
пл. Шевченка, 1 (парк ім. Шевченка) 15 вересня 2016 р.

**Вінниця**  
5 жовтня 2016 р.

**Львів**  
20 жовтня 2016 р.

**Одеса**  
3 листопада 2016 р.

**Харків**  
24 листопада 2016 р.

Ресструйтеся на сайті **chil.com.ua**

**Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій на головній сторінці порталу <http://www.chil.com.ua>**

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»  
Адреса: Київ, вул. С. Петлюри, 13/135, 2 поверх, офіс 23  
Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: office@newvivo.com.ua

# Клиническое применение ингибиторов ароматазы в лечении рака грудной железы: фокус на экземестан

**Рак грудной железы (РГЖ) является наиболее распространенным типом рака и ведущей причиной онкологической смертности у женщин во всем мире (Jemal et al., 2011). Примерно в 80% случаев РГЖ является гормоночувствительными, так как содержит эстрогеновые (ER) и/или прогестероновые (PR) рецепторы. При таких опухолях эффективна гормонотерапия, подразумевающая блокирование ER или снижение эндогенной продукции эстрогенов. Двумя основными типами антиэстрогенной терапии РГЖ являются селективные модуляторы ER (тамоксифен) и современные ингибиторы ароматазы – ИА (экземестан, летрозол, анастрозол). Экземестан – единственный стероидный ИА III поколения. Настоящий обзор посвящен применению экземестана при РГЖ.**

## Фармакология

Ароматаза – фермент семейства цитохрома P450 (CYP), превращающий андростендион в эстрон и тестостерон в эстрадиол. ИА подавляют ароматазу различными путями. Стероидные ИА, такие как экземестан, являются аналогами андростендиона – природного субстрата этого фермента и, ковалентно связываясь с биндинговым сайтом ароматазы, вызывают ее необратимую инактивацию. Нестероидные ИА, такие как летрозол и анастрозол, подавляют ароматазу обратимо путем связывания с гемовой группой фермента, что препятствует прикреплению андростенов к каталитическому сайту. В клинических исследованиях было установлено, что минимальная эффективная доза экземестана, вызывающая максимальную супрессию эстрогенов, составляет 25 мг/сут (Evans et al., 1992; Johannessen et al., 1997; Paridaens et al., 1998). Среднее максимальное подавление ароматазы под действием экземестана составляет 97,9% (Geisler et al., 1998).

В непрямом сравнительном исследовании Lonning и Geisler (2010) было продемонстрировано, что экземестан, назначаемый в дозе 25 мг/сут, обеспечивает такое же эффективное ингибирование ароматазы, как и анастрозол в дозе 1 мг/сут.

Следует отметить, что у постменопаузальных женщин заболеваемость РГЖ коррелирует с объемом жировой ткани в организме. Жировая ткань физиологически экспрессирует ароматазу, однако у женщин с ожирением эта экспрессия является патологически высокой, что ведет к локальной гиперпродукции эстрогенов и стимуляции опухолевого роста (Bulun et al., 2012). Таким образом, пациенткам с ожирением может потребоваться назначение более высоких доз ИА для достижения необходимой эффективности (Dixon et al., 2008; Goodwin, Pritchard, 2010; Diorio et al., 2012).

В исследовании Campos и соавт. (2009) 130 постменопаузальных женщин с РГЖ поздних стадий рандомизировали для получения анастрозола или экземестана длительностью не менее 8 нед. В другой похожей работе 103 пациентки с распространенным РГЖ принимали анастрозол или экземестан до прогрессирования заболевания (Llombart-Cussac et al., 2012). В обоих исследованиях была продемонстрирована одинаковая клиническая эффективность экземестана и анастрозола. Rietma и соавт. (2010) провели не прямое сравнение различных ИА при метастатическом РГЖ и установили, что объективная частота ответа на летрозол и экземестан выше, чем на анастрозол.

## Клиническое применение

Метастатический РГЖ. На момент установления диагноза метастазы присутствуют у 6% пациенток с РГЖ. У остальных больных, у которых диагностируют предположительно локализованный первичный РГЖ, вероятность развития метастазов составляет 20–50%, причем последние могут выявляться и через 20 лет после лечения (Lu et al., 2009).

Гормонотерапия метастатического РГЖ, положительного по ER/PR, в отношении эффективности не уступает, а в ряде случаев и превосходит химиотерапию (Gluk, 2009). Кроме того, по сравнению с цитотоксической терапией гормональное лечение переносится лучше. Современные ИА, включая экземестан, обладают клиническими преимуществами над более старыми препаратами, такими как тамоксифен и ИА I-II поколений (Smith, Dowsett, 2003; Coombes et al., 2004; Lonning, 2004; Howell et al., 2005; Jakesz et al., 2005; Thurlimann et al., 2005).

Эффективность экземестана в 1-й линии терапии метастатического РГЖ была продемонстрирована в исследовании III фазы EORTC (Paridaens et al., 2008). Целью этого рандомизированного открытого исследования III фазы было оценить эффективность и переносимость экземестана по сравнению с таковыми тамоксифена у постменопаузальных женщин (n=371) с гормонозависимым метастатическим РГЖ. Общая частота ответа была выше в группе экземестана; по общей выживаемости (ОВ) группы не различались. Необходимо отметить, что в отдельных исследованиях трех современных ИА статистически значимые различия в ОВ по сравнению с тамоксифеном отсутствовали. Однако метаанализ этих исследований показал, что при использовании в 1-й линии терапии ER/PR-положительного РГЖ достоверно лучшие показатели ОВ обеспечиваются при назначении ИА. Таким образом, по сравнению с тамоксифеном современные ИА, такие как экземестан, считаются более эффективными препаратами 1-й линии терапии.

Ингибиторы ароматазы III поколения также более эффективны, чем синтетический прогестаген мегестрола ацетат. Последний ранее применялся в качестве стандартной 2-й линии гормонотерапии у пациенток с РГЖ, резистентным к тамоксифену. Однако согласно результатам исследования III фазы было установлено, что применение экземестана во 2-й линии терапии после неэффективного лечения тамоксифеном обеспечивает значительно более высокую частоту объективного ответа по сравнению с мегестрола ацетатом (Kaufmann et al., 2000; Walker et al., 2013).

В исследовании EFECT у пациенток с РГЖ, рефрактерным к нестероидным ИА, выживаемость без прогрессирования и профили безопасности в группах экземестана и полного антагониста ER фулвестранта не различались (Chia et al., 2008).

В ряде исследований была продемонстрирована эффективность экземестана у больных РГЖ с резистентностью к стероидным ИА (табл.). В среднем у 25–30% пациенток, которых переводили на терапию экземестаном, отмечали объективный ответ или стабилизацию заболевания на протяжении 6 мес и более.

В целом можно заключить, что экземестан является эффективным и обладающим хорошим профилем переносимости препаратом для назначения в 1-й линии терапии метастатического ER/PR-положительного РГЖ у постменопаузальных женщин.

Адьювантная терапия. Целью исследования IES было выяснить, улучшаются ли результаты лечения при переходе на прием экземестана после 2–3 лет терапии тамоксифеном по сравнению с продолжением приема тамоксифена до завершения 5-летнего периода адьювантной терапии ER/PR-положительного РГЖ ранних стадий (Coombes et al., 2004). В результате было продемонстрировано, что перевод на терапию экземестаном статистически значимо повышает безрецидивную выживаемость.

В исследовании TEAM оценивали отдаленные эффекты монотерапии экземестаном длительностью 5 лет и перевода на прием экземестана с тамоксифена до достижения общей продолжительности лечения также 5 лет (van de Velde et al., 2011). Результаты показали отсутствие достоверной разницы в безрецидивной и общей выживаемости между группами.

В исследовании NSABP-B33 постменопаузальных женщин с РГЖ, завершивших 5-летнюю терапию тамоксифеном без рецидива заболевания, рандомизировали для получения экземестана или плацебо на протяжении 5 лет (Mamounas et al., 2008). После наблюдения в среднем 30 мес отмечалось статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости.

Результаты вышеуказанных клинических исследований с экземестаном, а также данные, полученные при изучении других современных ИА, свидетельствуют о том, что назначение ИА (сразу в качестве монотерапии или после 2–3 лет приема тамоксифена) следует рассматривать как стандартную адьювантную терапию для постменопаузальных пациенток с РГЖ, достоверно превосходящую по эффективности монотерапию тамоксифеном.

## Выводы

Экземестан – единственный стероидный ингибитор ароматазы III поколения. Препарат имеет хороший профиль переносимости и применяется в качестве стандартной терапии 2-й линии у постменопаузальных пациенток с РГЖ. Кроме того, подтверждена эффективность экземестана при использовании в 1-й линии терапии метастатического РГЖ. Экземестан также применяется в адьювантной терапии РГЖ, при этом возможны различные варианты лечения: монотерапия длительностью 5 лет, перевод с терапии тамоксифеном на экземестан или продленный прием экземестана после завершения 5-летней адьювантной терапии. В отношении противоопухолевой эффективности при РГЖ поздних стадий экземестан не проявляет перекрестной резистентности с нестероидными ИА, такими как летрозол и анастрозол, благодаря чему предоставляет дополнительное терапевтическое окно возможностей при любой последовательности назначений. Важно, что в отличие от тамоксифена экземестан не повышает риск таких осложнений, как нежелательные изменения эндометрия и тромбоемболии. В целом экземестан может рассматриваться как ценное дополнение к современному арсеналу лечения на всех стадиях РГЖ.

Сокращенный перевод с англ. **Алексея Терещенко**

Van Asten K., Neven P., Lintermans A., Wildiers H., Paridaens R. Aromatase inhibitors in the breast cancer clinic: focus on exemestane. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Jan 16; 21 (1): R31-49.

Таблица. Эффективность экземестана при РГЖ, рефрактерном к стероидным ИА

Исследование	Количество пациенток, n	Первый ИА	Второй ИА	Выживаемость без прогрессирования	Частота объективного ответа, %	Клиническая польза, %
Thurlimann et al. (1997)	78	Аминоглютетимид	Экземестан	21 нед	26	39
Lonning et al. (2000)	241	Аминоглютетимид, анастрозол, летрозол, ворозол	Экземестан	14,7 нед	6,6	24,3
Bertelli et al. (2005)	23	Анастрозол, летрозол	Экземестан	5,1 мес	8,7	43,5
Iaffaioli et al. (2005)	50	Анастрозол	Экземестан	5 мес	8	44
Gennatas et al. (2006)	60	Анастрозол, летрозол	Экземестан	3,2 нед	20	38,3
Mayordomo et al. (2006)	12	Анастрозол	Экземестан	4,4 мес	Не сообщалась	Не сообщалась
Steele et al. (2006)	108	Анастрозол, летрозол	Экземестан	18 мес	5	46
Carlini et al. (2007)	30	Анастрозол, летрозол	Экземестан	4 мес	Не сообщалась	46,6
Chin et al. (2007)	31	Анастрозол, летрозол	Экземестан	3,2 мес	19,4	54,8
Mauriac et al. (2009)	184*	Анастрозол, летрозол	Экземестан	2,8 мес	4,4	27,2
Baselga et al. (2012)	239	Анастрозол, летрозол	Экземестан	4,1 мес	0,4	64,8

\*Пациенты с висцеральными метастазами.

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

**Редакційна колегія**

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

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

- |                                 |   |  |
|---------------------------------|---|--|
| ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР            | <b>Ігор Іванченко</b>   | Свідоцтво КВ № 17674-6524Р від 04.04.2011 р.   |
| ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ             | <b>Людмила Жданова</b>  | Передплатний індекс 89326  |
| ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР             | <b>Тетяна Черкасова</b>   | Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.            |
| ШЕФ-РЕДАКТОР                    | <b>Антон Вовчек</b>   | Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.  |
| ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР            | <b>Станіслава Шапошнікова</b>   | Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.                             |
| МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР               | <b>Олексій Терещенко</b>  | <b>Адреса для листів:</b><br>вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.<br>E-mail: zu@health-ua.com; <a href="http://www.health-ua.com">www.health-ua.com</a>                              |
| ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ | <b>Ірина Сандул</b><br><b>Анна Аксьонова</b>  | Контактні телефони:<br>Редакція ..... <b>521-86-98, 521-86-97</b><br>Відділ маркетингу ..... <b>521-86-91, 521-86-86</b><br>Відділ передплати та розповсюдження ..... <b>364-40-28</b> |
| ДИЗАЙНЕРИ                       | <b>Ірина Лесько</b><br><b>Олена Дудко</b><br><b>Олександр Воробйов</b><br><b>Наталія Дехтяр</b> | Газета віддрукована в ТОВ «Юнівест-Прінт», м. Київ-54, вул. Дмитрівська, 44-б.   |
| НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ    | <b>Наталія Семенова</b>   | Підписано до друку 11.04.2016 р.   |
| ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ    | <b>Юлія Башкірова</b><br><b>Інна Головка</b>  | Замовлення № ..... Наклад <b>15 000</b> прим.  |
| МЕНЕДЖЕРИ                       | <b>Зоя Маймескул</b><br><b>Мирoslava Табачук</b>  |  |
| АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ    | <b>Ганна Дребот</b><br><b>Леся Іванченко</b>  |  |
| НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА   | <b>Івалін Крайчев</b>   |  |
| ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР              | <b>Сергій Бадеха</b>  |  |

**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](mailto:podpiska@health-ua.com)

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

Представляємо  
єдиний ін'єкційний  
парекоксиб в Україні<sup>4</sup>

Сучасне знеболення

## Набагато сильніше за біль

### Хірургічна сила. Амбулаторна безпека.

#### ✦ Потужний анальгетичний ефект:

40 мг перевищує за силою дії 6 мг морфіну та дорівнює 12 мг морфіну в/м (при операції гінекологічної лапаротомії)<sup>1</sup>

#### ✦ Швидка і тривала дія:

Аналгезія за 7–13 хвилин в/в або в/м введення тривалістю від 6 до більше ніж 12 годин в залежності від дози<sup>2</sup>

#### ✦ Клінічний профіль специфічного ЦОГ-2 інгібітора:

Не впливає на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі<sup>3\*\*</sup>

Перевершує традиційні НПЗЗ\* за гастродуоденальною безпекою<sup>5,6</sup>

ДИНАСТАТ (парекоксиб натрію), порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №10.  
Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №1, №5 у комплекті із розчинником в ампулах.  
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

**Показання:** короткотривале лікування післяопераційного болю. **Спосіб застосування та дози:** Стандартна рекомендована одноразова (стартова) доза 40 мг в/в или в/м, потім 20 або 40 мг кожні 6-12 годин, при потребі, однак не більш 80 мг/добу. **Протипоказання:** підвищена чутливість до парекоксибу або до будь-якого з компонентів препарату. Алергічні реакції в анамнезі, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гіперчутливість до сульфонамідів, ацетилсаліцилової кислоти, НПЗЗ. Бронхоспазм, кропив'янка, гострий риніт, поліпи носової порожнини, активна пептична виразка, тяжкі порушення функції печінки, запальні захворювання кишечника, застійна серцева недостатність, ІХС. Лікування больового синдрому в післяопераційному періоді після проведення аортокоронарного шунтування (АКШ). Третій триместр вагітності та період годування груддю, діти до 18 років. **Побічні реакції:** післяопераційна анемія, гіпокаліємія, ажитація, гіпестезія, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, дихальна недостатність, біль у спині, альвеолярний остеїт, свербіж. **Особливості застосування:** тривале застосування інгібіторів ЦОГ-2, у тому числі парекоксибу, супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних і тромботичних побічних явищ. У пацієнтів, які приймають парекоксиб, можуть виникати перфорації, виразки або кровотечі у верхніх відділах травного тракту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Опіоїдні анальгетики можна застосовувати одночасно з парекоксибом. Одночасне застосування парекоксибу з іншими інгібіторами СYP3A4 і СYP2C9 може збільшувати АUC парекоксибу. Терапія пероральними антикоагулянтами потребує контролю протромбінового часу. НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та гіпотензивних лікарських засобів. **Фармакологічні властивості:** парекоксиб натрію - проформа вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором ЦОГ-2. **Категорія відпуску:** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/2286/01/02, UA/2525/01/01 від 03.11.2009

\*НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; \*\*дослідження на здорових добровольцях.



**Династат** BB/ВМ  
(парекоксиб для ін'єкцій)



За додатковою інформацією звертайтеся у  
Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:  
03038, м. Київ, вул. Амсова, 12, Бізнес-Центр "Horizon Park"  
Тел. (044) 291-60-50.

#### Список літератури:

1. Malan TP, Gordon S, Hubbard R, et al. The cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium is as effective as 12 mg of morphine administered intramuscularly for treating pain after gynecologic laparotomy surgery. *Anesth Analg.* 2005;100:454-460. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Династат. Затверджена наказом МОЗ України №490 від 09.08.2011. Реєстраційні посвідчення номер № UA/2286/01/02, UA2525/01/01 від 03.11.2009. 3. Noveck RJ, Laurent A, Kuss M, et al. Parecoxib Sodium does not Impair Platelet Function in Healthy Elderly and Non-Elderly Individuals. Two randomized, controlled trials. *Clin Drug Invest.* 2001;21(7):465-476. 4. Державний реєстр лікарських засобів. Пошук лікарських засобів. Парекоксиб. Доступно <http://www.driz.kiev.ua/> від 30.05.2014. 5. Stoltz R, Harris S, Kuss M, et al. Upper GI mucosal effects of Parecoxib Sodium in healthy elderly subjects. *THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY.* 2002; 97(1):68-71. 6. Harris S, Stoltz R, LeComte D, et al. Parecoxib sodium demonstrates GI safety comparable to placebo in healthy subjects. *Journal of clinical gastroenterology.* 2004;38(7):575-580.

# Парекоксиб ефективно облегує біль після амбулаторних гінекологічних хірургічних втручання.

## Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження

В останнє десятиліття хірургічні втручання все частіше проводяться амбулаторно, що обумовлено перевагами пацієнтів і необхідністю зменшення витрат на лікування. В гінекологічній практиці в амбулаторних умовах часто виконують гістероскопію, електричну вакуум-аспірацію, петлеву електрохірургічну ексцизію і біопсію ендометрія. Тем не менше во многих случаях эти вмешательства не удается завершить из-за страха боли. В предыдущих исследованиях было установлено, что периоперационное ведение боли может повышать вероятность успешного завершения вмешательства и уменьшать послеоперационную боль. Для облегчения боли после гинекологических операций применяются вспомогательные анальгетики, такие как трамадол, дексметомидин и кетамин. Однако эти адьювантные препараты ассоциируются с медленным достижением анестезии, а также повышенным риском угнетения дыхания, послеоперационной тошноты и рвоты.

Парекоксиб – селективный ингибитор циклооксигеназы-2 – может эффективно использоваться для контроля послеоперационной боли. Bikhazi и соавт. (2004) установили, что эффект парекоксиба 40 мг сопоставим с таковым морфина в облегчении боли после гинекологических хирургических вмешательств. В других исследованиях также были продемонстрированы эффективность и безопасность превентивного введения парекоксиба в облегчении острой боли при больших гинекологических операциях. Целью настоящего исследования было оценить анальгетический эффект превентивного введения парекоксиба при амбулаторных гинекологических хирургических вмешательствах.

### Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, все пациентки подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

В исследовании могли принять участие женщины в возрасте от 18 до 60 лет, которым предстояла амбулаторная гинекологическая операция. Критерии исключения: аллергия на нестероидные противовоспалительные препараты в анамнезе; диагностированная ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярное заболевание; нарушенная почечная или печеночная функция; желудочно-кишечное кровотечение или пептическая язва в анамнезе; соматический статус  $\geq 3$  по шкале Американского общества анестезиологов (ASA).

По дизайну исследование было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. Пациенток случайным образом разделили на две группы. Женщинам основной группы назначали парекоксиб 40 мг (Династат®, Pfizer, США) в 5 мл физиологического раствора за 30 мин до индукции анестезии. Пациентки контрольной группы получали 5 мл физиологического раствора в качестве плацебо.

У всех пациенток применяли общий внутривенный наркоз. Ремифентанил (2-3 нг/мл, модель Минто) и пропофол (2-3 мкг/мл, модель Шнайдера) вводили с помощью компьютерной инфузионной помпы. Глубину анестезии поддерживали для достижения следующих целей: 1) отсутствие сознания и двигательной активности во время операции; 2) сохранение спонтанного дыхания (при необходимости могла использоваться искусственная вентиляция с поддержанием  $SpO_2 \geq 96\%$ ); 3) систолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт. ст. или среднее артериальное давление  $\geq 60$  мм рт. ст.; 4) быстрый выход из наркоза после операции. Инфузию ремифентанила и пропофола прекращали в конце операции. После выхода из наркоза врач с помощью одной и той же вербальной команды, произносимой каждые 10 с, оценивал время до открытия глаз и до вспоминания даты рождения.

После операции пациенток транспортировали в палату послеоперационного наблюдения. Критериями перевода в обычную палату были: 1) полное восстановление сознания (вспоминание даты рождения), исполнение вербальных команд; 2) поддержание  $SpO_2 \geq 96\%$  дольше 5 мин при дыхании обычным воздухом; систолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт. ст. или среднее артериальное давление  $\geq 60$  мм рт. ст.; 4) отсутствие тошноты и рвоты. Через 6 ч после перевода в обычную палату пациенток выписывали домой.

Пациентки оценивали боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; 0 мм = нет боли, 100 мм = самая интенсивная боль) после вспоминания даты рождения, затем через 1, 2, 4 и 6 ч после операции. В зависимости

от интенсивности боль разделили на четыре категории: ВАШ 71-100 мм – сильная; ВАШ 31-70 мм – умеренная; ВАШ 1-30 мм – слабая; ВАШ 0 мм – полное купирование (отсутствие) боли.

Удовлетворенность пациенток периоперационным ведением боли оценивали по 4-балльной шкале: 0 – низкая, 1 – средняя, 2 – высокая, 3 – очень высокая.

### Результаты

За период с 11 января по 20 февраля 2012 г. малые гинекологические хирургические вмешательства были проведены 257 женщинам. Из них критериям включения и исключения соответствовали 200 пациенток – все подписали информированное согласие на участие в исследовании.

По исходным демографическим характеристикам, типу хирургического вмешательства, длительности анестезии и операции, дозе ремифентанила во время наркоза, частоте периоперационной тошноты и рвоты группы существенно не различались. В то же время доза пропофола во время наркоза была несколько ниже в группе парекоксиба. Кроме того, введение до начала наркоза парекоксиба ассоциировалось с достоверным снижением частоты интраоперационной гипоксемии ( $p=0,002$ ), сокращением времени от окончания анестезии до открытия глаз ( $p=0,015$ ) и до вспоминания даты рождения ( $p=0,004$ ) по сравнению с контролем.

В обеих группах оценка интенсивности боли была самой высокой в 1-й час после операции, затем она постепенно снижалась. Интенсивность боли была значительно ниже в группе парекоксиба по сравнению с контрольной группой через 1, 2 и 4 ч после операции.

Пациентки группы парекоксиба также были значительно больше удовлетворены периоперационным ведением боли. Результаты представлены на рисунке.

### Обсуждение

Результаты исследования показали, что превентивное введение однократной дозы парекоксиба 40 мг может эффективно уменьшать боль и повышать общую удовлетворенность пациенток после амбулаторных гинекологических хирургических вмешательств. Дополнительными преимуществами применения парекоксиба в схеме анестезии являются снижение частоты интраоперационной гипоксемии и ускоренное восстановление сознания.

Патофизиология ноцицепции, генерируемой в ответ на стимуляцию шейки и тела матки, до конца не изучена. Тем не менее установлена важная роль простагландинов, для синтеза которых необходим фермент



Рис. Пациентки группы парекоксиба были значительно больше удовлетворены периоперационным ведением боли по сравнению с большими контрольной группы ( $p=0,001$ )

циклооксигеназа. Парекоксиб – селективный ингибитор циклооксигеназы-2, пролекарство вальдекоксиба. В исследованиях был доказан анальгетический эффект парекоксиба на центральные и периферические ноцицептивные процессы у человека.

Упреждающий анальгетический эффект является уникальной особенностью парекоксиба. В пилотных экспериментальных исследованиях были получены указания на то, что добавление этого препарата в схемы обезболивания может ингибировать экспериментальную боль у человека. В последующих клинических испытаниях было продемонстрировано, что введение парекоксиба значительно уменьшает боль и потребность в опиоидах после гинекологических хирургических вмешательств. В частности, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Luscombe и соавт. (2010), упреждающее введение парекоксиба значительно уменьшало боль в 1-й час после малых гинекологических операций.

В настоящем исследовании интенсивность боли в послеоперационном периоде варьировала в широких пределах. В момент вспоминания даты рождения 99% пациенток сообщили об отсутствии боли без статистических различий между группами. Ремифентанил имеет период полувыведения около 3,2 мин, а его эффекты проходят через 5,4 мин. В данном исследовании от завершения анестезии до вспоминания даты рождения проходило в среднем 2,7 мин. Следовательно, такой высокий процент отсутствия боли в этой точке времени объясняется остаточным анальгетическим эффектом ремифентанила.

Интенсивность боли была самой высокой через 1 ч после операции, на протяжении последующих 5 ч она постепенно снижалась. Этот результат согласуется с данными других работ. Через 6 ч после операции боль отсутствовала или имела легкий характер у 97% больных группы плацебо и у 99% пациенток группы парекоксиба. Таким образом, интенсивность боли по прошествии 6 ч резко снижается даже в отсутствие назначения анальгетиков. Анальгетический эффект парекоксиба развивается через 7-15 мин после введения и сохраняется 6-12 ч, следовательно, этот препарат хорошо подходит для ведения боли после амбулаторных гинекологических хирургических вмешательств.

Результаты исследования также показали, что у пациенток, получавших парекоксиб, реже наблюдались эпизоды интраоперационной гипоксемии и они быстрее выходили из наркоза. Эти эффекты, вероятно, объясняются дополнительной анальгезией и уменьшением двигательной активности во время операции, которые обеспечивал парекоксиб. Как следствие, уменьшалась потребность в пропофоле, результатом чего стало меньшее угнетение спонтанного дыхания и более быстрое послеоперационное восстановление.

Удовлетворенность пациентов – важный индикатор качества ведения боли при амбулаторных хирургических вмешательствах. В настоящем исследовании было продемонстрировано, что парекоксиб в дозировке 40 мг значительно повышает общую удовлетворенность пациенток, очевидно, за счет лучшего контроля послеоперационной боли. Аналогичные результаты были получены ранее в работах «Luscombe и соавт. (2010) и Mu и соавт. (2013).

### Выводы

У пациенток, подвергающихся амбулаторным гинекологическим хирургическим вмешательствам, введение одной дозы парекоксиба 40 мг эффективно уменьшает боль, снижает частоту интраоперационной гипоксемии, ускоряет достижение анестезии после вмешательства и значительно повышает общую удовлетворенность пациенток лечением.

Статья печатается при поддержке компании «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн». По материалам статьи Li C.J. et al. Parecoxib pretreatment effectively relieved pain after ambulatory gynecological surgery: a randomized controlled trial. J. Chin. Pharm. Sci. 2014, 23 (9): 654-659.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

WUKDYN0216025

# Современные режимы менопаузальной гормональной терапии

24-25 марта 2016 года в г. Днепропетровске при поддержке Министерства здравоохранения Украины, департамента здравоохранения Днепропетровской областной государственной администрации, ГО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины» и ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине». На протяжении двух дней конференции в четырех различных залах участникам конференции была предоставлена возможность не только обсудить с признанными экспертами и коллегами наиболее важные проблемы современной репродуктологии, акушерства и гинекологии, но и посетить интересные тематические симпозиумы, пленарные и секционные заседания. Так, большое количество докладов было посвящено одной из наиболее актуальных тем современной эндокринной гинекологии – роли половых гормонов в период менопаузы. В этом обзоре речь пойдет о менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и о ее влиянии на организм женщины в период от пременопаузы до постменопаузы.



Огромный интерес аудитории вызвал доклад «Имплементация первого Национального консенсуса при менопаузе», представленный заместителем директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», членом-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Татьяной Феофановной Татарчук.

– Разработка данного консенсуса стала возможной благодаря поддержке президента Международного общества менопаузы (International Menopause Society – IMS) T. de Villiers и участию множества экспертов со всей Украины, представляющих различные направления медицины: акушеров-гинекологов, онкологов, кардиологов, ревматологов, радиологов и др. Результат работы такой мультидисциплинарной рабочей группы дает основание говорить о том, что этот документ на сегодняшний день не только правомочен в использовании, но и действительно крайне необходим в практической работе. При этом благодаря учтенным в консенсусе всевозможным рискам (как онкологического, так и кардиологического характера) у врачей появляется возможность реальной борьбы с одной из основных современных проблем гормонотерапии в нашей стране – гормонофобии.

По данным ВОЗ за 2014 год, около 10% всей популяции земного шара составляют женщины в менопаузальном периоде, и ежегодно их число возрастает на 25 млн человек. Если мы обратим внимание на статистику в нашей стране, то по состоянию на конец 2015 года около 46% женского населения Украины составляют женщины в возрасте старше 50 лет (менопаузальный период), а всего лишь 28% – женщины в возрасте 18-49 лет (репродуктивный возраст).

В Национальном консенсусе изложена схема, принятая IMS и опубликованная в журнале «Менопауза» в 2012 году, в которой описаны этапы старения репродуктивной системы, а также основные и подтверждающие критерии, упрощающие определение того периода, в котором находится пациентка (от менархе до периода постменопаузы).

Согласно рекомендациям, изложенным в консенсусе, консультировать женщин в возрасте старше 40 лет по вопросу менопаузы следует:

- при наличии следующих симптомов: нерегулярные месячные, тревожность, вазомоторные симптомы, приливы, потливость, аномальные маточные кровотечения, диспаренурия, вагинальная сухость, бессонница, снижение либидо, боль в суставах, абдоминальное ожирение;

- при обеспокоенности по поводу: остеопороза (в семейном анамнезе), повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), деменции (ухудшение памяти), сахарного диабета (в семейном анамнезе), ожирения.

Следует понимать, что наступление как ранней, так и поздней менопаузы связано с рядом факторов. В случае ранней менопаузы основными причинами могут являться: гистерэктомия, курение, стресс, оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы, хронические воспалительные процессы гениталий, сочетанные дисгормональные нарушения, низкий образовательный уровень, проживание в местностях на высоте выше 2000 м над уровнем моря, одиночество. В случае поздней менопаузы к ним относят высокий индекс массы тела (ИМТ), генетические факторы, применение комбинированных оральных контрацептивов.

Диагностирование периодов перименопаузы и менопаузы не требует дополнительных лабораторных

гормональных исследований у большинства здоровых женщин старше 45 лет при следующих признаках:

- ♦ при пременопаузе – наличие вазомоторных симптомов на фоне нерегулярных менструаций;
- ♦ при постменопаузе – отсутствие менструаций в течение последних 12 мес (без использования гормональной контрацепции) или при появлении климактерических симптомов после гистерэктомии.

**У женщин старше 45 лет для диагностики перименопаузы или менопаузы нет необходимости в лабораторной диагностике уровня АМГ, ингибина А и В, эстрадиола или в проведении ультразвуковой диагностики с целью обнаружения основных маркеров (количество антральных фолликулов, объем яичника).**

Алгоритм обследования женщины в период менопаузы должен быть направлен на полную оценку здоровья и состоять из подробного сбора анамнеза, общего обследования и специализированных исследований по показаниям. При диагностике перименопаузы следует учитывать ранние симптомы нейровегетативного (приливы жара, повышенная потливость, головная боль, гипо- и гипертензия, ознобы, ощущение сильного сердцебиения) и психоэмоционального (раздражительность, слабость, сонливость, беспокойство, депрессия, забывчивость, снижение либидо, ухудшение памяти) характера (S. Ziari et al., 2010).

На сегодняшний день доказано, что во время приливов отмечается резкое снижение кровотока в гиппокампе, что в свою очередь приводит к ухудшению памяти, снижению количества нейронов и к болезни Альцгеймера. Таким образом, частые приливы могут способствовать развитию деменций и поэтому требуют безотлагательного лечения. Одним из основных путей решения данной проблемы является назначение МГТ.

Как было показано в исследовании Р.М. Маки и соавт. (2011), у женщин, которые рано начинают МГТ, отмечается улучшение отсроченной вербальной памяти и функций гиппокампа, в отличие от пациенток, не принимающих МГТ.

Хотелось бы напомнить, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений является одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности женщин в возрасте старше 50 лет. В Украине сердечно-сосудистая патология находится на первом месте среди причин смертности. Именно поэтому следует более подробно остановиться на рассмотрении влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему.

Эстрогены оказывают геномный (долговременный, осуществляющийся посредством уменьшения атеросклероза, снижения уровня холестерина и стимуляции роста гладкомышечных и эндотелиальных клеток) и негеномный (быстрый, осуществляющийся посредством вазодилатации через систему NO) эффект на сосуды. Однако очень важно учитывать, что МГТ оказывает наиболее выраженный протективный эффект у женщин именно в возрасте 35-45 лет. В этом периоде эстрогены препятствуют формированию холестериновой бляшки на стенке сосуда с последующим образованием фиброзной капсулы. Поэтому так много внимания во всем мире уделяется своевременному назначению МГТ женщинам в периоде пременопаузы и перименопаузы. Если же гормональная терапия назначается женщинам в возрасте 55-65 лет, когда начинает развиваться центральный некроз стенки сосуда, то эстроген, входящий в состав МГТ, увеличивает экспрессию матриксных металлопротеиназ, что приводит к нестабильности атеросклеротической бляшки. Совершенно очевидно, что при этом увеличивается риск развития тромбозомболических осложнений, инсульта и инфаркта миокарда.

В связи с этим в Национальном консенсусе отдельно приведен алгоритм обследования у кардиолога до назначения гормональной терапии, благодаря которому

появляется возможность значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у женщин, получающих МГТ.

Как уже говорилось ранее, переход женщины от репродуктивного периода в менопаузу сопровождается рядом климактерических расстройств, которые к периоду постменопаузы могут перерасти в настоящую проблему. Единственным патогенетически обоснованным и эффективным методом коррекции климактерических расстройств является МГТ. Для проведения МГТ применяются препараты, содержащие натуральные эстрогены (17β-эстрадиол – микронизированный эстроген, эстрадиола валерат, эстриол) в комбинации с гестагеном (дидрогестерон) или андрогенами. Возможно введение гормонов парентерально (в инъекциях), трансдермально, вагинально и перорально.

Для коррекции климактерического синдрома, урогенитальных расстройств МГТ рекомендуется проводить краткими курсами (до 5 лет), с целью профилактики и лечения остеопороза – не менее 3 лет (при необходимости в комбинации с бисфосфонатами).

Основная цель МГТ заключается в частичной компенсации пониженной функции яичников при дефиците половых гормонов, используя такие минимальные дозы гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние больных, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений и не иметь побочных эффектов. При этом всегда следует придерживаться индивидуализированного подхода к МГТ – дифференцированного подбора гормональной терапии с учетом состояния здоровья женщины и сопутствующих заболеваний, а также режима МГТ (типа, дозы, пути введения и побочных эффектов).

Ниже приведены режимы наиболее оптимальной МГТ и рекомендации к ее проведению в соответствии с Национальным консенсусом.

- I. Монотерапия эстрогенами или прогестагенами:
  - назначается после тотальной гистерэктомии, но при субтотальной гистерэктомии и при гистерэктомии по поводу эндометриоза рекомендованы эстроген-гестагенные препараты МГТ в непрерывном режиме (эстрадиол+дидрогестерон);
  - назначается в пременопаузе или в перименопаузе для регуляции менструального цикла и лечения гиперплазии эндометрия;
  - возможно введение внутриматочной левоноргестел-выделяющей системы с контрацептивным и лечебным действием.

- II. Комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме при интактной матке:

- женщинам в периоде менопаузы или перименопаузы назначаются двухэтапные пероральные препараты – непрерывный циклический режим (эстрадиол+дидрогестерон 1/10, 2/10 мг в сутки) или прерывистый циклический режим;
- женщинам в периоде перименопаузы с интактной маткой также назначают пластыри или гели с эстрогенами в течение 4 недель с обязательным приемом прогестагенов в течение последних 12-14 дней в циклическом режиме (дидрогестерон 10 мг/сут). Перерыв – 5-7 дней до менструальноподобной реакции.

- III. Монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в непрерывном режиме в периоде постменопаузы:

- женщинам в постменопаузе с интактной маткой назначаются комбинированные монофазные низкодозированные пероральные препараты (эстрадиол+дидрогестерон 1/5, 0,5/2,5 мг в сутки; эстрадиол/дроспиренон), а также тиболон;
- при назначении эстрогенов трансдермально (пластырь или гель) целесообразно применять прогестагены в непрерывном режиме в уменьшенной дозе (дидрогестерон 5 мг/сут), что позволяет избежать менструальноподобной реакции.

**Обязательно следует информировать женщину о том, что препараты для МГТ не обладают контрацептивным эффектом.**

Если гормональная терапия была назначена женщине с менопаузальными симптомами в возрасте до 60 лет или в течение первых 10 лет постменопаузы, то преимущества такой терапии превышают риски.

Нет никаких оснований для ограничения продолжительности МГТ. Для большинства женщин в возрасте

более 50 лет продолжительность МГТ должна составлять не менее 5 лет постоянного применения для облегчения/устранения симптомов менопаузы.

У женщин есть право отказаться от гормональной терапии, но ее необходимо информировать обо всех возможных рисках отказа от МГТ.

Кроме того, при назначении МГТ следует учитывать некоторые особенности:

- женщины с преждевременной недостаточностью яичников должны принимать МГТ по крайней мере до возраста естественной менопаузы;
- женщины с ранней менопаузой (40-45 лет) подвержены высокому риску развития ССЗ и остеопороза, а также риску развития аффективных расстройств и деменции, нуждаются в проведении МГТ до наступления среднего возраста менопаузы (примерно до 51 года);
- женщины в периоде перименопаузы могут нуждаться в назначении контрацепции. Наиболее безопасными являются комбинированные оральные контрацептивы с натуральным эстрогеном и гестагеном в режиме динамических дозировок. Прием контрацепции следует продолжать в течение 1 года после последней менструации, если возраст составляет более 50 лет, и в течение 2 лет — в возрасте до 50 лет;
- МГТ не рекомендуется впервые назначать женщинам старше 60 лет.

Не менее важным остается вопрос безопасности эндометрия в период менопаузы. Для профилактики гиперплазии и рака эндометрия (РЭ) на фоне МГТ необходимо учитывать, что монотерапия эстрогенами вызывает дозозависимую стимуляцию эндометрия, и для нейтрализации данного эффекта женщины с сохраненной маткой должны получать эстроген-гестагенные препараты. Комбинированная непрерывная МГТ имеет протективный эффект в отношении РЭ. Циклическая комбинированная МГТ до 5 лет применения не повышает риск развития РЭ. Циклическая и непрерывная терапия, в состав которой входит дидрогестерон, демонстрирует хороший профиль безопасности эндометрия и хорошо прогнозируемый характер маточных кровотечений.



Вопрос влияния комбинированной МГТ на состояние эндометрия и характер кровотечений у женщин в период менопаузы осветила в своем выступлении старший научный сотрудник отделения эндокринологии и гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, кандидат медицинских наук Ольга Алексеевна Ефименко.

— После анализа исследований МГТ за последние 10 лет один из создателей и главный исследователь проекта «Инициатива женского здоровья» (Woman Health Initiative – WHI) R.D. Langer (2012) пришел к следующему выводу: «Можно сказать, что мы прошли полный цикл от чрезмерных ожиданий в отношении МГТ до осознания ошибочности некоторых представлений о патофизиологии менопаузы и горького опыта влияния интерпретации прессой результатов исследований на общественное мнение. Время двигаться дальше».

Согласно обновленным рекомендациям IMS по постменопаузальной гормональной терапии и профилактическим мерам для поддержания здоровья в перименопаузе современная МГТ должна соответствовать следующим требованиям (D.F. Archer et al., 2011):

- раннее начало МГТ;
- натуральные компоненты МГТ;
- прием минимально эффективных доз (начало приема МГТ с низких доз — 0,5-1 мг эстрадиола);
- непрерывный прием эстрогенов;
- прием гестагенов — не менее 14 дней;
- назначение метаболически нейтрального гестагена.

В настоящее время МГТ можно проводить в двух режимах: циклическом и непрерывном. Циклическую МГТ с применением минимально эффективных доз эстрадиола (1 мг в сутки) в комбинации с метаболически нейтральным гестагеном дидрогестероном (10 мг в сутки) целесообразно назначать пациенткам в периоде поздней перименопаузы или ранней постменопаузы. Длительность курса должна составлять не менее 3 мес с клинической оценкой эффективности терапии по ее завершению. В случае неэффективности терапии рекомендуется переходить на более высокие дозы эстрадиола (2 мг в сутки) с дидрогестероном (10 мг в сутки). Для проведения непрерывной МГТ суточная дозировка эстрадиола с дидрогестероном должна составлять 0,5-1/0,25-5 мг в сутки.

Всегда нужно помнить, что до 50% женщин, получающих комбинированную МГТ, вынуждены посещать гинеколога из-за маточных кровотечений/кровомазаний. При этом многим из них проводится биопсия эндометрия,

при которой патология не обнаруживается. По данным J. Rossouw и соавт. (WHI, 2002), маточные кровотечения являются причиной демаскирования данных об исследовании в 40% случаев и продолжают оставаться частой причиной отказа от продолжения приема средств МГТ.

Существует несколько теорий, объясняющих развитие маточных кровотечений/кровомазаний на фоне МГТ. Согласно одной из них, дисбаланс про- и антиангиогенных факторов приводит к снижению плотности и изменению характера распределения сосудов эндометрия, а также к уменьшению количества периваскулярных гладкомышечных клеток, что впоследствии приводит к повышенной хрупкости сосудов. Другая теория основывается на увеличении числа натуральных киллеров (NK-клеток) и повышении активности ингибитора металлопротеиназ в строме, что также приводит к хрупкости сосудов.

Результаты множества современных исследований свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между составом и режимом комбинированной МГТ и характером, частотой маточных кровотечений, или гистологическими изменениями в эндометрии. Так, на фоне циклической МГТ в большинстве биопатов обнаруживаются слабые секреторные изменения, реже (в меньшинстве) — пролиферативный или неактивный эндометрий. На фоне непрерывной МГТ в 50% случаев обнаруживается атрофия эндометрия и слабые секреторные изменения (K.M. Feeley et al., 2001; M. Hickey et al., 2006).

Следует отметить, что в постменопаузе кровянистые выделения из половых путей рассматриваются как вероятный признак рака до тех пор, пока не доказано обратное (S.R. Goldstein, 2011).

Что же касается женщин в периоде менопаузы, не получающих гормональную терапию, то прогностическая значимость маточных кровотечений у этой категории пациенток была проанализирована G.L. Anderson и соавт. (2003). Согласно данным исследования в группе плацебо без кровотечений (n=453) при рутинной биопсии эндометрия за период 5,6 года гиперплазия отмечалась у 6 пациенток (0,29% в год, 95% ДИ 0,0-1,5), в группе плацебо при наличии кровотечений (n=439) — у 21 (4,8% в год, 95% ДИ 3,0-7,3). Таким образом, у женщин в периоде менопаузы, не принимающих МГТ, при отсутствии маточных кровотечений частота обнаружения гиперплазии эндометрия составляет до 1% в год, а при их наличии — до 5% в год.

Определение риска развития РЭ у женщин в периоде постменопаузы на фоне МГТ являлось основной целью другого ретроспективного исследования типа случай-контроль. За 62 мес исследования было обследовано 4847 женщин. Из них 4097 (84,5%) не принимали гормональные препараты при первичном обращении, 750 (15,5%) проходили курс МГТ. У 298 (6,1%) был диагностирован РЭ. У женщин, принимавших гормональные

Продолжение на стр. 18.

  
Abbott

 **Фемостон**® – компенсує дефіцит 2-х жіночих гормонів та усуне симптоми клімаксу<sup>1-4</sup>



**Коротка інформація про препарати Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні**

Регістраційне посвідчення: № UA/4836/01/01, № UA/4836/01/02, UA/4837/01/01 від 13.07.11.  
Фемостон® конті міні. Регістраційне посвідчення: № UA/13464/01/01 від 13.02.14. Фемостон®. Склад: 1 таблетка естрадіолу 1 мг або 2 мг, дидрогестерону 2,5 або 5 мг. Лікарська форма: Таблетки, шкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевих сфер. Комбіновані препарати, які містять гестагени естрогену для послідовного застосування. Код АТС: G03F 808. Показання. Фемостон®. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у постменопаузальний період не раніше ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації. Профілактика остеопорозу у жінок у постменопаузальний період при високому ризикі переломів у разі непереносимості або наявності протипоказань для застосування інших лікарських препаратів для профілактики остеопорозу. Фемостон® конті. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у постменопаузальний період не раніше ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації. Профілактика остеопорозу у жінок у постменопаузальний період при високому ризикі переломів у разі непереносимості або наявності протипоказань для застосування інших лікарських препаратів для профілактики остеопорозу. Фемостон® конті міні. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) для усунення симптомів, зумовлених дефіцитом естрогенів, у жінок у постменопаузальний період не раніше ніж через 12 місяців з моменту останньої менструації. Протипоказання. Діагностований у минулому або підозрюваний рак молочних залоз, діагностований у минулому або підозрюваний злоякісний пухлинний (наприклад, рак ендометрія), встановлений або підозрюваний простатит/аденома простати/новоутворення, вагітальні кровотечі нез'ясованого генезу, нелікована гіперплазія ендометрія, наявна венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії) або венозна тромбоемболія у минулому, вадомі тромбоемболії розлади (наприклад, дефіцит протейну С, протейну S або антипротейніну), активні або недавні тромбоемболії захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда), гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися, відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, порфірія. Спосіб застосування та дози. Для прийому внутрішньо. Естроген приймають постійно. Прогестаген додають послідовно на останні 14 днів 28-денного циклу. Лікування починається з прийому однієї таблетки, що містить 1 або 2 мг естрадіолу, 1 раз на добу, щодня протягом перших 14-ти днів 28-денного циклу; після чого протягом наступних 14 днів приймають по 1 таблетці, що містить 1 або 2 мг естрадіолу та 10 мг дидрогестерону, 1 раз на добу, як зазначено на 28-денній календарній упаковці. Після закінчення 28-денного циклу слід одразу ж розпочати новий цикл. Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні слід приймати без перерв між упаковками. Для початку і продовження лікування постменопаузальних симптомів слід призначати мінімальні ефективні дози протягом мінімального періоду часу. Звичайні розпочинати лікування потрібно з прийому препарату Фемостон®, який містить 1 мг естрадіолу і 10 мг дидрогестерону. Залежно від клінічної відповіді дозування можна підбирати індивідуально. Пациєнткам, які здійснюють перехід з іншого безперервного послідовного або циклічного лікування, слід завершити 28-денний цикл лікування, після чого вони можуть отримувати Фемостон® без перерви у лікуванні. Пациєнти, які переходять від отримання безперервної комбінованої терапії, можуть розпочати лікування Фемостоном у будь-який час. Якщо прийом дози пропущено, її слід приймати якомога швидше. Якщо час пропуску прийому дози більше ніж 12 годин, лікування слід продовжувати з прийому наступної таблетки, не приймаючи пропущену таблетку. У таких випадках ймовірність проривної кровотечі або кров'янистих виділень може бути підвищеною. Фемостон® можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень та у постмаркетинговому періоді повідомлялося про побічні ефекти терапії з такою частотою: часті ≥1/100, <1/10; нечасті ≥1/1000, <1/100; рідкі ≥1/10000, <1/1000; дуже рідкі <1/10000, в тому числі окремі повідомлення. Часті: головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, судороги в нижніх кінцівках, біль/чутливість молочних залоз, мігротрагія та кров'янисті виділення у постменопаузі, біль у ділянці таза, астения, зменшення або збільшення маси тіла; нечасті: вагітальний кандидоз, збільшення розмірів лейкоцитозу молочної груди, депресія, зміни лібідю, нервовість, запорочення, венозна тромбоемболія, захворювання жовтого міхура, алергічні шкірні реакції (включючи висипання, кропив'янку, свербіж), біль у спині, ерозії шийки матки, цервікальні виділення, дисменорея, периферичні набряки. Особливості застосування. Для лікування симптомів, пов'язаних з постменопаузою, ЗГТ слід розпочинати тільки при наявності таких симптомів, які несприятливо впливають на якість життя. У всіх випадках необхідно проводити ретельний аналіз ризиків і користі як мінімуму щорічно, і ЗГТ доцільно продовжувати, тільки якщо користь перевищує ризик. Докази щодо ризиків, пов'язаних із ЗГТ при лікуванні передчасної менопаузи, обмежені. Однак зазвичай низькому рівню абсолютного ризику у жінок молодшого віку співвідношення переваг та ризиків у таких жінок може бути більш сприятливим, ніж у старших жінок. Терапію необхідно приймати у випадку виявлення протипоказань, а також у таких ситуаціях: поважніший або порушення функції печінки, значне підвищення артеріального тиску, поважніший головний біль на зразок мігрені, вагітність. Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні не належать до засобів контрацепції. Досвід лікування жінок віком понад 65 років обмежений.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ФАХІВЦІВ. Повідомити в представництво Abbott про небезпечні явища при застосуванні препарату або про скарги на якість препарату Ви можете за телефоном (цілодобово) в Україні +380 44 498 60 80.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів Фемостон®, Фемостон® конті, Фемостон® конті міні. 2. В.П. Сметник. Остеопороз та остеопатії/Міжнародний науково-практичний журнал, 1998, № 2. 3. Г.Т. Сухих, В.П. Сметник. Практичні рекомендації щодо застосування замісної гормональної терапії у жінок в період постменопаузи/Вид-о «Літера», м. Ярославль, с. 42. 4. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health/Climacteric 2013;16:316-337.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Абботт Лабораторії ГмбХ»: Україна, 01032, м. Київ, вул. Жилієвська, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.

UA/4836/01/008

# Современные режимы менопаузальной гормональной терапии

Продолжение. Начало на стр. 16.

препараты, РЭ обнаруживался значительно реже, чем у не получавших МГТ (ОШ=0,229; 95% ДИ 0,116-0,452;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, было обнаружено, что длительность приема МГТ повышала риск развития РЭ, но эта тенденция не была статистически значимой (N. Burbos et al., 2012).

Существует ряд исследований, в которых приводятся данные о хорошем профиле безопасности со стороны состояния эндометрия и предсказуемости кровянистых выделений на фоне приема комбинированной МГТ (эстрадиол+дидрогестерон) в циклическом и постоянном режиме. У женщин, получавших МГТ комбинацией эстрадиола и дидрогестерона (1/10 и 2/10 мг в сутки) в циклическом режиме, не было обнаружено ни одного случая гиперплазии или малигнизации, при этом циклические кровотечения были отмечены во всех группах независимо от дозировки (D. Burch et al., 1995; A. Ferenczy et al., 2002).

В открытом многоцентровом исследовании С. Queeux и соавт. (2006) оценивали безопасность для эндометрия и характер кровотечений у 290 женщин в постменопаузальном периоде на фоне приема непрерывной комбинированной МГТ комбинацией эстрадиола и дидрогестерона в дозировке 1/5 мг в сутки. В результате был зарегистрирован 1 случай простой гиперплазии без атипии. Частота случаев аменореи увеличилась с 71% (в первом цикле) до 80% (к концу исследования). Около 50% кровотечений составили кровянистые выделения. Из-за маточных кровотечений 2,4% женщин преждевременно прекратили участие в исследовании.

В открытом многоцентровом исследовании непрерывной комбинированной МГТ с применением ультранизких доз эстрадиола и дидрогестерона 0,5/2,5 мг в сутки на протяжении более 1 года с участием 446 женщин был зарегистрирован 1 случай простой гипоплазии (0,27%). Частота случаев аменореи увеличилась с 68% до 88% в течение 10-12 мес проводимой МГТ. У 14% пациенток были отмечены от 1 до 2 кровотечений/кровянистых выделений на протяжении всего исследования. Кровотечения носили характер кровомазаний, интенсивные кровотечения отмечались редко (С. Bergeron et al., 2010).

Таким образом, циклическая и непрерывная комбинированная МГТ (эстрадиол+дидрогестерон) демонстрирует хороший профиль безопасности для эндометрия и хорошо прогнозируемый характер маточных кровотечений. Комбинированная непрерывная МГТ оказывает протективный эффект в отношении РЭ. Циклическая комбинированная МГТ до 5 лет применения не повышает риск развития РЭ, однако после 5 лет риск незначительно увеличивается.

Следует отметить, что за последние 20 лет частота случаев РЭ выросла, что, вероятно, связано с увеличением распространенности факторов риска (ожирение и сахарный диабет 2 типа). В странах Западной Европы распространенность РЭ среди женщин в возрасте 50-69 лет составляет 50-100 случаев за год, из них 80% случаев в периоде постменопаузы. Кроме того в 80% случаев РЭ развивается на фоне гиперплазии эндометрия (H.S. Taylor, J.E. Manson, 2011).

Атрофический эндометрий у женщин в постменопаузальном периоде является неактивным практически в 50% случаев, в остальных 50%, как правило, отмечается слабая пролиферативная активность. Поскольку в постменопаузе неспециализированная овариальная строма ароматизирует повышенные уровни андрогена и эстрогена, эндометрий выходит из неактивного состояния, что приводит к интраэпителиальной неоплазии и, как следствие, к возможному развитию рака на фоне атрофии.

В случай-контроль исследовании S.T. Jaakkola и соавт. (2011) изучалось влияние различных режимов МГТ на риск развития эстроген-зависимого РЭ. Как показали результаты исследования, использование непрерывной МГТ приводит к снижению риска развития РЭ на 76%. Этот эффект отмечается после 3-5-летнего курса и сохраняется в течение 10 лет. Циклическая же МГТ, наоборот, при более чем 5-летнем использовании способствует некоторому увеличению риска развития РЭ.

Таким образом, маточные кровотечения являются предсказуемым явлением при проведении МГТ. Для того чтобы они не стали причиной необоснованного отказа пациентки от продолжения МГТ, необходимо правильно консультировать женщин, в том числе и информировать их обо всех вариантах нежелательных явлений на фоне лечения и адекватной реакции на них. При этом важен постоянный контакт пациентки с гинекологом, назначившим

МГТ. В случаях, когда характер маточных кровотечений на фоне МГТ выходит за рамки описанного в клинических исследованиях, необходимо провести лабораторно-инструментальное обследование с целью установления их причины и дальнейшего ее устранения, а также исключения опухолевых процессов в эндометрии. Следует помнить: несмотря на то, что ультразвуковые методы диагностики оказывают значимую помощь в определении причин маточных кровотечений у женщин в периоде менопаузы, исключение РЭ пока не может основываться только на их результатах. Наиболее достоверным способом исключения/подтверждения патологии остается прицельный забор ткани эндометрия для гистологического исследования.



Доклад заслуженного деятеля науки и техники Украины, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины» Зинаиды Михайловны Дубоссарской был посвящен такой актуальной междисциплинарной клинической проблеме, как рассмотрение диагностического алгоритма и лечебной тактики при лечении остеопороза в период перименопаузального перехода и постменопаузы.

– Практически все врачи, которые в своей клинической практике сталкиваются с проблемой старения у женщин, приходят к выводу о том, что все возникающие заболевания у женщин в менопаузальном периоде можно успешно лечить, а остеопороз было бы целесообразным изначально предупреждать, поскольку его лечение – не только очень сложный, но и экономически затратный процесс. Поэтому влияние половых гормонов на костную ткань (как в репродуктивном, так и менопаузальном периоде) является одним из наиболее актуальных вопросов, требующих детального рассмотрения.

Как известно, пик костной массы у женщин достигается между 20-30 годами жизни, а старение костной ткани начинается в позднем репродуктивном периоде (в возрасте около 40 лет). При этом сохранение трех основных защитных факторов (физическая активность, правильное питание и половые гормоны) является необходимым условием для «здорового» старения костной ткани.

При диагностике остеопороза всегда следует учитывать факторы риска, которые условно можно разделить на 3 группы:

1) немодифицируемые:

- низкая минеральная плотность костной ткани;
- женский пол;
- возраст старше 65 лет;
- европеоидная раса;
- семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травмы у родственников (мать, отец, сестры) в возрасте 50 лет и старше;
- предшествующие переломы;
- гипогонадизм;
- ранняя (в том числе хирургическая) менопауза;

2) модифицируемые (потенциально изменяемые):

- низкая физическая активность;
- курение;
- низкое потребление кальция;
- дефицит витамина D;
- склонность к падениям;
- злоупотребление алкоголем;
- низкая масса тела (ИМТ  $< 19 \text{ кг/м}^2$ );
- длительные периоды олиго- и аменореи, хроническая ановуляция;
- грудное вскармливание более 6 мес, более 3 родов в анамнезе;

3) «новые» факторы риска, ассоциирующиеся с развитием остеопороза и обусловленных им переломов:

- повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови;
- наличие хронических воспалительных заболеваний кишечника (неспецифического язвенного колита, болезни Крона);
- носительство рецессивного Sp1-аллеля гена коллагена I типа;
- носительство аллелей A 163-G и T 245-G гена остеопротегерина.

Клинические проявления остеопороза в периоде постменопаузы, как правило, характеризуются низкотравматичными переломами в костях с низкой минеральной плотностью. Чаще всего возникают переломы

грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости. На перелом позвонков при остеопорозе обычно указывают: уменьшение роста, увеличение грудного кифоза и непосредственно связанные с этим функциональные ограничения.

Каждая пациентка, перенесшая малотравматичный перелом, должна рассматриваться как кандидат на лечение по поводу остеопороза и имеющая высокий риск развития переломов в будущем. Пациентки с малотравматичным переломом рассматриваются как пациентки с остеопорозом даже в том случае, если значение минеральной плотности костной ткани не соответствует критериям диагностики остеопороза. Остеопороз следует подозревать и в том случае, если рост пациентки уменьшился более чем на 2 см за год или на 4 см за жизнь.

Согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (ISCD) для диагностики остеопороза наиболее целесообразно проводить двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, показаниями к которой являются:

- возраст 65 лет и старше;
- период постменопаузы в возрасте моложе 65 лет при наличии факторов риска;
- наличие остеопоротических переломов;
- наличие заболеваний или состояний, сопровождающихся снижением костной массы;
- прохождение лечения в связи с потерей костной массы;
- оценка эффективности антиостеопоротического лечения;
- необходимость проведения терапии в случае снижения минеральной плотности костной ткани.

Лечение остеопороза основывается на профилактических мероприятиях (физические упражнения, аэробика, танцы), лечении заболеваний, сопровождающихся нарушением чувствительности, неврологических заболеваний и артритов, которые увеличивают частоту падений и медикаментозной терапии. При этом медикаментозная терапия включает назначение ингибиторов резорбции костной ткани (бисфосфонаты, кальцитонин, препараты половых гормонов, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, соли стронция), стимуляторов формирования кости (паратиреоидный гормон, соли фтора и стронция, анаболические гормоны, гормоны роста) и препаратов многопланового действия (препараты витамина D и его активных метаболитов).

Согласно рекомендациям, приведенным в клиническом протоколе оказания медицинской помощи больным с остеопорозом (приказ МЗ Украины № 676 от 12.10.2006), при отсутствии противопоказаний у женщин в период постменопаузы при нарушениях овариально-менструального цикла следует контролировать уровень эстрадиола в крови и при необходимости назначать МГТ. В обновленных практических руководствах IMS по МГТ в периоде перименопаузы и постменопаузы в качестве терапевтических средств первой линии рекомендованы минимальные дозы эстрогена и прогестагена (M.H. Birkhauser и соавт., 2015). На рынке Украины данная комбинация представлена препаратами Фемостон® (1/10) и Фемостон® конги (1/5), наиболее подходящими для низкодозированной МГТ (В.П. Сметник и соавт., 2010).

Препарат Фемостон® содержит уникальный селективный, метаболически нейтральный ретропрогестерон – дидрогестерон, который обеспечивает значительное снижение риска развития гиперплазии и/или РЭ (A.E. Shindler, 2003; A.O. Mueck et al., 2009; P.H. Van de Weijer и соавт., 1999). Комбинация эстрадиол/дидрогестерон, входящая в состав препарата Фемостон®, эффективно устраняет менопаузальные симптомы и повышает качество жизни, улучшает состояние костной ткани и предупреждает развитие остеопороза (С. Queeux и соавт., 2003; K. Lippuner и соавт., 1997). Еще одним немаловажным с клинической точки зрения положительным эффектом данной комбинации является ее благоприятное влияние на липиды крови, а именно повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на фоне снижения уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (M.J. Van der Mooren и соавт., 1993).

Своевременное обследование пациенток группы высокого риска по возникновению остеопороза для последующего лечения составит существенный медико-социальный и экономический эффект и улучшит качество жизни пожилых людей в нашей стране.

Подготовил **Антон Вовчек**

# 18-й ежегодный Конгресс Европейского общества сексуальной медицины: впечатляющие достижения отечественной сексопатологии

4-6 февраля 2016 года в г. Мадриде (Испания) состоялся 18-й ежегодный Конгресс Европейского общества сексуальной медицины (18<sup>th</sup> Congress of the European Society for Sexual Medicine), который стал поистине знаменательным событием и для Украины. Уже много лет отечественные специалисты на международных научных мероприятиях такого масштаба успешно демонстрируют высочайший уровень профессиональной квалификации и научных достижений. Однако в этом году сотрудники отдела сексопатологии и андрологии, возглавляемого доктором медицинских наук, профессором Игорем Ивановичем Горпинченко, и ГУ «Институт урологии НАМН Украины» под руководством его директора, член-корреспондента АМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Сергея Александровича Возианова подтвердили свои приоритетные позиции в столь сложной области медицины, как женская сексология. Ярким свидетельством этого стала победа главного научного сотрудника отдела сексопатологии и андрологии доктора медицинских наук, профессора Оксаны Васильевны Ромащенко. На конкурсе клинических случаев ее работа заняла первое место в номинации «Женская сексология». Мы обратились к Оксане Васильевне за комментариями, и она любезно согласилась подробно рассказать нашим читателям о прошедшем Конгрессе и о самом конкурсе.

**?** – Уважаемая Оксана Васильевна, расскажите, пожалуйста, нашим читателям о Конгрессе Европейского общества сексуальной медицины, в котором Вы принимали участие. Какой интерес представляет этот форум для отечественных специалистов в области женской сексологии?

– Такие мероприятия, как 18-й ежегодный Конгресс Европейского общества сексуальной медицины, очень важны, поскольку позволяют подвести итоги работы ученых и клиницистов, занимающихся различными аспектами сексологии. Каждый год для обсуждения актуальных вопросов сексуального здоровья (ранее – в основном мужского, а сейчас и женского) на конгресс приезжают специалисты со всех уголков планеты. Поскольку все направления медицины так или иначе касаются интимной сферы человека, а любые сексуальные нарушения очень часто бывают звеньями патологической цепи различных заболеваний, неудивительно, что конгресс традиционно вызывает огромный интерес не только собственно сексопатологов, но и андрологов, урологов, акушеров-гинекологов, психотерапевтов, а также врачей общей практики. Особая атмосфера конгресса создается благодаря предоставленной каждому участнику возможности не просто посетить интересующий его мастер-класс, круглый стол или симпозиум, но и лично поучаствовать в активной дискуссии. Таким образом, можно не только узнать что-то новое, но и определить для себя конкретное направление, в котором следует двигаться дальше, будь то клиническая практика или научные изыскания.

В настоящее время проведение Конгресса Европейского общества сексуальной медицины связано с возможностью обсуждения и решения различных вопросов сексуального здоровья мужчин и женщин разных возрастных групп. Не менее важной целью Конгресса является установление и унификация новых подходов к диагностике и лечению сексуальных нарушений. Так как любая наука имеет определенные измерения, очень важно, чтобы все диагностические и лечебные методики, которые используются в медицине, были строго стандартизированы. Кроме того, важнейшей задачей сегодня признается изучение проблем сексуального здоровья пары в едином контексте с использованием междисциплинарного подхода к их решению. Следует отметить, что идея комплексного изучения состояния сексуального и репродуктивного здоровья пары была практически реализована в 2001 г. при поддержке Президента НАМН Украины, академика НАМН Украины Александра Федоровича Возианова и руководителя отдела сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» доктора медицинских наук, профессора Игоря Ивановича Горпинченко. Начало моей работы в этой области вместе с моим коллегой доктором медицинских наук Сергеем Николаевичем Мельниковым совпало с началом активного развития во всем мире исследований в области женского сексуального здоровья, когда эту отрасль медицинской науки еще образно называли «обратной стороной луны».

**?** – Каким проблемам женской сексологии уделялось приоритетное внимание в рамках Конгресса? Какие новые научные данные и достижения были озвучены?

– Не секрет, что медицинским проблем, касающихся сексуальной жизни человека, и в частности, сексуального здоровья женщины, достаточно много. Поэтому в рамках Конгресса уже не первый год рассматривается большое количество вопросов,

посвященных влиянию различных факторов на сексуальную функцию женщины. Например, в этом году в программе Конгресса было представлено множество работ о влиянии различной гинекологической патологии на состояние сексуального здоровья женщины. Круглые столы и диспуты были посвящены, в частности, женским сексуальным дисфункциям при воспалительных заболеваниях половых органов, эндометриозе гениталий, а также после применения различных методов хирургического лечения в гинекологической практике (гистерэктомия, пластические операции в области гениталий). Также большое внимание уделялось вопросам сохранения сексуального благополучия во время беременности, в послеродовом периоде, поскольку далеко не всегда специалисты владеют необходимыми знаниями в отношении оказания специализированной сексологической помощи на данном этапе жизни женщины. Кроме того, обсуждались особенности сексуального здоровья женщин с учетом возрастных этапов: формирование сексуальной функции у девочек-подростков, особенности сексуального здоровья женщин репродуктивного возраста, в перименопаузе. Следует отметить, что особое значение придавалось правильному выбору методов контрацепции (в том числе гормональной) с учетом их воздействия на сексуальную функцию. Акцентировалось внимание и на значимости своевременного использования палитры заместительной гормональной терапии с целью сохранения сексуального потенциала и жизненной активности современной женщины, вступающей в период менопаузы.

Отдельная секция была посвящена особенностям женского оргазма. В рамках этой непростой темы был представлен большой цикл исследований эrogenных зон первого порядка – точки Графенберга, фасции Гальбана (соединительнотканная фасция между мочевым пузырем и передней стенкой влагалища с большим количеством сосудов, нервных окончаний и нейрорецепторов), уретры. Были представлены результаты гистологических, гистохимических, морфологических и функциональных исследований, подтверждающих наличие «женской простаты».

**?** – Расскажите, пожалуйста, подробнее о конкурсе научных работ, который проводился в рамках Конгресса, на котором Ваша работа заняла первое место. Какие требования выдвигались организаторами к его участникам?

– В рамках ежегодных Конгрессов Европейского общества сексуальной медицины проводится множество престижных конкурсов, в том числе и конкурс клинических случаев. Основное требование, которое предъявляют организаторы Конгресса к участникам этого конкурса, – представить наиболее интересный клинический случай из своей практики, подав эту информацию в лаконичной форме. Одна страница такого абстракта должна включать емкое описание не только клинических особенностей конкретного случая, но и информацию о пациенте, данные лабораторных исследований, сведения о лечении, а также краткий анализ проблемы и выводы. Все эти данные следует внести в специальную форму и отправить на рассмотрение комиссии за несколько месяцев до начала Конгресса. Насколько мне известно, в этом году для участия в конкурсе было подано свыше 500 заявок от врачей не только из стран Европы, но и из других регионов мира. Однако для участия в конкурсе организаторами было отобрано только 100 работ, в числе которых оказались работы моих коллег и моя.

Несмотря на то, что авторы всех описаний клинических случаев, прошедших конкурсный отбор, получают грант на поездку на Конгресс и возможность бесплатного участия в нем, право выступить с устной презентацией своей работы предоставляется лишь некоторым авторам лучших работ. Соответственно, отправляя свою работу на конкурс, каждый участник втайне мечтает, что она будет отобрана организаторами и что он сможет представить ее в виде стендового доклада или даже устного сообщения. Такой формат участия в Конгрессе дает уникальную возможность заслужить признание европейского экспертного сообщества и достойно представить как свою страну, так и то учреждение, в котором работаешь. Не стоит также забывать о том, что участие в конкурсах и личное обсуждение результатов своих работ с ведущими европейскими специалистами позволяет определить, насколько верен выбранный путь научных изысканий.

По итогам конкурсного отбора сразу несколько сотрудников нашего Института получили грант на поездку на Конгресс, где



О.В. Ромащенко

смогли представить свои работы в виде стендовых докладов, что, безусловно, свидетельствует о высоком профессиональном уровне специалистов, которые работают в нашем научно-исследовательском учреждении. Конечно же, мне было очень приятно получить сообщение о том, что оргкомитет выделил 4 лучшие работы, одна из которых оказалась моей. Кроме того, в 2016 г. организаторы Конгресса приняли решение ввести в конкурсе новую номинацию по женской сексологии, в которой представленная мной работа заняла первое место. Таким образом, в этом году участники от Украины не только продемонстрировали свои достижения в области женской сексологии, но и поспособствовали созданию новой традиции.

**?** – Оксана Васильевна, конечно же, нашим читателям будет интересно узнать о целях, методах и результатах вашего исследования, получившего столь высокую оценку европейских экспертов. Расскажите, пожалуйста, об этом подробнее.

– В рамках конкурса клинических случаев было представлено много различных, и порой нестандартных работ. Мне тоже вначале хотелось представить какой-то необычный случай. Но в итоге, руководствуясь тем, что в простых вещах есть столько значимого, на что мы обычно не обращаем внимания, я приняла решение подать на рассмотрение оргкомитета клинический случай, который довольно часто встречается в рутинной врачебной практике. Я описала клинический случай 45-летней пациентки, которая обратилась за медицинской помощью с жалобами на снижение сексуального влечения, проблемы с достижением оргазма на фоне выраженной диспареунии, развившейся в течение последних 2-х лет\*. Мне хотелось рассказать о клиническом случае обычной женщины, которая чаще всего с проблемами урогенитальных расстройств, возникших на фоне эстрогенного дефицита на данном возрастном этапе, приходит на прием к гинекологу или сексопатологу, и попытаться лаконично изложить лечебную тактику в этой ситуации. Подробное описание такого клинического случая в самом традиционном изложении имеет большое практическое значение, поскольку при разъяснении большого количества теоретического материала особенности ведения этой категории пациенток не всегда воспринимаются конкретно.

**?** – Каким направлениям развития женской сексологии вы планируете посвятить свою дальнейшую практическую работу?

– Прежде всего, мне хотелось, чтобы женская сексология наконец-то стала той сферой, компетентность в вопросах которой чувствовали бы все акушеры-гинекологи Украины. Очень важно, чтобы нашими коллегами в полной мере была воспринята информация об итогах нашей работы по изучению сексуального здоровья женщины в контексте пары как единого целого, чтобы каждый врач смог профессионально решать простые и сложные проблемы своих пациенток, так или иначе касающиеся женской сексуальности. В качестве одного из практических шагов в этом направлении на базе Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика в ближайшее время мы с коллегами планируем проводить тематические курсы по женской сексологии.

Еще одним крайне актуальным вопросом женской сексологии, который заслуживает особого внимания и которым мы целенаправленно занимаемся на базе нашего отдела, является сексуальное здоровье женщины в перименопаузальном периоде. Мне бы хотелось, чтобы женщины в этом возрасте понимали, что наступление менопаузы не является драматическим этапом жизни, а воспринимали его как естественный возрастной период, насыщенный творческим вдохновением и эмоциональной наполненностью. Специалистам здравоохранения также следует отказаться от бытующего ошибочного представления о том, что сексуальная жизнь женщины завершается по мере угасания репродуктивной функции: их пациенток, вступивших в возраст элегантной зрелости, по-прежнему живо волнуют вопросы сексуального здоровья, и врачи должны быть готовы дать на них профессиональные ответы. Сегодня в распоряжении врачей существует множество возможностей предупредить и своевременно скорректировать целый ряд сексуальных нарушений в любом возрасте, и перименопаузальный период – не исключение.

**!** – Спасибо Вам за интересную беседу! Примите наши искренние поздравления с победой в конкурсе и позвольте пожелать Вам дальнейших успехов в научной, образовательной и клинической работе!

Подготовил **Антон Вовчек**



Оксана Васильевна Ромащенко с организаторами Конгресса и другими победителями конкурса

\* Примечание редакции. С представленным на конкурс клиническим случаем вы можете подробно ознакомиться на языке оригинала на стр. 21.





**Federico Fellini: "Life – is a combination of magic and pasta..."**

## Clinical case

**Author: Oksana Romashchenko,  
SI "Institute of Urology of the NAMS of Ukraine",  
Sexology and Andrology Department,  
Ukraine, Kyiv**

Abstract title: A 45 years-old woman came to our clinic and complained about her low sexual desire and altered orgasm against the background of dyspareunia, which has been developing over the last 2 years

### Patient information:

She has been working as a head of the department in a bank and is satisfied with her work. She has been in a second marriage for 15 years. She has been smoking for 30 years, but lately has limited the consumption of cigarettes to 3-4 per day. She goes to gym 5 days per week with each session lasting 40-45 minutes. She is worried about weight.

### Clinical Presentation:

#### Psychological health and previous treatment:

No previous treatment. She describes herself as emotionally stable, loving wife and mother.

#### General medical health:

Menopause – 2.5 years after stress (mother's death after severe disease, diabetes mellitus).

BMI-25.2 kg/m<sup>2</sup>. For the last year the increase of arterial pressure to 130/90 mm has been marked (she was previously inclined to hypotension), with hot flushes up to 5-7 times per day, superficial sleep.

#### Obstetric history and subjective complaints:

Multipara, normal pregnancies and vaginal birth. In 3 years after birth of her second child she had an artificial abortion, complicated with intensification by chronic inflammatory disease of organs of small pelvis. An anti-inflammatory therapy was carried out.

#### Sexual debut:

At the age of 18.

#### Previous sexual experience:

No sexual assaults/abuse, heterosex, previously stable sexual relationships with few partners prior to first marriage (during 2 years) and to the second marriage.

#### Sexual complaints:

Before the early menopause there were no sexual complaints. Since the menopause the patient has not been able to achieve the same level of orgasm as pre-op. She has experienced low desire situationally. Her partner complained about the patient's inability of achieving the same level of orgasm as prior to the menopause. She has complained of slight and deep dyspareunia.

#### Pelvic examination and diagnostics:

No abnormalities, besides hypertonic pelvic muscles. The vaginal tissue looks atrophic. Reduction of estrogen level in blood (E2 – 40 pg/ml) and level of FSH (118.0 mIU/ml), LH (11.9 mIU/ml), General testosterone (0.41 nmol/l; N<4.6 nmol/l), GSPS (121 nmol/l, N = 15-120 nmol/l) in blood, index of free testosterone (0.24).



Colposcopy: thinning of mucous membrane of vagina, petechial hemorrhage, translucent capillaries.

pH of vaginal contents – before sexual stimulation – 6.8.

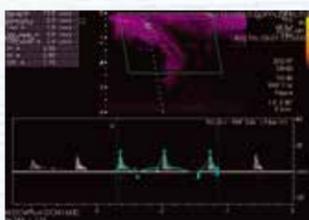
pH of vaginal contents – after sexual stimulation – 7.2.

Ultrasonography of anatomic structures of small pelvic organ with the use of doppler method and evaluation of functional indicators of clitoris zones: reduction of blood flow level in clitoris vessels before and after sexual stimulation.

Increase of resistance index IR = 0.82-0.88.

Lowering of speed of voluminous blood flow.

Vs = 9.5-13.8 cm/s after sexual stimulation.



Vibro test determination of marginal sensitivity of erogenous zones of first rank: rise of susceptibility threshold of first-order erogenous zones.

### Treatment:

#### 1. To change lifestyle:

- Moderate physical exercises in gym (2-3 times per week), swimming pool
- To quit smoking
- Diet therapy:
  - frequent and portioned eating before 6 pm
  - 1000-1500 kilocalories per day
  - limit consumption of salt, sugar, alcohol, flour and fat products
  - fasting days 1-2 times per week
  - vitamin therapy (A, E, B microelements)

#### 2. Sexual counseling/psychotherapy:

- Step-by-step introduction to sensate focus exercises with and without partner
- Masturbation techniques with and without partner

#### 3. Recommendation of the system hormonal replacement therapy (1mg estradiol + 5 mg didrogesteron) and topical estrogen (estriol 0,5 mg) after:

- Gynecological examination
- Ultrasonography study of genitals
- Mammography
- Cytological examination of biomaterial out of cervical canal
- Hemostaziogramma (coagulating blood system)

#### 2 months after treatment:

Improvement of general state: sleep has normalized, lost 2 kg, normal weight.

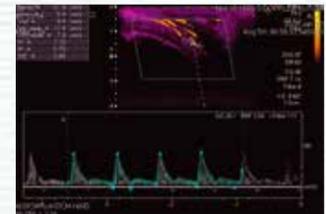
Lubrication restored, dyspareunia removed, sexual desire improved with the achievement of orgasm.

During ultrasonography before and after stimulation blood flow speed rises, resistance index falls.

Lowering of resistance index IR = 0,71-0,75.

Increase of speed of voluminous blood flow.

Vs = 29,5-37,8 cm/s after sexual stimulation.



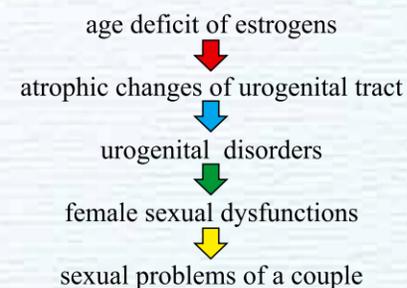
pH of vaginal contents – before sexual stimulation – 5.1.

pH of vaginal contents – after sexual stimulation – 7.4.

*In most cases the couple has achieved sexual comfort.*

### Discussion:

FSD as a consequence and as the evidence of quality changes in woman's different systems, including urogenitals, in menopause are formed by the principle of "vicious circle":



Reduction of blood supply of vulva and vagina at the background of estrogen deficit in menopause leads to atrophic changes in vagina, reduction of vaginal lubrication, insufficient vascular reaction of clitoris, formation of female sexual dysfunctions and problems of a couple.

Treatment has to be complex and take into account the general state and age changes (including improvement of clitoral sensation and vaginal lubrication) of a woman and psychological problems of spouses in a single context.

# Возможности гестагенной терапии в современной репродуктивной медицине и гинекологии

**Беременность, благополучно завершающаяся появлением на свет здорового ребенка, – это мечта миллионов женщин и главная цель работы специалистов в области репродуктивной медицины. К сожалению, успешному зачатию и вынашиванию беременности зачастую препятствует множество факторов, связанных с наличием у женщины как гинекологических заболеваний и разнообразных дисгормональных нарушений, так и экстрагенитальной патологии. Однако сегодня современные достижения в области репродуктивной медицины и новые научные открытия в области эндокринной гинекологии позволяют значительно уменьшить репродуктивные потери и дать возможность ощутить радость материнства гораздо большему количеству женщин. Современным подходам к лечению заболеваний, способных привести к снижению фертильности и бесплодию, а также стратегии профилактики репродуктивных потерь было посвящено большое количество выступлений, прозвучавших в рамках научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине», которая состоялась 24-25 марта этого года в г. Днепрпетровск.**

С подробным и очень интересным докладом, посвященным менеджменту рисков ранних сроков беременности и контрверсиям, выступила заведующая кафедрой клинической фармакологии ИПКСФ Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко:



– Особо актуальной проблемой в акушерско-гинекологической практике традиционно является привычное невынашивание беременности. К наиболее частым причинам невынашивания беременности относят аномалии развития плода, аномалии матки и хронические заболевания у беременной, тромбофилические нарушения, внутриутробное инфицирование плода, стресс и различные эндокринные нарушения, в первую очередь, сопровождающиеся дефицитом прогестерона (недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ), которая сопровождается гипотиреозом, гиперпролактинемией, гиперандрогенией, поликистозом яичников и др.).

Критическая значимость достаточной гестагенной «насыщенности» организма женщины для успешного вынашивания беременности обусловлена тем, что именно от прогестерона напрямую зависят те процессы, которые обеспечивают физиологическое функционирование плаценты: адекватное состояние эндометрия перед имплантацией, полноценность пиноподий в период «имплантационного окна», успешная имплантация эмбриона и ангиогенез в первую и вторую волну инвазии трофобласта и формирования полноценного маточно-плацентарного кровотока. Дефицит эндогенного прогестерона на ранних сроках беременности сопряжен с риском неуспешной имплантации, формирования первичной плацентарной дисфункции, угрозы самопроизвольного аборта, задержки внутриутробного развития плода и преждевременных родов.

В ходе ряда исследований было установлено, что повышенное сопротивление маточно-плацентарных сосудов может быть предиктором невынашивания беременности (N. Lazzarini et al., 2007; T. Nabara et al., 2002). Показано, что сопротивление маточных артерий ослабевает во время фазы желтого тела менструального цикла и достигает самого низкого значения во время «имплантационного окна», а у женщин с привычным выкидышем в анамнезе наблюдается значительно более высокое значение индекса пульсации (ИП) по данным трансвагинального УЗИ по сравнению со здоровыми женщинами детородного возраста.

В 2012 г. было проведено рандомизированное пилотное клиническое исследование, в котором изучалось влияние на кровоснабжение эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием беременности терапии пероральным дидрогестероном в дозе 10 мг 2 р/сут и микронизированным интравагинальным прогестероном в дозе 100 мг 3 р/сут (B.N. Chakravarty, 2012). Через 4 недели терапии в группе дидрогестерона при проведении трансвагинального УЗИ наблюдалось достоверное снижение индекса сопротивления (ИС,  $p < 0,0001$ ) и ИП ( $p = 0,0076$ ), в то время как в группе микронизированного интравагинального прогестерона такого эффекта не наблюдалось. При этом данное благоприятное влияние дидрогестерона на отражающие кровоснабжение эндометрия доплерометрические индексы преобразовывалось в совершенно очевидное клиническое преимущество: в конечном итоге частота пролонгирования беременности на фоне его приема составила 91%, тогда как в группе микронизированного интравагинального прогестерона – только 76%.

В настоящее время позиция ведущих экспертов в области репродуктологии, основанная на данных доказательной медицины, заключается в том, что в акушерской практике можно применять только 2 гестагенных препарата – дидрогестерон и микронизированный прогестерон.

Следует заметить, что ни один фармацевтический аналог прогестерона не в состоянии полностью заменить эндокринную функцию плаценты, которая после 12 недель беременности становится основным источником продукции эндогенного прогестерона, физиологическая потребность в котором возрастает с каждой неделей гестации. Поэтому у пациенток с угрозой прерывания беременности и дефицитом прогестерона крайне важно как можно раньше помочь полноценному формированию плаценты и способствовать последующей выработке ею собственного прогестерона для поддержки более поздних сроков гестации.

При выборе конкретного гестагенного препарата для применения с целью профилактики невынашивания беременности акушер-гинеколог учитывает множество различных факторов, среди которых приоритетное значение имеет наличие у пациентки соответствующих показаний, обосновывающих необходимость назначения такой терапии. Безусловно, не менее важными факторами являются эффективность и безопасность препарата, подтвержденные данными доказательной медицины.

Что же говорят данные доказательной медицины об эффективности различных гестагенов в снижении риска самопроизвольного прерывания беременности? Систематический Кокрановский обзор, выполненный H.A. Wahabi et al. в 2007 г., включал только два исследования (84 участницы), соответствующих критериям доказательной медицины, в ходе которых прогестерон вводился пациенткам с угрозой выкидыша интравагинально. Авторы сделали вывод об отсутствии доказательств эффективности интравагинального прогестерона в снижении риска выкидыша по сравнению с плацебо. Однако в 2011 г. тот же автор обновил обзор, включив в него 2 дополнительных клинических исследования с применением дидрогестерона (M.Y. El-Zibdeh et al., 2009 и R.U. Pandian et al., 2009), в результате чего количество участниц увеличилось с 84 до 421. После этого расширения выборки удалось продемонстрировать снижение частоты самопроизвольных выкидышей при использовании гестагенов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (отношение шансов [ОШ] 0,53; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,35-0,79). Авторами систематического обзора был сделан вывод об эффективности использования гестагенов в лечении пациенток с угрозой выкидыша. В рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) Великобритании по диагностике и ведению угрозы прерывания беременности на ранних сроках, опубликованных в декабре 2012 г., сказано, что данные метаанализа вышеупомянутых исследований свидетельствуют о том, что при угрозе выкидыша «прогестин лучше, чем плацебо». Однако необходимость получения дополнительных доказательств делает данное направление исследований одним из приоритетных.

В ходе другого систематического обзора данных Кокрановской библиотеки, выполненного D.M. Haas и P.S. Ramsey в 2013 г., было проанализировано использование гестагенов для предотвращения привычных выкидышей на сроке до 20 недель беременности по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. В целом результаты обзора, увы, не выявили свидетельств снижения частоты выкидышей за счет применения гестагенов. Однако при подгрупповом анализе, включавшем четыре исследования с участием женщин с привычным выкидышем (три или более выкидыша подряд,  $n = 225$ ), было продемонстрировано статистически значимое снижение частоты выкидышей на фоне применения гестагенов (дидрогестерон перорально, гидроксипрогестерона капроат в/м; медроксипрогестерона ацетат и прогестерон в гранулах, вводимый в ягодичную мышцу) по сравнению с использованием плацебо или отсутствием лечения (отношение шансов по Пето [ОШ] 0,39; 95% ДИ 0,21-0,72). Ни в одном из исследований не отмечалось отрицательного влияния перечисленных гестагенов на организм матери.

Эффективность приема дидрогестерона на ранних сроках беременности у пациенток с привычным невынашиванием беременности была также изучена A. Kumar et al. (2014)

в проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Участие в нем принимали пациентки в возрасте от 18 до 35 лет с привычным идиопатическим невынашиванием беременности (три и более выкидыша подряд в I триместре беременности) в анамнезе, которые на момент включения в исследование находились на сроке беременности до 12 недель. Из 360 пациенток, включенных в исследование, 180 – получали дидрогестерон (10 мг 2 р/сут), а 180 – плацебо. Лечение проводилось от момента подтверждения беременности (на сроке 4-8 недель) до 20-й недели. Контрольную группу составили здоровые беременные женщины без выкидышей в анамнезе ( $n = 180$ ), которые не получали лечения. Как показал анализ полученных результатов, пероральный прием дидрогестерона позволил значительно снизить частоту выкидыша у пациенток с идиопатическим привычным невынашиванием беременности. Если к 20-й неделе в группе плацебо частота выкидыша составила 16,8% (29 из 173), то в группе, получавшей дидрогестерон – только 6,9% (12 из 175) ( $p = 0,0001$ ). Таким образом, у женщин с привычным невынашиванием беременности прием дидрогестерона обеспечил снижение риска выкидыша в 2,4 раза по сравнению с плацебо. Кроме того, срок беременности на момент родов был достоверно большим при приеме дидрогестерона ( $38,0 \pm 2,0$  недель) по сравнению с плацебо ( $37,2 \pm 2,4$  недели;  $p = 0,002$ ). При приеме дидрогестерона также отмечалась тенденция к уменьшению количества преждевременных родов, кесаревых сечений, рождения детей с низкой массой тела, хотя это изменение не было статистически значимым ( $p > 0,05$ ).

Интересно, что с данными вышеупомянутого исследования A. Kumar et al. (2014) существенно диссоциируют (табл.) результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования PROMISE (A. Coomarasamy et al.), которые были совсем недавно (в марте 2016 г.) представлены на Всемирном конгрессе по гинекологической эндокринологии в Италии. Исследование PROMISE было посвящено оценке эффективности применения микронизированного вагинального прогестерона 400 мг 2 р/день в I триместре у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Участие в исследовании приняли 836 пациенток: 404 получали микронизированный прогестерон интравагинально, 432 – плацебо. Критерием оценки эффективности терапии являлась частота рождения живого ребенка после 24-й недели гестации, которая согласно полученным результатам составила 65,8% (262 из 398 женщин) в группе прогестерона и 63,3% (271 из 428 женщин) в группе плацебо. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что терапия микронизированным вагинальным прогестероном в I триместре беременности не привела к значимому повышению частоты живорождения у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Согласно данным систематического обзора 5 РКИ ( $n = 660$ ), выполненного H. Saqr в 2012 г., в котором оценивалась эффективность применения дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности, назначение этого гестагена обеспечивало достоверное снижение риска выкидышей (на 47%). При этом применение дидрогестерона было ассоциировано рождением детей с большей массой тела и более высокой оценкой по шкале Апгар через 1 мин и низкой частотой задержки внутриутробного развития. По сравнению с плацебо при оценке эффективности дидрогестерона при привычном невынашивании беременности систематический обзор, выполненный этим же автором три года спустя, продемонстрировал снижение частоты выкидышей на 29% на фоне применения этого препарата у данной категории пациенток в сравнении с контрольной группой стандартного лечения ( $n = 509$ ).

Таблица. Сравнение результатов исследования PROMISE (A. Coomarasamy et al., 2015) и исследования, проведенного A. Kumar et al. (2014)

	Исследование PROMISE (2015) – интравагинальный микронизированный прогестерон (800 мг/сут)	Исследование A. Kumar et al. (2014) – дидрогестерон (20 мг/сут)
Результаты	<p>Нет достоверного различия с плацебо по частоте:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• невынашивания;</li> <li>• живорождения;</li> <li>– 65,8% (262/398) – интравагинальный микронизированный прогестерон;</li> <li>– 63,3% (271/428) – плацебо (ОР 1,04; 95% ДИ 0,94-1,15);</li> <li>• эктопической беременности;</li> <li>• мертворождения</li> </ul>	<p>Достоверное различие с плацебо по частоте:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• невынашивания (<math>p = 0,004</math>):</li> <li>– 6,9% – дидрогестерон;</li> <li>– 16,8% – плацебо;</li> <li>• срока родов (<math>p = 0,002</math>):</li> <li>– <math>38,0 \pm 2,0</math> нед – дидрогестерон;</li> <li>– <math>37,2 \pm 2,4</math> нед – плацебо</li> </ul>



## Возможности гестагенной терапии современной репродуктивной медицине и гинекологии

Продолжение. Начало на стр. 22.

В 2012 г. в авторитетном международном издании *Gynecological endocrinology* был опубликован систематический обзор Н. Сагр, посвященный оценке эффективности и безопасности применения дидрогестерона при угрозе прерывания беременности. В ходе его проведения было идентифицировано 21 сообщение о применении дидрогестерона в общей сложности у 1380 пациенток; в метаанализ было включено 5 РКИ, соответствующих критериям отбора (n=660). Результаты показали статистически достоверное снижение частоты выкидышей после лечения дидрогестероном.

Значительный интерес представляют результаты опубликованного в 2014 г. РКИ (J.Y.S. Siew et al.), в ходе которого сравнивали эффективность применения дидрогестерона и микронизированного прогестерона для лечения угрожающего самопроизвольного аборта. В нем принимали участие 40 женщин с угрожающим абортom и кровянистыми выделениями из влагалища; 18 пациенток получали дидрогестерон, 22 пациентки – микронизированный интравагинальный прогестерон. Исследователи оценивали уровни прогестерона в сыворотке крови до и через 4–6 дней после терапии гестагенами, а также прекращение кровотечения к 4–6 дню терапии. К указанному сроку кровотечение прекратилось у 83% пациенток, получавших дидрогестерон, и лишь у 50% пациенток, применявших микронизированный прогестерон интравагинально. При этом не было выявлено связи между уровнями прогестерона в сыворотке и эффективностью гестагена, которая должна выражаться в виде купирования симптомов угрозы прерывания беременности.

Цель систематического обзора, проведенного Н. Сагр в 2015 г., заключалась в том, чтобы оценить способность дидрогестерона снижать частоту выкидышей у пациенток с привычным невынашиванием беременности. В него было включено 2 РКИ и одно нерандомизированное сравнительное исследование с участием в общем 509 женщин. После приема дидрогестерона частота выкидышей составила 10,5% (29/275) в сравнении с 23,5% (55/234) в группах плацебо или стандартного постельного режима (ОР 0,29; ДИ 0,13–0,65), что свидетельствует о снижении частоты невынашивания на 13%.

**Таким образом, в настоящее время дидрогестерон (Дуфастон®) является наиболее изученным гестагеном, применяемым для терапии и профилактики невынашивания беременности. Следует отметить, что на сегодня дидрогестерон представляет собой единственный гестаген, рекомендованный Европейским клубом гестагенов (2015) для терапии и профилактики угрозы прерывания беременности. Дидрогестерон является эффективным средством для лечения угрозы выкидыша и привычного невынашивания беременности, что было доказано значительным улучшением исходов беременности по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Дидрогестерон был столь же эффективен, как и интравагинальный микронизированный прогестерон, в терапии НЛФ при применении ВРТ. Однако, согласно последним систематическим обзорам и метаанализам, дидрогестерон превосходит вагинальный микронизированный прогестерон при применении для лечения угрозы выкидыша и профилактики привычного невынашивания беременности (F.G. Mirza et al., 2016).**

Современные подходы к диагностике и консервативной терапии эндометриоза при наличии у пациентки репродуктивных планов осветила в своем выступлении доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины» Галина Ивановна Резниченко:



– Эндометриоз представляет собой достаточно распространенное гинекологическое заболевание, которым страдает от 2 до 10% женщин репродуктивного возраста (Rogers et al., 2009). По современным оценкам, эндометриозом болеет около 176 млн женщин во всем мире. При этом 84% пациенток с данной патологией страдают синдромом хронической тазовой боли в сочетании с бесплодием.

Локализация очагов эндометриоза крайне разнообразна: они могут обнаруживаться в фаллопиевых трубах, яичниках, мочевом пузыре, тонком и толстом кишечнике, связочном аппарате матки, ректовагинальной и утеровезикальной складках. Основными клиническими симптомами, позволяющими заподозрить эндометриоз, являются бесплодие/снижение фертильности, дисменорея, диспареуния/кровянистые выделения после полового акта, абдоминальная и тазовая боль, тяжелые менструальные кровотечения и нарушения со стороны мочевыводящих путей.

Согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, 2014), золотым стандартом диагностики эндометриоза является выполнение лапароскопии с гистологическим подтверждением диагноза и исключением злокачественных процессов. Важнейшим и экономически целесообразным диагностическим методом также является трансвагинальное УЗИ, в диагностически сложных случаях – ядерно-магнитный резонанс.

О высокой актуальности проблемы внедрения современных стратегий диагностики и лечения эндометриоза свидетельствует тот факт, что в 2013 г. была создана рабочая группа Всемирного общества эндометриоза (World Endometriosis Society) из 56 представителей 34 международных организаций для системной оценки наилучшего имеющегося клинического опыта и создания Международного консенсуса по современному ведению пациенток с эндометриозом на основании наиболее достоверных научных данных. В настоящее время экспертами группы уже разработано 69 консенсусных заявлений, касающихся широкого круга вопросов, связанных с эндометриозом.

В лечении эндометриоза широко используются как хирургические методики, так и консервативная терапия. При этом медикаментозное лечение может рутинно использоваться в качестве адьювантной терапии по отношению к хирургическому лечению (до или после операции) и в качестве отдаленного курса лечения после хирургического вмешательства, а также может входить в состав разработанной долгосрочной стратегии лечения в целях профилактики рецидивов эндометриоза или эндометриозных кист яичников (Vercellini et al., 2013). Основными целями медикаментозного лечения эндометриоза являются:

- замедление прогрессирования заболевания и предупреждение инвалидизации, связанной с рубцово-спаечным процессом;
- восстановление репродуктивной функции;
- улучшение качества жизни пациенток.

При лапароскопически подтвержденном эндометриозе в качестве лекарственных средств первой линии используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и другие анальгетики, а также комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Показано, что КОК эффективны в уменьшении риска рецидива эндометриоза после хирургического удаления кисты (Seracchioli et al., 2010). В качестве одного из вариантов лечения, направленного на уменьшение интенсивности ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома, эксперты ESHRE (G.A.J. Dunselman et al., 2014) рекомендуют использовать гестагены с доказанным в РКИ эффектом; при этом следует обязательно учитывать профиль безопасности и побочные эффекты данных препаратов. У пациенток с эндометриозом гестагены могут использоваться как в монотерапии, так и в комбинации с эстрогенами. Механизм терапевтического эффекта гестагенов при эндометриозе заключается прежде всего в антигонадотропном действии – они подавляют функцию яичников и создают стабильное гипоестрогенное состояние (I. Streuli et al., 2013).

Одним из наиболее изученных в лечении эндометриоза гестагенов является дидрогестерон (Дуфастон®), который назначается в дозе до 30 мг/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла или непрерывно. В ходе многочисленных контролируемых клинических исследований по оценке эффективности дидрогестерона у пациенток с хирургически подтвержденным эндометриозом было установлено, что его применение приводит к купированию или значимому ослаблению клинической симптоматики (прежде всего тазовой боли, дисменореи и диспареунии), а также к улучшению течения заболевания по данным лапароскопии (W.I. Johnston et al., 1976; S.M. Walker, 1983; F.J. Cornillie et al., 1987; E. Kaiser, T. Wagner, 1989; P. Trivedi et al., 2007). Последнее исследование (P. Trivedi et al., 2007) с участием 90 пациенток с эндометриозом, получавших дидрогестерон в дозе 10 или 20 мг/день (при тяжелой степени эндометриоза) с 5-го по 25-й день менструального цикла в течение 3–6 мес, показало, что оптимальный результат в виде исчезновения или значительного ослабления симптомов отмечался при применении препарата в течение 6 мес, хотя даже после 1 мес терапии у каждой пятой пациентки уже не было симптомов, а еще в 67% случаев отмечалось клиническое улучшение. При этом результаты терапии препаратом Дуфастон® были положительно оценены как пациентками, так и врачами.

В качестве терапии второй линии при эндометриозе могут применяться антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) (в сочетании с ЗГТ в качестве терапии прикрытия), внутриматочная система с левоноргестрелом (Farmer et al., 2009; Brown et al., 2010), депо-прогестины (Bayoglu et al., 2011), опиоидные анальгетики и комбинированные гормональные контрацептивы в форме трансдермальных пластырей

и вагинальных колец (Vercellini et al., 2010). В клинических исследованиях также была продемонстрирована определенная перспективность терапии эндометриоза с помощью ингибиторов ароматазы (Ferrero et al., 2011), селективных модуляторов рецепторов прогестерона (Guo et al., 2011) и активных при пероральном приеме антагонистов ГнРГ.

**О постмаркетинговой международной программе, посвященной подбору оптимального режима терапии дидрогестероном для нормализации менструального цикла в рутинной клинической практике, участником конференции рассказала заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины» Зинаида Михайловна Дубоссарская:**



– Необходимость нормализации менструального цикла – одна из наиболее типичных задач, которую приходится решать врачам-гинекологам в повседневной клинической практике. Поскольку одним из наиболее часто назначаемых с этой целью препаратов является дидрогестерон (Дуфастон®), значительный интерес представляют результаты масштабного проспективного многоцентрового постмаркетингового исследования, проведенного в 64 центрах

в России, Украине, Казахстане и Узбекистане с целью оценки его влияния на регуляцию менструального цикла и устойчивость эффекта после прекращения терапии. В данное исследование было включено 955 женщин (средний возраст – 28,3 лет) с нерегулярным менструальным циклом на протяжении как минимум 3-х месяцев, которым назначали дидрогестерон с целью коррекции прогестероновой недостаточности. Длительность периода лечения дидрогестероном составляла 6 менструальных циклов, периода наблюдения (без лечения) – еще 6 месяцев. Пациентки были разделены на три подгруппы на основе типа нарушений менструального цикла: с полименореей и менструальным циклом продолжительностью не менее 21 дня; с олигоменореей и менструальным циклом более 35 дней; а также пациентки с неустойчивым циклом.

Как показал анализ полученных результатов, дидрогестерон был эффективен в достижении и поддержании регулярного менструального цикла – 99,1% пациенток достигли по меньшей мере одного регулярного менструального цикла к концу лечения. И что очень важно, регулярные менструальные циклы сохранялись у 79% пациенток на протяжении по меньшей мере шести циклов в конце 6-месячного последующего наблюдения. Эти данные в целом согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых нормализация менструального цикла наблюдалась у 87–97% всех пациенток (J.L. Tabaste et al., 1984; E.F. Saldanha, 1997; V. Anklesaria et al., 1999). Лечение дидрогестероном ассоциировалось с нормализацией средней продолжительности менструального цикла во всех трех указанных подгруппах пациенток (с полименореей, олигоменореей и неустойчивым менструальным циклом). В конце лечения средняя продолжительность менструального цикла составляла 28 дней у пациенток с полименореей и нарушениями неопределенного характера и 29 дней – у пациенток с олигоменореей.

Также было показано, что более длительная терапия дидрогестероном может способствовать большей устойчивости регулярных менструальных циклов – у большинства пациенток регулярные менструации наблюдались в течение 6 циклов после лечения.

Профиль безопасности дидрогестерона, продемонстрированный в данном исследовании, согласуется с данными предыдущих клинических испытаний в этих странах. Лечение дидрогестероном хорошо переносилось, нежелательные явления были зарегистрированы всего у 1,6% пациенток, и ни одно из них не было тяжелым. Всего три пациентки прервали лечение из-за несерьезных нежелательных реакций. В 5,6% случаев на фоне лечения дидрогестероном наступила беременность.

Подводя итоги, необходимо отметить, что в ходе этого масштабного постмаркетингового исследования были получены важные данные об эффективности дидрогестерона с целью нормализации нерегулярного менструального цикла. Лечение дидрогестероном позволило значительно уменьшить выраженность болевого синдрома и тревожности, ассоциированных с патологическим менструальным циклом. При этом достигнутый эффект нормализации менструального цикла у большинства пациенток сохранялся в течение 6 мес последующего наблюдения. Лечение дидрогестероном ассоциировалось с высокой удовлетворенностью пациенток проводимой терапией (89,6%) и хорошим клиническим ответом по оценке большинства врачей (85,8%). Наконец, результаты данного масштабного исследования в очередной раз подтвердили хорошую переносимость и высокий профиль безопасности дидрогестерона при применении в рутинной клинической практике.

Подготовила Елена Терещенко



# Профілактика і лікування венозної тромбоемболії во время беременности и в послеродовом периоде

Рекомендации Королевской коллегии акушеров и гинекологов (Великобритания), 2015 г.

**Тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) остается ведущей непосредственной причиной материнской смертности. По данным Национального института качества медицинской помощи (NICE), низкомолекулярные гепарины (НМГ) снижают риск венозной тромбоемболии (ВТЭ) у пациентов терапевтического и хирургического профиля на 60 и 70% соответственно. Не менее значимым является профилактический эффект НМГ и в акушерско-гинекологической практике. Например, в скандинавском исследовании назначение НМГ беременным с одним тромботическим событием в анамнезе снижало относительный риск ВТЭ на 88%.**

Относительный риск ВТЭ в период беременности повышается в 4-6 раз и еще больше в ближайшем послеродовом периоде. В таких странах, как Великобритания, Дания и Канада, абсолютная частота ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде составляет 107-175 на 100 тыс. беременностей в год. Значительная часть антенатальных тромботических событий происходят в I триместре, что обуславливает необходимость раннего начала тромбопрофилактики, особенно у женщин с ВТЭ в анамнезе. Риск ВТЭ повышается с гестационным возрастом, достигая максимума непосредственно после родов. Значимым фактором риска является кесарево сечение, однако вагинальные роды также ассоциируются с повышенным риском ВТЭ. Относительный риск ВТЭ в послеродовом периоде примерно в 5 раз выше такового во время беременности. Систематический обзор (E. Jackson et al., 2011) показал, что по сравнению с контролем (небеременными и не рожавшими недавно женщинами) у беременных и родильниц риск ВТЭ повышен в 21-84 раза, при этом абсолютный пик риска приходится на первые 3 недели после родов (421 на 100 тыс. пациенток в год).

## Профілактика ([www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf](http://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf))

### Оценка риска при планировании беременности и в антенатальном периоде (табл. 1, рис.)

- У всех женщин, начиная с ранних сроков беременности или еще до беременности, необходимо проводить документированную оценку факторов риска ВТЭ.
- Риск следует оценить повторно: в случае госпитализации по любым причинам; при значительном изменении состояния; в родах и непосредственно после родов.
- Всем женщинам с  $\geq 4$  факторами риска (кроме ВТЭ и тромбофилии в анамнезе) рекомендуется профилактика НМГ на протяжении всего антенатального периода и, как правило, в течение 6 недель после родов (необходима повторная оценка факторов риска) (новая рекомендация 2015 г.).
- Всем женщинам с 3 факторами риска (кроме ВТЭ и тромбофилии в анамнезе) рекомендуется профилактика НМГ, начиная с 28-й недели гестации и, как правило, в течение 6 недель после родов (необходима повторная оценка факторов риска) (новая рекомендация 2015 г.).

- Всем женщинам с 2 факторами риска (кроме ВТЭ и тромбофилии в анамнезе) рекомендуется профилактика НМГ на протяжении не менее 10 дней после родов (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам, госпитализированным во время беременности (в том числе в гинекологическое отделение с hyperemesis gravidarum или синдромом гиперстимуляции яичников), рекомендуется тромбопрофилактика НМГ при отсутствии специфических противопоказаний, таких как роды или активное кровотечение (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам с ВТЭ в анамнезе (кроме единичной ВТЭ, связанной с большим хирургическим вмешательством, при отсутствии других факторов риска) рекомендуется тромбопрофилактика НМГ на протяжении всего антенатального периода (новая рекомендация 2015 г.).

### ВТЭ, ассоциированная с тромбофилией

- Женщинам с ВТЭ в анамнезе, связанной с дефицитом антитромбина (часто находится на длительной терапии оральными антикоагулянтами), рекомендуется тромбопрофилактика более высокими дозами НМГ (50 или 75% от полной терапевтической дозы) антенатально и затем в течение 6 недель после родов или до возобновления оральной антикоагулянтной терапии.
- При измерении уровня анти-Ха необходимо использовать тест без экзогенного антиромбина. Целевой уровень анти-Ха составляет 0,5-1,0 МЕ/мл через 4 ч после введения (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам с ВТЭ, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом (АФС) (обычно находятся на терапии оральными антикоагулянтами), рекомендуется тромбопрофилактика более высокими дозами НМГ (50%, 75% или полная терапевтическая доза) антенатально и до 6 недель после родов либо до возобновления терапии оральными антикоагулянтами после родов (новая рекомендация 2015 г.).

### Беременные с ВТЭ в анамнезе

- Выбор дозировок НМГ во время беременности должен осуществлять врач, имеющий соответствующие знания и навыки в гемостазиологии и ведении беременных (новая рекомендация 2015 г.).
- Некоторые женщины с повторной ВТЭ в анамнезе нуждаются в назначении более высоких доз НМГ (новая рекомендация 2015 г.).

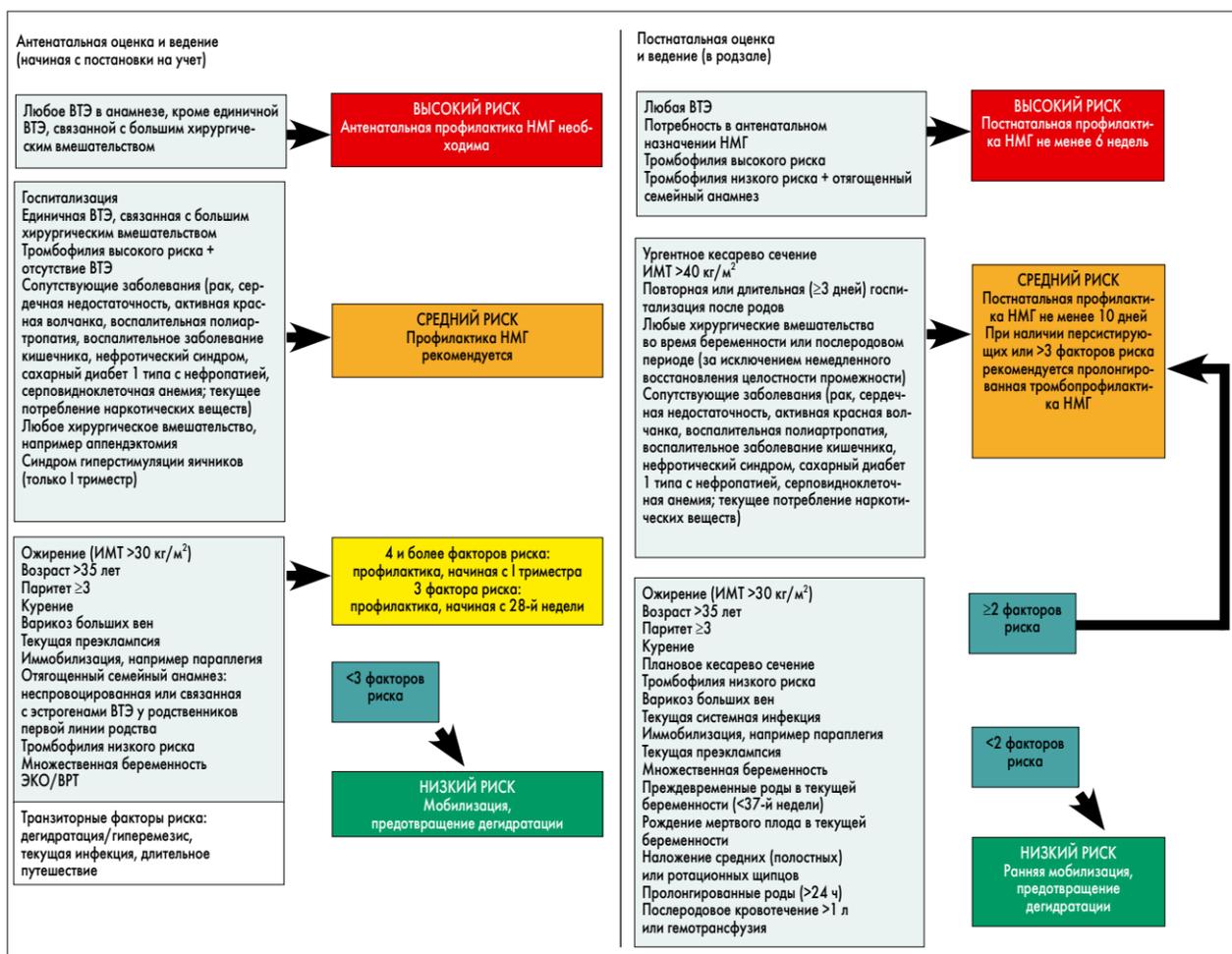


Рис. Оценка и ведение риска ВТЭ в акушерстве

Фактор	Баллы
Ранее существующие факторы риска	
ВТЭ в анамнезе (кроме единичного случая, связанного с большим хирургическим вмешательством)	4
ВТЭ в анамнезе, спровоцированная большим хирургическим вмешательством	3
Тромбофилия высокого риска	3
Сопутствующие заболевания, такие как рак, сердечная недостаточность, активная красная волчанка, воспалительная полиартропатия, воспалительное заболевание кишечника, нефротический синдром, сахарный диабет 1 типа с нефропатией, серповидноклеточная анемия; текущее потребление наркотических веществ	3
Отягощенный семейный анамнез: неспровоцированная или связанная с эстрогенами ВТЭ у родственников первой линии родства	1
Возраст ( $>35$ лет)	1
Тромбофилия низкого риска (без ВТЭ)	1
Ожирение	1 (ИМТ 30-40 кг/м <sup>2</sup> ) или 2 (ИМТ $\geq 40$ кг/м <sup>2</sup> )
Паритет $\geq 3$	1
Курение	1
Варикоз больших вен	1
Акушерские факторы риска	
Преэклампсия в текущей беременности	1
ВРТ/ЭКО (только антенатально)	1
Множественная беременность	1
Кесарево сечение в родах	2
Плановое кесарево сечение	1
Наложение средних (полостных) или ротационных щипцов	1
Пролонгированные роды ( $>24$ ч)	1
Послеродовое кровотечение $>1$ л или гемотрансфузия	1
Преждевременные роды до 37-й недели в текущей беременности	1
Рождение мертвого плода в текущей беременности	1
Транзиторные факторы риска	
Любые хирургические вмешательства во время беременности или в послеродовом периоде (за исключением немедленного восстановления целостности промежности): аппендэктомия, стерилизация и т.п.	3
Hyperemesis gravidarum	3
Синдром гиперстимуляции яичников (только I триместр)	4
Текущая системная инфекция	1
Иммобилизация, дегидратация	1

Продолжение на стр. 27.

# ФЛЕНОКС®

Оптимальний НМГ за рахунок  
ідеального поєднання  
ефективності та безпеки



**Фармак**

ПАТ «Фармак», Україна,  
04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63,  
тел.: (044) 531 9676, 239 1944,  
[www.farmak.ua](http://www.farmak.ua)

## Коротка інструкція для медичного застосування препарату ФЛЕНОКС®

**Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Еноксапарини. Код АТС В01А В05. **Клінічні характеристики. Показання.** Профілактика венозного тромбозу та емболії при ортопедичних або загальнохірургічних операціях; профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у терапевтичних хворих, які перебувають на ліжковому режимі у зв'язку з гострими захворюваннями (серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA, дихальна недостатність, тяжкий гострий інфекційний процес, ревматичні захворювання); попередження тромбоемболізації в екстракорпоральній системі кровообігу при гемодіалізі; лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, який супроводжується або не супроводжується тромбоемболією легеневої артерії, крім випадків, які потребують проведення тромболітичної терапії чи хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії і гострої фази інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, яким можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також у хворих, яким цю процедуру не проводять. **Побічні реакції.** Геморагічні прояви викликані переважно: супутніми факторами ризику (органічні ураження, при яких існує ймовірність виникнення кровотечі, вік, ниркова недостатність, мала маса тіла та деякі комбінації лікарських засобів); невиконанням терапевтичних рекомендацій, а саме — тривалості лікування та корекції дози з урахуванням маси тіла пацієнта. Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення гематоми спинного мозку під час спинномозкової анестезії, аналгезії або епідуральної анестезії, що проводилися після застосування низькомолекулярного гепарину. Повідомлялося про випадки виникнення тромбоцитопенії. Можливе також безсимптомне та зворотне підвищення кількості тромбоцитів. Повідомлялося про виникнення гіперкаліємії та транзиторне підвищення рівнів трансаміназ. **Реєстраційне посвідчення** № UA/9353/01/01. Наказ МОЗ України № 711 від 10.09.2012.

# Профилактика и лечение венозной тромбоземболии во время беременности и в послеродовом периоде

Продолжение. Начало на стр. 25.

- Женщинам, находящимся на долгосрочной терапии варфарином или другими оральными антикоагулянтами, следует разъяснить риски для плода, связанные с приемом этих препаратов. Кроме того, таким пациенткам рекомендуется прекратить терапию оральными антикоагулянтами и перейти на НМГ сразу после подтверждения беременности, в идеале — в пределах 2 недель после отсутствия менструации и до 6-й недели беременности (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам, не получающим варфарин и другие оральные антикоагулянты, рекомендуется начинать профилактику НМГ сразу после получения положительных результатов теста на беременность (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам, у которых предыдущий случай ВТЭ был неспровоцированным/идиопатическим либо был связан с эстрогенами (эстрогенсодержащие контрацептивы, беременность), или большими хирургическими вмешательствами (новая рекомендация 2015 г.), а также при сочетании ВТЭ с другими факторами риска, рекомендуется тромбопрофилактика НМГ в течение всего антенатального периода.

## Когда начинать тромбопрофилактику?

- Антенатальная профилактика у пациенток с ВТЭ в анамнезе должна начинаться как можно раньше после верификации беременности (новая рекомендация 2015 г.).
- Пациенткам без ВТЭ в анамнезе, без специфических для I триместра факторов риска и без госпитализаций, но имеющим 4 других фактора риска, рекомендуется антенатальная профилактика на протяжении всей беременности (новая рекомендация 2015 г.).
- Пациенткам без ВТЭ в анамнезе, без специфических для I триместра факторов риска и без госпитализаций, но имеющим 3 других фактора риска, рекомендуется антенатальная профилактика, начиная с 28-й недели гестации (новая рекомендация 2015 г.).

## Специфические для I триместра факторы риска

- Женщинам с hyperemesis gravidarum рекомендуется тромбопрофилактика НМГ; при разрешении hyperemesis gravidarum НМГ можно отменить (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам с синдромом гиперстимуляции яичников рекомендуется тромбопрофилактика НМГ в течение I триместра (новая рекомендация 2015 г.).
- Женщинам, забеременевшим после оплодотворения *in vitro*, при наличии не менее 3 других факторов риска рекомендуется тромбопрофилактика НМГ, начиная с I триместра (новая рекомендация 2015 г.).

## Когда перед родами следует приостановить тромбопрофилактику?

- Женщин, получающих НМГ антенатально, следует информировать о том, что при любом вагинальном кровотечении или при появлении схваток введение НМГ необходимо прекратить. Последующие дозы НМГ назначает врач после госпитализации и повторной оценки тромботического риска.
- Регионарную анестезию по возможности следует использовать не ранее чем через 12 ч после введения последней профилактической дозы НМГ (не ранее чем через 24 ч, если пациентка получала полную терапевтическую дозу НМГ).
- НМГ нельзя вводить в течение 4 ч после использования спинальной анестезии или после удаления эпидурального катетера. Катетер можно удалять не ранее чем через 12 ч после введения последней дозы НМГ.
- Женщины, получающие антенатально НМГ, которым планируется кесарево сечение, должны получить тромбопрофилактическую дозу НМГ за день до родов. В день родов утреннюю дозу не назначают, операцию рекомендуется провести утром.

## Тромбопрофилактика во время схваток и родов

- Первая профилактическая доза НМГ должна быть назначена как можно скорее после родов при условии отсутствия послеродового кровотечения и неиспользования регионарной анестезии (новая рекомендация 2015 г.).
- У женщин с высоким риском кровотечений и наличием факторов риска, таких как обильное дородовое кровотечение, коагулопатия, прогрессирующая гематома раны, подозреваемое внутрибрюшное и послеродовое кровотечение, рекомендуется использовать антиэмболические чулки и/или устройства для интермиттирующей компрессии.
- При развитии геморрагических осложнений на фоне терапии НМГ следует отменить лечение и проконсультироваться с гематологом. При снижении ближайшего риска кровотечений тромбопрофилактику рекомендуется начать или возобновить как можно скорее.

## Тромбопрофилактика после родов

- Всем женщинам с ожирением 3 степени (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) рекомендуется профилактика НМГ в дозах, скорректированных по массе тела, в течение 10 дней после родов (новая рекомендация 2015 г.).

- Женщинам с  $\geq 2$  персистирующими факторами риска рекомендуется назначение НМГ в профилактических дозах, скорректированных по массе тела, в течение 10 дней после родов (новая рекомендация 2015 г.).
- Всем женщинам с верифицированной ВТЭ в анамнезе рекомендуется тромбопрофилактика НМГ или варфарином в течение не менее 6 недель после родов независимо от способа родоразрешения.
- Всем женщинам, родоразрешаемым путем кесарева сечения, рекомендуется тромбопрофилактика НМГ в течение 10 дней после родов (кроме пациенток, у которых кесарево сечение было плановым; в таких случаях 10-дневная тромбопрофилактика НМГ рекомендуется при наличии дополнительных факторов риска) (новая рекомендация 2015 г.).

## Какие препараты рекомендуется использовать для тромбопрофилактики?

- НМГ — препараты выбора для антенатальной и постнатальной тромбопрофилактики.

В профилактике ВТЭ во время беременности НМГ обеспечивают такую же эффективность, как и нефракционированный гепарин (НФГ), но значительно безопасней последнего. Систематический обзор, включивший 2777 беременностей, не выявил ни одного случая гепарин-индуцированной тромбоцитопении при использовании НМГ (I.A. Greer, C. Nelson-Piercy, 2005). Кроме того, пролонгированное применение НФГ во время беременности может приводить к остеопорозу и переломам. В исследовании P.J. Galambosi и соавт. (2012) были получены новые доказательства эффективности и безопасности эноксапарина в тромбопрофилактике в период беременности. В таблице 2 представлены рекомендованные дозы эноксапарина, назначаемого с целью профилактики ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде.

Масса тела пациентки	Доза эноксапарина
<50 кг	20 мг/сут
50-90 кг	40 мг/сут
91-130 кг	60 мг/сут*
131-170 кг	80 мг/сут*
>170 кг	0,6 мг/кг/сут*
Высокая профилактическая доза у женщин с массой тела 50-90 кг	40 мг каждые 12 ч

\* Можно назначать в двух отдельных дозах.

- Дозировка НМГ основывается на массе тела. Дозу для тромбопрофилактики можно рассчитывать на основании массы тела пациентки на момент постановки на учет или результатов последнего взвешивания (новая рекомендация 2015 г.).
- Содержание тромбоцитов в крови необходимо мониторить только у женщин, ранее получавших НФГ.
- При использовании НМГ для тромбопрофилактики мониторинг уровня анти-Ха не требуется.
- НМГ безопасны в период грудного вскармливания.
- У женщин с очень высоким риском тромбоза вместо НМГ в окolorодовом периоде может применяться НФГ в случаях, когда повышен геморрагический риск или необходимо использование регионарной анестезии.
- Если после кесарева сечения или другого хирургического вмешательства вводился НФГ, содержание тромбоцитов в крови следует контролировать каждые 2-3 дня, начиная с 4-го по 14-й день или до прекращения введения гепарина.
- Фондапаринукс может использоваться только у женщин с непереносимостью гепаринов (новая рекомендация 2015 г.).
- Аспирин не рекомендуется для тромбопрофилактики в акушерстве (новая рекомендация 2015 г.).
- Использование варфарина во время беременности ограничено редкими случаями, когда гепарины не рекомендуются (например, у пациенток с механическими клапанами сердца). Женщин, находящихся на долгосрочной антикоагуляции варфарином, можно переводить с НМГ на варфарин после родов при снижении риска кровотечений, обычно на 5-7-й день. Варфарин может применяться во время грудного вскармливания.
- Декстран противопоказан антенатально и во время родов из-за риска анафилактической реакции.
- Оральные ингибиторы тромбина и фактора Ха противопоказаны при беременности и не рекомендуются в период грудного вскармливания (новая рекомендация 2015 г.).

Лечение ([www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf](http://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf))

## Диагностика острой ВТЭ во время беременности

- Всем женщинам с симптомами и/или признаками ВТЭ рекомендуются объективное обследование и терапия НМГ до исключения диагноза, кроме случаев с наличием строгих противопоказаний.
- При клиническом подозрении на тромбоз глубоких вен (ТГВ) рекомендуется компрессионная дулексная ультрасонография.
- Женщинам с симптомами и признаками острой ТЭЛА должны быть проведены электрокардиография и рентгенография грудной клетки (новая рекомендация 2015 г.). Дополнительными методами являются вентилиционно-перфузионное сканирование и КТ-ангиография легких.
- Определение уровня D-димера при подозрении на острую ТЭЛА во время беременности не рекомендуется.
- До начала антикоагулянтной терапии следует выполнить общий анализ крови, печеночные пробы, скрининг коагуляции, определить уровни мочевины и электролитов в крови. Скрининг на тромбофилию не рекомендуется.

## Стартовая антикоагулянтная терапия при ВТЭ во время беременности

- При клиническом подозрении на ТГВ или ТЭЛА необходимо немедленно начать лечение НМГ и продолжать его до исключения диагноза, кроме случаев с наличием строгих противопоказаний (новая рекомендация 2015 г.).
- НМГ рекомендуется назначать в дозах, скорректированных по массе тела, которую женщины имели на момент постановки на учет или в раннем периоде беременности (табл. 3). В настоящее время не установлено, как лучше назначать суточную дозу НМГ: однократно и в двух отдельных дозах (новая рекомендация 2015 г.).

Таблица 3. Рекомендованная стартовая доза эноксапарина для лечения ВТЭ

Масса тела пациентки на момент постановки на учет или в раннем периоде беременности	Стартовая доза эноксапарина
<50 кг	40 мг 2 р/сут или 60 мг 1 р/сут
50-69 кг	60 мг 2 р/сут или 90 мг 1 р/сут
70-89 кг	80 мг 2 р/сут или 120 мг 1 р/сут
90-109 кг	100 мг 2 р/сут или 150 мг 1 р/сут
110-125 кг	120 мг 2 р/сут или 180 мг 1 р/сут
>125 кг	Дозу следует обсудить с гематологом

- У пациенток, получающих НМГ по поводу острой ВТЭ во время беременности или в послеродовом периоде, рутинное определение пиковой анти-Ха активности не рекомендуется, за исключением женщин с массой тела <50 или >90 кг либо наличием других отягощающих факторов (например, почечной недостаточности или повторной ВТЭ).
- Рутинный мониторинг уровня тромбоцитов не рекомендуется.
- У пациенток, получающих после операции НФГ, рекомендуется контролировать уровень тромбоцитов каждые 2-3 дня, начиная с 4-го по 14-й день или до прекращения введения гепарина.
- Ведение беременных и родильниц с тяжелой/угрожающей жизни ТЭЛА с коллапсом или шоком должно осуществляться мультидисциплинарной командой с участием терапевта, акушера-гинеколога и радиолога. Лечение должно проводиться на индивидуальной основе (НФГ внутривенно, тромболитическая терапия, торакалотомия с эмболэктомией).

## Поддерживающая терапия ВТЭ

- У беременных, перенесших ВТЭ, лечение терапевтическими дозами НМГ для подкожного введения должно продолжаться до конца беременности и по крайней мере в течение 6 недель после родов (общая длительность лечения НМГ должна составлять не менее 3 мес).
- Женщинам необходимо предоставить рекомендации относительно самостоятельного введения НМГ.
- Вследствие доказанных фетотоксических эффектов, антагонисты витамина К, такие как варфарин, не должны использоваться для антенатальной терапии ВТЭ.

## Профилактика посттромботического синдрома

- Женщинам следует разъяснить, что пролонгированное использование НМГ (более 12 недель) ассоциируется со значительно более низким риском посттромботического синдрома (новая рекомендация 2015 г.).
- В фармакокинетическом исследовании, включившем 123 беременных, было установлено, что период полужизни эноксапарина увеличивается с течением беременности. Авторы пришли к выводу, что полученные ими данные подтверждают целесообразность назначения эноксапарина 1 р/сут для лечения ВТЭ в период беременности.

И.А. Жабченко, д. мед. н., профессор;  
Т.Н. Коваленко, к. наук по физ. восп. и спорту, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

# Предродовая психологическая реабилитация при токофобии

**В период, непосредственно предшествующий родам, беременные часто испытывают нетерпение и страх. Обычно нетерпение является реакцией на долгие месяцы беременности и неизбежные физиологические изменения. У многих женщин возникает страх перед родами: они боятся боли, осложнений и даже смерти [2, 8]. Важными факторами, формирующими реакцию на беременность, являются профессиональная грамотность и отношение беременной к ее состоянию в той микросреде, в которой она пребывает [8]. К таким факторам также относятся сложившиеся у женщины представления о течении родов, которые сформировались под воздействием родных и друзей, чтении художественной литературы или просмотра фильмов, особенно тех, в которых показаны серьезные осложнения. Женщина также может опасаться неизбежных изменений в жизни, которые повлечет за собой появление ребенка. Многие женщины просто не чувствуют себя готовыми заботиться о малыше.**

Страх сопровождается вегетативными расстройствами, держит беременную в постоянном напряжении [6]. Эти расстройства могут привести к психосоматическим нарушениям, таким как: выкидыш на ранних сроках беременности, угроза прерывания беременности, преждевременные роды [1]. У женщины, которая находится в состоянии паники во время родов, наблюдается чрезмерный выброс адреналина в кровь, что приводит к спазму сосудов и, как следствие, к дистрессу [2].

У части беременных тревога за исход родов, свое здоровье, здоровье будущего ребенка, а нередко и беспредметная тревога могут становиться чрезмерными, и тогда специалист вправе говорить о тревожных расстройствах или фобиях. Фобия описывается как сильно выраженный упорный навязчивый страх, необратимо обостряющийся в определенных ситуациях и не поддающийся логическому объяснению. В результате развития фобии женщина начинает бояться и, соответственно, избегать определенных объектов, видов деятельности или обстоятельств. У беременных состояние усугубляется невозможностью выйти из травмирующей ситуации [10].

Как отмечают исследователи, в период родов нежелательные психические изменения чаще наблюдаются у женщин, которые не прошли психологическую реабилитацию и недостаточно обучены правильному поведению во время родов [5]. Особенно сильным является волнение при первой беременности, которое связано с тем, что женщины детально не знакомы с процессом течения родов. Фобией принято называть патологически повышенное проявление страха на тот или иной раздражитель. В переводе с греческого «токофобия» – это страх перед родами.

Целью настоящего исследования является разработка программы психологической реабилитации, направленной на улучшение психоэмоционального состояния, и избавление от синдрома токофобии у женщин в третьем триместре беременности.

## Методы и организация работы

Определение психоэмоционального статуса беременной необходимо для направленной психологической реабилитации. Оценку психического состояния изучали у 40 беременных (1-я группа – 20 беременных, прошедшие курс реабилитации, 2-я группа – 20 беременных, которые не проходили курс дородовой программы реабилитации). С помощью анкетирования определяли особенности стрессоустойчивости перед родами. Основой для разработки анкеты были работы ученых М.Г. Айрапетянц (1982) и Н.М. Жоничевой (1984), которые изучали роль нервной системы в качестве ответной реакции организма на влияние извне. Индекс стрессоустойчивости ( $I_c$ ) характеризуется совокупностью расчетов адаптивности ( $a$ ), эмоциональности ( $e$ ) и тревожности ( $t$ ). Подсчитывая баллы на каждом уровне, рассчитывали изучаемый индекс:

$$I_c = \frac{a \times 2,78}{e \times 4,16 + t \times 4,76};$$

• адаптивность –  $a \times 2,78$ ,  
где  $a$  – сумма баллов, которая подсчитывается в разделе адаптивности;

• эмоциональность –  $e \times 4,16$ ,  
где  $e$  – сумма баллов, которая подсчитывается в разделе эмоциональности;

• тревожность –  $t \times 4,76$ ,  
где  $t$  – сумма баллов, которая подсчитывается в разделе тревожности.

Если показатель  $I_c > 1$ , это свидетельствует о высокой стрессоустойчивости, при  $I_c = 0,5-0,99$  – умеренной, при  $I_c < 0,5$  – низкой стрессоустойчивости.

Также беременная отвечала на вопросы, касающиеся своего самочувствия и страха перед предстоящими родами.

## Результаты исследований

Страх перед неизвестным, как правило, является самым сильным. Вместе с тем немногим беременным удается справиться с состоянием тревоги даже в тех случаях, когда им говорят, что для страха нет никаких оснований. Страх по своей сути иррационален. В связи с этим нам представляется, что для устранения токофобии наиболее эффективным является комплексное воздействие, сочетающее в себе элементы как рациональной психотерапии (убеждения), так и воздействия на бессознательную сферу (внушения). Необходимость обоих подходов – как внушения, так и убеждения – обусловлена еще и тем, что реакция на указанные типы воздействия неодинакова у разных типов личности. Как отмечают некоторые исследователи, при работе с женщинами стенического типа полезна рациональная, поведенческая (условно-рефлекторная) психотерапия. Напротив, женщины истерического типа отличаются повышенной внушаемостью, поэтому в их случаях показана гипнотерапия [3].

В связи с тем, что фобии относятся к эмоциональным расстройствам, мы предполагаем, что для преодоления токофобии основное внимание должно уделяться устранению общей отрицательной установки на течение беременности и родов и замене ее на положительную. Под установкой в психологии понимают основную, изначальную реакцию индивида на ситуацию, в которой ему приходится ставить и разрешать задачи; это целостная направленность женщины в определенную сторону на определенную активность. Установка как бы предваряет решение задачи и заранее включает в себя направление, в котором задача на деле должна быть разрешена [9].

Поведение беременной женщины может быть обусловлено либо положительной, либо отрицательной установкой. Очевидно, что токофобия является следствием общего негативного отношения к своему состоянию и уверенностью в том, что роды будут проходить тяжело, с осложнениями. В данном случае задачей реабилитолога является устранение отрицательной установки и замена ее положительной. Важно, чтобы женщина верила в то, что у нее все будет хорошо, роды пройдут успешно, ребенок родится здоровым.

Для достижения указанной цели рекомендуется психологический комплекс реабилитации, который мы проводили в третьем триместре беременности в условиях стационара. Занятия проводились ежедневно в течение 40 минут.

Наиболее эффективным в формировании положительной установки является комплексный подход, который был применен у беременных I группы,

включающий в себя следующие реабилитационные мероприятия: физические упражнения, дыхательную гимнастику и аутотренинг по М. Денисовой, а также релаксацию.

В нашем случае физические упражнения и дыхательная гимнастика использовались как некий фон, который создается с целью отвлечения внимания женщин от негативных переживаний.

При выполнении физических упражнений не просто улучшается мышечный тонус и кровообращение, но и внутриутробное состояние плода. Фиксирование внимания на различных участках тела способствует формированию у женщины уверенности в том, что тело ей подвластно и в нужный момент совершит свою работу. Вторая часть занятия представляет собой собственно аутотренинг и релаксацию, при которых совместными усилиями реабилитолога и пациентки формируется положительная установка.

В ходе психологической реабилитации чрезвычайно важным является правильный подбор речевых средств воздействия. Метод аутотренинга и релаксации, в принципе, является суггестивным воздействием (внушением) в противовес рациональной психотерапии (убеждению). Однако в ходе наблюдения мы пришли к выводу, что в условиях групповой терапии наиболее эффективным является сочетание обоих подходов: внушения и убеждения [7].

Применяемые нами методики аутотренинга и релаксации отличаются от гипнотерапии, которая представляет собой грубое вторжение в бессознательную сферу индивида. Мы считаем, что в случае токофобии метод гипнотерапии малоэффективен. Нецелесообразно лишать женщину контроля над собой и подчинять ее воздействию другого человека, ведь во время родов она будет активным участником процесса. Воздействие психологической реабилитации построено таким образом, чтобы избавить женщину от навязчивого страха, с одной стороны, и привести ее к осознанию чрезвычайной важности положительного настроя для успешного исхода беременности, с другой стороны. В лингвистическом аспекте сочетание двух указанных методов воздействия проявляется в использовании реабилитологом языковых единиц и структур, которые относятся как к сознательной, так и к бессознательной сфере. Следовательно, если в обычной речи употреблять только структуры, типичные для «языка некоторого глубинного уровня», то и будет активизирована языковая деятельность этого уровня [7]. В ходе занятия с беременными женщинами использовались структуры, относящиеся к трем уровням осознанности: от наиболее высокого, логического, до уровня, на котором наступает расслабление и легкая сонливость.

**От того, как вы будете слушаться врача, зависит здоровье вашего ребенка (1).**

Используемое высказывание является сложноподчиненным предложением. Для его восприятия беременная должна произвести в уме логическую операцию подчинения, что требует определенного внимания. В связи с тем, что передаваемое высказыванием сообщение чрезвычайно важно, для его восприятия участие сознания необходимо. В прагматическом плане высказывание представляет собой косвенный речевой акт директива (побуждения), в данном



И.А. Жабченко



Т.Н. Коваленко

случае инструкцию. На этом этапе пациентка должна осознать, насколько важно для нее строго следовать рекомендациям врачей.

**Мои руки и ноги тяжелые и теплые. Мое дыхание легкое и свободное. Мой живот мягкий и теплый. Мое сердце работает четко и ритмично. Мой мозг спокоен и отдыхает** (2).

Приведенные выше высказывания представляют собой простые предложения, описывающие состояние различных органов пациентки. Предложения непосредственно следуют друг за другом; логическое подчинение отсутствует. Поэтому при восприятии подобных высказываний роль внимания ниже, чем в предыдущем случае. Кроме того, указанные предложения представляют собой параллельную конструкцию, то есть построены на основе идентичной синтаксической структуры: существительное – прилагательное (наречие). Синтаксический параллелизм является одним из приемов, с помощью которого создается ритмичность речи. В свою очередь, ритм представляет собой одну из важнейших категорий бессознательного [4, 9]. Для того чтобы вызывать у беременной состояние сонливости, часто достаточно просто заставить ее длительное время слушать тексты, включающие параллельные конструкции.

В ходе речевого воздействия особое место занимает так называемая узкоденотативная лексика, которая представляет собой высокочастотные лексические единицы, обладающие конкретным и высокоэмоциональным в данных условиях содержанием [7]. Другими словами, это единицы, обозначающие то, что в данной конкретной ситуации больше всего интересует человека. Само произнесение таких слов вызывает сильную эмоциональную реакцию, а высокая концентрация их в высказывании осуществляет функцию воздействия. В случае с беременными узкоденотативными являются эмоционально значимые слова: *руки, ноги, сердце, головной мозг, спинной мозг* и, в особенности, лексические единицы, имеющие отношение к беременности и родам: *живот, ребенок, матка, малыш, роды, схватки*.

Занятия, проводимые с беременными, разделялись на два этапа: физические упражнения и релаксация с дыхательной гимнастикой. Уже в первой части занятия в речи реабилитолога используются структуры, относящиеся к разным уровням осознанности. В основу указанной классификации положена синтаксическая сложность предложений, наличие или отсутствие в их структуре отношений зависимости. На первом уровне находятся двучленные повествовательные и побудительные предложения.

**Левая рука идет назад, вдох, возвращается назад – выдох** (двучленное повествовательное предложение) (3).

**Ложитесь на пол** (побудительное предложение) (4).

Второй уровень представлен неполными (эллиптическими) предложениями.

**Тянем на себя стопу** (5).

**Попеременно – правое, левое колено внутрь** (6).

Примеры 5 и 6 отличаются друг от друга тем, что в пятом предложении опущено подлежащее *мы*, а в шестом – сказуемое *выводим*. Во втором случае высказывание по структуре и семантике ближе к номинативным предложениям и в связи с этим относится к более низкому уровню сознания.

На третьем уровне находятся номинативные предложения, отличительной чертой которых является высокая информативность при структурной краткости, компактности.

**Вдох, выдох** (7).

Высокая концентрация структур второго и третьего уровня в речи реабилитолога приводит к снижению критической функции сознания у пациенток. Как отмечают некоторые исследования, рассчитанные на суггестивное воздействие тексты строятся, как правило, таким образом, чтобы «обмануть», «усыпить», нейтрализовать сознание, обойти контроль «критического разума» и второй сигнальной системы [3].

Вторая часть занятия посвящена собственно ауто-тренингу и релаксации [11]. Пациенткам предлагалось лечь на пол и мысленно повторять текст за реабилитологом. Для нашей методики характерным является сочетание суггестивной атмосферы и языковых структур, относящихся к высшим слоям сознания. Рассмотрим несколько видов выполняемых

пациенткой высказываний, которые описывают какие-либо действия.

**Я настраиваю себя на своевременные, легкие роды** (8).

**Я полностью стараюсь подавить все сомнения в том, что роды пройдут легко и счастливо** (9).

То, о чем говорится в примерах 8 и 9, подвластно контролю говорящего. Другими словами, пациентки сами решают, настраиваться им на легкие роды или нет, хотя бы они избавлялись от сомнений.

**Все мои органы получают силу и энергию** (10).

В отличие от примеров 8 и 9, то, о чем говорится в 10 высказывании, не подвластно прямому воздействию пациентки. В обычной, стандартной ситуации женщина просто не способна заставить свои органы наливать силой и энергией. Точно так же рост плода в утробе женщины происходит сам по себе, без воздействия матери. Однако в ходе ауто-тренинга беременная находится в измененном состоянии сознания, поэтому фразы, которые пациентки повторяют за реабилитологом, непосредственно попадают в сферу бессознательного. Формируется установка на положительный исход беременности, в результате чего активизируются резервные возможности организма, и положительные изменения, о которых идет речь, действительно происходят. Среди высказываний, используемых для самовнушения, можно выделить предложения с глаголами в настоящем и будущем времени.

**Мой малыш растет и крепнет. Он готовится к встрече со мной** (11).

**В положенный срок матка совершит положенную работу** (12).

В предлагаемом нами тексте предложения с глаголами в настоящем времени предшествуют предложениям с глаголами в будущем времени. Беременной легче сфокусировать внимание на том, что происходит в ее организме сейчас. Повторяя фразы за реабилитологом, она мысленно представляет себе малыша и его рост. С другой стороны, вера в благополучные роды требует участия воображения. Поэтому мы предлагаем нашим пациенткам высказывания о том, что должно произойти позднее, после того, как установка на положительный исход беременности уже частично сформирована. Чтобы самовнушение было успешным, женщина должна верить в эффективность произносимых ею фраз. Создание такой уверенности достигается следующими способами:

- положением пациенток. Женщине предлагают лечь на пол и закрыть глаза, в результате чего блокируется отвлекающее действие внешних раздражителей;
- повторением фраз за реабилитологом. Когда женщина проговаривает предложения, которые содержат сообщения о положительном завершении беременности, ее отношение к сказанному меняется. Содержание повторяемых фраз как бы становится ее частью;
- музыкальным сопровождением. Используют произведения: Ф. Шуберта «Аве Мария», Л.В. Бетховена «Лунная соната», Ф. Шопена «Ноктюрн», К.А. Дебюсси «Лунное сияние»;
- ритмичным дыханием: *На вдохе – я, на выдохе – расслаблена;*
- доверием к реабилитологу. Для будущей матери очень важна вера в то, что реабилитолог способен оказать ей квалифицированную помощь и желает ей самого лучшего. Разделение беременных по уровням стрессоустойчивости представлено в таблице.

При анализе представленных в таблице данных становится очевидным, что показатели умеренной стрессоустойчивости в обследуемых группах отличались несущественно. Количество беременных с высоким уровнем стрессоустойчивости было больше в 1 группе, что подтверждает достаточный уровень подготовки

Таблица. Показатели распределения беременных по уровням стрессоустойчивости

Показатель (Ic)	Значение показателя			
	1 группа (на реабилитации)		2 группа (без реабилитации)	
	абсолютное число	%	абсолютное число	%
Высокий	6	30	3	15
Умеренный	9	45	6	30
Низкий	5	25	11	55

и адаптации женщин к процессу родов. Показатели течения родов в 1 группе существенно отличаются от таковых во 2 группе. Так, в 1 группе каждые вторые роды были физиологическими, что соответствует 50% случаев, а у женщин 2 группы, которые не готовились к родам по вышеизложенной программе, этот показатель составил 15%. У беременных, которым проводилась предложенная нами комплексная программа подготовки, сократилась продолжительность родов на 2,3 часа ( $p < 0,05$ ) в сравнении со 2 группой.

Следует также отметить, что у женщин 1 группы уменьшилось количество оперативных вмешательств (кесарева сечения) – 4 (20%) в отличие от 2 группы – 8 (40%).

При оценке новорожденных по шкале Апгар было выявлено, что у большинства детей, родившихся у женщин 1 группы, были средние и высокие показатели: 8-9 баллов – 11 (55%) новорожденных, 7-8 баллов – 7 (35%) детей. Во 2 группе оценка у 7 (35%) новорожденных по шкале Апгар была меньше 6-7 баллов, в первую очередь, за счет более низкой стрессоустойчивости и боязни родов, а также большего количества операций. Все вышесказанное подтверждает эффективность программы подготовки беременных к родам с включением психологической реабилитации.

Хочется отметить, что кульминацией занятия является произнесение вслед за реабилитологом следующих фраз, обращенных к ребенку (перинатальная психология): *мы тебя любим и ждем; мы справимся с поставленной задачей; мы поможем друг другу в родах*. После этого реабилитолог предлагает беременной улыбнуться своему ребенку, не открывая глаз. Указанный прием оказывает чрезвычайно сильное эмоциональное воздействие на беременную, вследствие чего дается положительная установка на исход беременности и родов; ее можно считать сформированной.

## Выводы

Таким образом, разработанная комплексная психологическая программа реабилитации позволила снизить фобические состояния беременных 1 группы перед родами в 2 раза. Улучшилось психоэмоциональное состояние женщин в третьем триместре беременности, что способствовало улучшению перинатальных исходов для матери и плода.

## Перспективы дальнейших исследований

Нам представляется интересным рассмотреть зависимость сроков наступления родов у беременных с перенесенной и пролонгированной беременностью от типа личности женщины. Мы предполагаем, что степень выраженности тревоги и страха может быть разной у пациенток с разными типами темперамента при перенесенной/пролонгированной беременности. Любопытно было бы также выяснить, как беременные с перенашиванием при разных психологических типах реагируют на предлагаемую нами методику избавления от токофобии.

## Литература

- Абдурахманов Ф.М. Влияние психоэмоционального стресса на течение и исход беременности / Ф.М. Абдурахманов, И.М. Мухаммедов, З.Х. Рафиев // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 38-41.
- Астахов В.М. Вагітність і пологи у жінок з психоемоційним стресом (профілактика, лікування фетоплацентарної недостатності та ускладнень пологів): Автореф. дис. ... д. м. н.: 14.00.05 / В.М. Астахов. – К.: ПАГА АМН України, 1998. – 38 с.
- Базылев В.Н. Российская лингвистика XXI века: традиции и новации. – М.: Изд-во СГУ, 2009. – 380 с.
- Берлов А. Психические особенности современного пациента / А.Берлов // Врач. – 2003. – № 9. – 64 с.
- Владимиров О.А. Психологічна підготовка вагітних до материнства / О.А. Владимиров, Н.І. Тофан, А.В. Гончарова, Т.В. Третьяк // Метод. рекомендації. – К., 2004. – 42 с.
- Коваленко Т.М. Вегетативний баланс та стан адаптаційних можливостей серцево-судинної системи у вагітних із ожирінням при розробці профілактично-реабілітаційного комплексу / Т.М. Коваленко // Молода спортивна наука України: 36. наук. праць в галузі фізичної культури та спорту. – Львів, 2010. – № 14. – Т. 3. – С. 90-94.
- Спивак Д.Л. Лингвистика измененных состояний сознания. – Л.: Наука, 1986. – 92 с.
- Сорокина Т.Т. Роды и психика: Практическое руководство / Т.Т. Сорокина – М.: Новое знание, 2003. – 352 с.
- Kolomyitseva O.A. Psycholinguistics. – Kyiv: KNLU, 1999. – 192 с.
- Польова С.П. Акушерство та гінекологія з основами клінічної психології (Книга І. Акушерство) / С.П. Польова, О.В. Булаченко, Р.І. Рудницький та співавт.; За заг. ред. доц. С.П. Польової. – Вінниця – Чернівці: Медуніверситет, 2010. – 269 с.
- Качалина Т.С. Психологическая и физическая подготовка беременных к родам: Учебно-методическое пособие. – 3-е изд. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2005. – 96 с.

# Мальтофер®

Железа (III) гидроксида полимальтозат



## Идеальный партнер в лечении железодефицитной анемии<sup>1</sup>

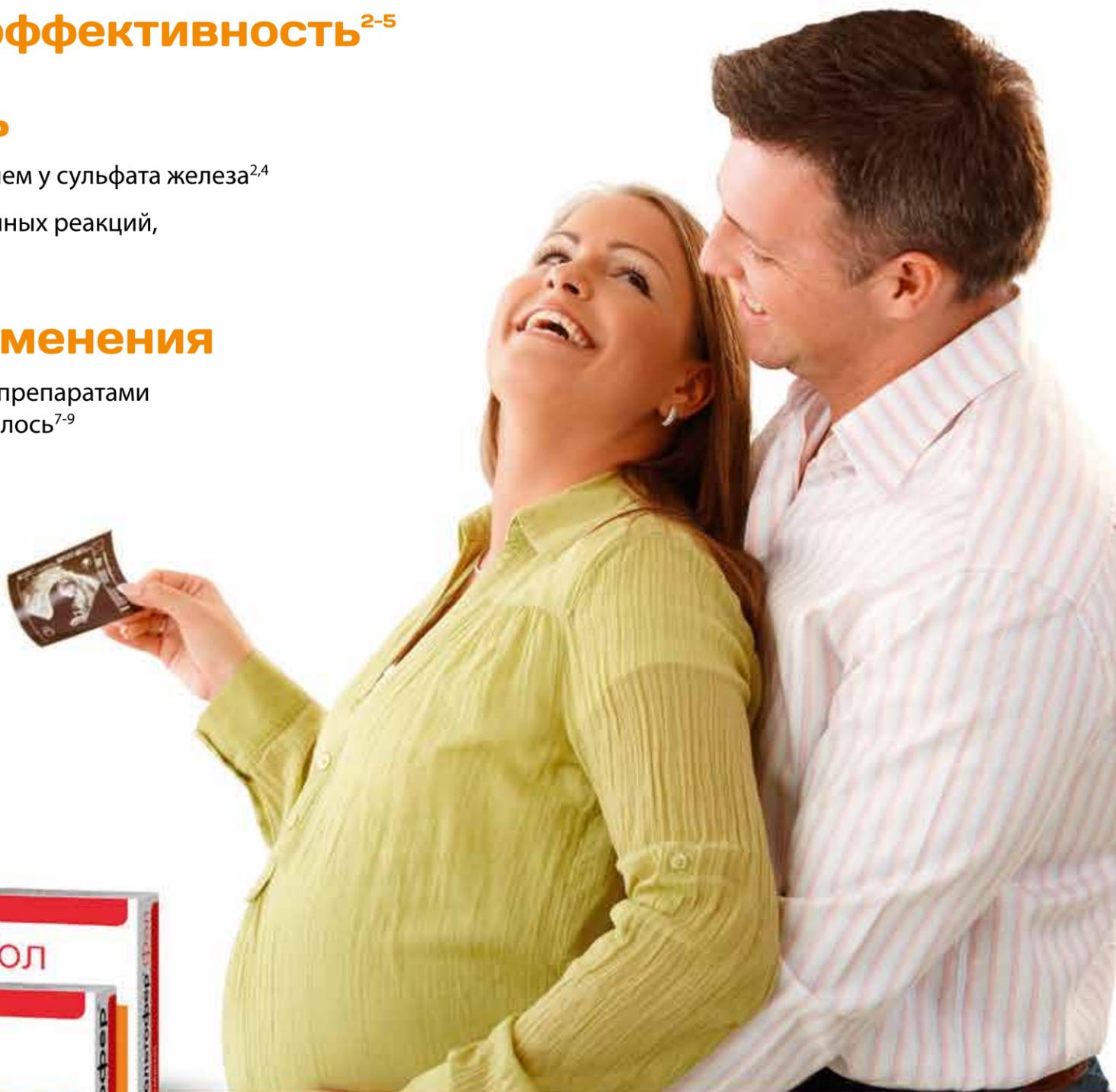
### Доказанная эффективность<sup>2-5</sup>

### Безопасность

- Токсичность в 10 раз ниже, чем у сульфата железа<sup>2,4</sup>
- Минимальная частота побочных реакций, меньше отказов от терапии<sup>6</sup>

### Удобство применения

- С пищей и лекарственными препаратами взаимодействие не наблюдалось<sup>7-9</sup>



**Литература:** 1. Карпенко Н., «Лечение железодефицитной анемии при беременности», «Здоровье Украины», Тематический номер: гинекология, акушерство, репродуктология, №4, 2012 г. 2. Toblli, J.E., Brignoli, R. Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 431-438. 3. Hajnaczk, 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 Nőorvosok 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 complex compared 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 Medications. 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-Substances and Medicaments. Drug Research 1990; Vol. 57(6A): 439-452. 10. Инструкция по медицинскому применению препаратов Мальтофер® и Мальтофер® ФОЛ.

**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 В03А В05. **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<sup>3+</sup>. Извне многоядерные центры гидроксида Fe<sup>3+</sup> 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<sup>2+</sup>. 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 эпигастриальной 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.**



С.В. Выдыборец, д. мед. н., профессор кафедры гематологии и трансфузиологии;  
А.В. Сергиенко, к. мед. н., заместитель декана факультета повышения квалификации преподавателей, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

# К вопросу о гастроинтестинальной токсичности перорального сульфата железа (II) в акушерско-гинекологической практике

Несмотря на попытки устранить или хотя бы уменьшить распространенность железодефицитной анемии (ЖДА), она остается одним из наиболее значимых заболеваний у женщин детородного возраста. ЖДА очень часто встречается у беременных и ассоциируется с такими осложнениями, как преждевременные роды, низкий вес при рождении, послеродовое кровотечение, снижение запасов железа у новорожденных. Поэтому профилактика и лечение ЖДА является неотъемлемой составляющей пренатального наблюдения.

По мнению британских исследователей (Pereira et al., 2014), одной из причин неэффективной борьбы с ЖДА являются используемые препараты железа, прежде всего соли двухвалентного железа (65 мг элементарного железа 2-3 раза в день), которые значительно повышают риск гастроинтестинальных осложнений и системных инфекций. В контексте профилактики и лечения ЖДА у беременных следует отметить, что сульфат железа (II), так же, как и глюконат и фумарат железа, по классификации FDA не имеет формальной категории безопасности при применении в период беременности.

Как правило, гастроинтестинальные побочные эффекты перорального сульфата железа (II) – тошнота, рвота, диарея, запор, боли в животе, изжога и др. – манифестируют уже на раннем этапе лечения. Причины их появления хорошо изучены: даже у пациентов с ЖДА всасывается только 20-30% принятого железа, оставшиеся 70-80% проходят транзитом через кишечник, в котором индуцируют продукцию

свободных радикалов, повреждающих слизистую кишечника, и вызывают нежелательные изменения комменсальной кишечной микрофлоры. Гастроинтестинальные симптомы ухудшают общее самочувствие пациентов, оказывают негативное влияние на комплаенс и, следовательно, снижают эффективность лечения. В исследовании Hamidizade и соавт. (2008) было установлено, что в период беременности и грудного вскармливания 56,8% женщин, которым были назначены пероральные препараты железа, не принимают их регулярно, а 10,2% полностью отказываются от их приема.

В литературе описано множество случаев, указывающих на причинно-следственную связь между приемом препаратов сульфата железа (II) и развитием тяжелых гастроинтестинальных осложнений. Так, норвежские ученые (Serck-Hanssen et al., 1994) наблюдали 12 пациентов с язвенным повреждением пищевода, ассоциированным с отложением солей железа. В 10 случаях имел

место прием препаратов сульфата железа (II) с пролонгированным высвобождением. Вследствие перфорации пищевода один пациент умер. Liabeuf и соавт. (2014) описали случай появления язв на слизистой оболочке ротовой полости у женщины, принимающей препарат сульфата железа (II). Оказалось, что из-за нарушения функции глотания пациентка разжевывала таблетки. Отмена лечения привела к быстрому разрешению симптомов. Авторы также обнаружили серию подобных случаев в базе данных Французского национального фармаконадзора (1986-2013 гг.). У пациентов, большинство из которых составляли женщины, сообщалось о «серьезных и/или неожиданных» побочных реакциях. Во всех случаях подозреваемым препаратом был сульфат железа (II), и у всех пациентов язвы быстро разрешались после лечения. Связи других солей железа, в частности фумарата и аскорбата, с появлением язв в ротовой полости во французской базе данных выявлено не было, в то же время она содержала описание развития язв пищевода и желудка при приеме сульфата железа (II).

На рисунке 1 показана микроскопическая картина материала, полученного путем эндоскопической биопсии антрального отдела желудка пациентки с ЖДА, получавшей сульфат железа (II). В поверхностном слое слизистой оболочки выявляются кислотопродуцирующие клетки и переходный эпителий, содержащие кристаллический окрашенный в коричневый цвет материал (рис. 1А). О повреждении слизистой свидетельствуют пикнотические ядра, деформированные эпителиоциты с наслоениями солей железа, эрозии с острым воспалительным экссудатом. Окраска по методу Гомори подтвердила, что коричневый пигментный материал представляет собой кристаллическое железо (рис. 1Б); кроме того, с помощью этого метода было выявлено накопление гемосидерина в глубоких железах дна желудка. При этом бактерии *Helicobacter pylori* и кишечная метаплазия отсутствовали (окраска по Гимзе и ШИК-реакция соответственно).

Eckstein и Symons (1996) описали гистопатологию повреждений слизистой оболочки пищевода и желудка, ассоциированных с приемом таблеток сульфата железа (II). Патологические изменения преобладали в поверхностном слое слизистой и варьировали в зависимости от биопсийного материала. При микроскопии препаратов в слизистой выявлялись коричневые гранулярные включения (фрагменты препарата железа); язвенный экссудат и острая воспалительная грануляционная ткань, диффузно окрашенная в коричневый цвет. Кроме того, наблюдалось коричневое окрашивание плоского эпителия и собственной пластинки с акцентуацией кровеносных сосудов. В материале, полученном при аутопсии, были выявлены окрашивание сосудов и тромбоз, при этом была положительной проба на сульфат железа (II). В большинстве биопсий также наблюдался некроз слизистой, и клетки воспаления сосредотачивались вокруг очагов изъязвления.



С.В. Выдыборец



А.В. Сергиенко

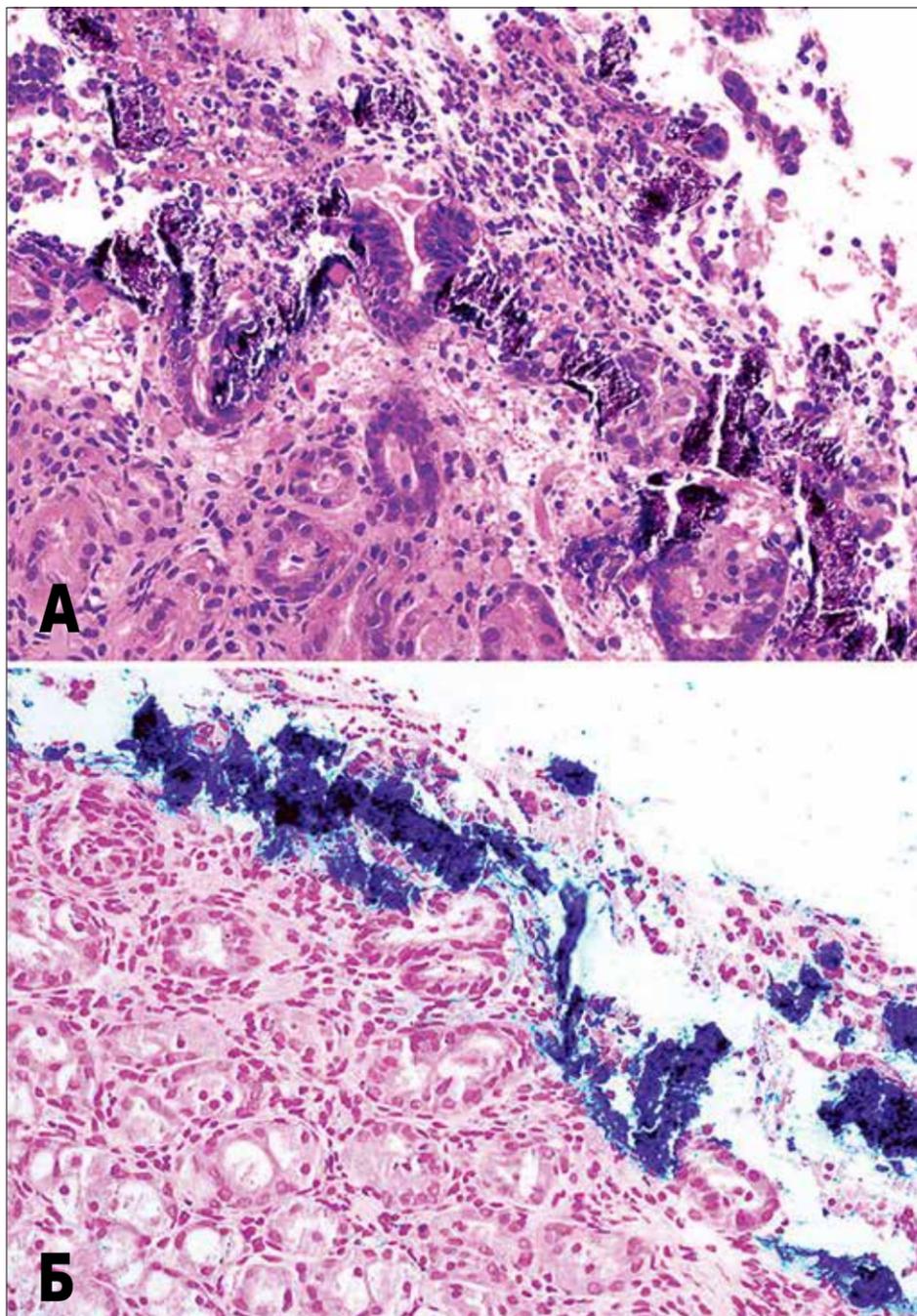


Рис. 1. Патологические изменения антрального отдела желудка на фоне пероральной терапии сульфатом железа (II). Увеличение  $\times 64$

Недавно были опубликованы результаты систематического обзора и мета-анализа, цель которого заключалась в оценке безопасности препаратов сульфата железа (II) (Tolkien et al., 2015). В международных базах данных (PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.gov и др.) авторы провели поиск рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сообщались гастроинтестинальные побочные эффекты сульфата железа (II) и препарата сравнения (плацебо или внутривенного железа). В итоге в метаанализ включили 43 РКИ, в которых приняли участие почти 7 тыс. взрослых пациентов. В 20 исследованиях (n=3168) в контрольной группе применяли плацебо, в 23 РКИ (n=3663) – препарат железа для внутривенного введения. Пероральный прием сульфата железа (II) значительно повышал риск гастроинтестинальных побочных эффектов – в 2,32 раза по сравнению с плацебо (p<0,0001) и в 3,05 раза по сравнению с внутривенным железом (p<0,0001). Отдельный анализ 7 РКИ с участием беременных (n=1028) также показал статистически значимое повышение риска гастроинтестинальных побочных эффектов при приеме сульфата железа (II) (в 3,33 раза; p=0,02).

Считается, что при лечении сульфатом железа (II) дозы  $\leq 50-60$  мг элементарного железа в день реже вызывают побочные эффекты по сравнению с более высокими дозами и что препараты с контролируемым высвобождением лучше переносятся. Однако метарегиональный анализ не выявил ни статистически значимого дозозависимого эффекта, ни пороговой суточной или разовой дозы, которая была бы более безопасной. Если такая доза и существует, то она является очень низкой ( $\leq 20$  мг на 1 прием или в сутки). В свою очередь, подгрупповой анализ 6 РКИ, в которых использовались препараты сульфата железа (II) с модифицированным высвобождением, показал, что такие препараты повышают риск гастроинтестинальных побочных эффектов даже в большей степени, чем традиционные препараты сульфата железа (II) для перорального приема.

Таким образом, метаанализ Tolkien и соавт. позволил сделать следующие важные выводы:

- у взрослых пациентов всех изученных групп (включая беременных) пероральные препараты сульфата железа (II) вызывают

Продолжение на стр. 32.

**С.В. Выдыборец**, д. мед. н., профессор кафедры гематологии и трансфузиологии;  
**А.В. Сергиенко**, к. мед. н., заместитель декана факультета повышения квалификации преподавателей,  
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

## К вопросу о гастроинтестинальной токсичности перорального сульфата железа (II) в акушерско-гинекологической практике

Продолжение. Начало на стр. 31.

значимые гастроинтестинальные побочные эффекты;

- гастроинтестинальные побочные эффекты перорального сульфата железа (II) не зависят от дозы (при использовании стандартного диапазона доз);
- нет доказательств, что препараты сульфата железа (II) с модифицированным

высвобождением более безопасны по сравнению с традиционными препаратами.

Несмотря на огромный массив доказательств гастроинтестинальной токсичности, пероральные препараты сульфата железа (II) все еще применяются для коррекции железодефицитных состояний. Учитывая значимость проблемы, британские исследователи разработали и успешно валидировали опросник, позволяющий оценить гастроинтестинальные симптомы после перорального приема сульфата железа (II).

В валидационном исследовании участвовали здоровые добровольцы – мужчины и женщины в возрасте от 22 до 50 лет (в среднем 32 года), которых рандомизировали на две группы для приема сульфата железа (II) или плацебо и просили ежедневно в течение 14 дней заполнять анкету (рис. 2). С последней задачей справились все участники (комплаенс 100%), заполнение анкеты в среднем занимало не более 5 минут в день.

На протяжении 1-й недели (терапия) по крайней мере 1 симптом из перечисленных в блоке С наблюдался у 12 из 20 пациентов, из которых 9 (75%) принимали сульфат железа (II). На 2-й неделе (период «вымывания») о наличии  $\geq 1$  симптома сообщили 9 участников, из них 6 (67%) были из группы сульфата железа (II). В течение 1-й недели среднее количество симптомов в группе сульфата железа (II) было значительно выше, чем в группе плацебо ( $6,7 \pm 1,7$  vs  $1,2 \pm 0,5$ ;  $p=0,01$ ). На протяжении периода «вымывания» этот показатель составил  $4,6 \pm 2,0$  vs  $1,7$  соответственно ( $p=0,12$ ).

Симптомами, которые лучше всего разграничивали группы сульфата железа (II) и плацебо, были изжога, боль в животе и темный стул (для всех  $p \leq 0,03$ ). Клинически значимые различия между группами также наблюдались в отношении тошноты, запора и частоты стула.

Таким образом, предложенная анкета позволяет быстро оценить наличие и тяжесть гастроинтестинальных симптомов, ассоциированных с приемом перорального сульфата железа (II), и при необходимости назначить другой, более безопасный препарат железа. Авторы также указывают на возможность использования упрощенной версии анкеты, состоящей только из блоков С, Н и I.

Среди различных пероральных форм железа сульфат железа (II) отличается максимальной токсичностью. Несмотря на это, препараты, содержащие  $FeSO_4$  и предназначенные для перорального приема, остаются на фармрынке. Более того, некоторые препараты сульфата железа (II) позиционируются специально для профилактики и лечения ЖДА у женщин в период беременности. В свете накопленных за многие десятилетия данных, а также с учетом результатов недавно проведенного метаанализа (Tolkien et al., 2015), очевидно, следует пересмотреть целесообразность применения пероральных препаратов сульфата железа (II), по крайней мере, в наиболее уязвимых популяциях, к которым относятся беременные и кормящие грудью женщины.

Список литературы находится в редакции.

UA/XMP/0316/0058

Передилама з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Укріпшми»!  
За передплатними індексами:

Здоров'я України

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

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, 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](http://www.health-ua.com)

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день

A	<b>Как в целом Вы себя чувствуете сегодня?</b> <input type="checkbox"/> Очень хорошо <input type="checkbox"/> Хорошо <input type="checkbox"/> Удовлетворительно <input type="checkbox"/> Плохо																																												
B	<b>Как Вы себя чувствуете по сравнению со вчерашним днем?</b> <input type="checkbox"/> Лучше <input type="checkbox"/> Так же <input type="checkbox"/> Хуже <input type="checkbox"/> Намного хуже																																												
C	<b>Какие из нижеперечисленных симптомов наблюдались у Вас сегодня? Выраженность симптомов</b> Нет    Этот симптом у меня отсутствовал Легкая    Симптом появлялся время от времени, но особо меня не беспокоил Средняя    Симптом появлялся часто и довольно сильно меня беспокоил Тяжелая    Симптом появлялся очень часто и очень сильно меня беспокоил																																												
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Нет</td> <td>Легкая</td> <td>Средняя</td> <td>Тяжелая</td> </tr> <tr> <td>Тошнота</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Рвота</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Изжога</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Боль в животе</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Головная боль</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Одышка</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Диарея</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Запор</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		Нет	Легкая	Средняя	Тяжелая	Тошнота	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Рвота	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Изжога	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Боль в животе	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Головная боль	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Одышка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Диарея	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Запор	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Нет	Легкая	Средняя	Тяжелая																																									
Тошнота	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																									
Рвота	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																									
Изжога	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																									
Боль в животе	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																									
Головная боль	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																									
Одышка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																									
Диарея	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																									
Запор	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																									
D	<b>Если Вы испытывали эти симптомы, как бы Вы описали их интенсивность?</b> Легкая    Средняя    Тяжелая Тошнота <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Изжога <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Боль в животе <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																												
E	<b>Если Вы испытывали следующие симптомы, как бы Вы описали связанные с ними неудобства?</b> Легкие    Средние    Большие Тошнота <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Изжога <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Боль в животе <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																												
F	<b>Как долго продолжались эти симптомы сегодня?</b> Тошнота <input type="checkbox"/> часов <input type="checkbox"/> минут Изжога <input type="checkbox"/> часов <input type="checkbox"/> минут Боль в животе <input type="checkbox"/> часов <input type="checkbox"/> минут																																												
G	<b>Сколько раз эти симптомы появлялись сегодня?</b> Тошнота <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Изжога <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Боль в животе <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																												
H	<b>Сколько дефекаций у Вас было сегодня?</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <b>Это нормально для Вас?</b> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> <b>Сколько раз стул был темным?</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																												
I	<b>Вы сегодня принимали назначенные Вам таблетки? (Если принимали, укажите время суток)</b> <input type="checkbox"/> Утром <input type="checkbox"/> Вечером <b>Если Вы не приняли таблетки, объясните почему:</b> _____																																												
J	<b>Как Вы считаете, Ваши симптомы связаны с принимаемым препаратом?</b> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> <b>Если ответ «нет», объясните почему</b> _____																																												

Рис. 2. Анкета для оценки гастроинтестинальных побочных эффектов перорального сульфата железа (II) (буквы А-Ј в реальной анкете отсутствуют)

# Лечение вульвовагинального кандидоза: анализ зарубежных рекомендаций

**Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) представляет собой инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, которое вызвано грибами рода *Candida* и ежегодно развивается у миллионов женщин во всем мире. Считается, что до 75% женщин переносят как минимум один эпизод неосложненного ВВК в тот или иной период своей жизни, а 40-45% – два эпизода или более (J.D. Sobel, 2007). Хотя основным возбудителем ВВК на сегодня является *Candida albicans*, в последние годы все чаще в качестве причины ВВК идентифицируют другие виды грибов рода *Candida* (*Candida non-albicans*), в частности *Candida glabrata* (B. Goncalves et al., 2015). Клиническое значение этого факта заключается в том, что грибы *Candida non-albicans* характеризуются большей резистентностью к противогрибковым препаратам первой линии (А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник, 2009; М. Ilkit, А.В. Guzel, 2011).**

Выделяют несколько факторов, связанных с состоянием организма женщины, предрасполагающих к развитию ВВК. К ним относят беременность, неконтролируемое течение сахарного диабета, иммуносупрессию, применение антибиотиков и глюкокортикоидов, а также генетическую предрасположенность. Факторами риска развития ВВК, связанными с особенностями образа жизни женщины, являются использование оральных контрацептивов, внутриматочных спиралей, спермицидов и презервативов, а также некоторые особенности гигиены и сексуального поведения.

Безусловно, среди перечисленных факторов риска особого внимания акушеров-гинекологов требует беременность – физиологическое состояние организма женщины, которое, тем не менее, предрасполагает к развитию клинически манифестного ВВК. Это обусловлено, прежде всего, характерными для беременности иммунологическими и гормональными изменениями, а также повышенной вагинальной продукцией гликогена в этот период. Как свидетельствуют данные микробиологических исследований, грибы рода *Candida* колонизируют влагалище без развития соответствующей клинической симптоматики как минимум у 20% женщин, а при беременности этот показатель возрастает до 30%. В последнее время также появляются интересные данные о том, что ВВК во время беременности может быть ассоциирован с повышением риска таких осложнений, как преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды, хориоамнионит и врожденный кандидоз кожи у новорожденных (Т.А. Aguin, J.D. Sobel, 2015). Большинство эпизодов симптомного ВВК развивается во время II и III триместров беременности. Выбор средств для его лечения представляет собой весьма ответственную задачу, поскольку в данной клинической ситуации врач должен, с одной стороны, избежать системного воздействия лекарственных средств на плод, а с другой – обеспечить быстрое купирование симптомов заболевания и эффективную санацию влагалища от грибов рода *Candida*.

Основными клиническими проявлениями ВВК являются густые, белые, творожистые выделения с кисловатым запахом, зуд и жжение в области наружных половых органов, отек и гиперемия слизистой оболочки вульвы и влагалища, дизурия и диспареуния. При остром ВВК зуд в большинстве случаев достигает большой интенсивности, нарушая сон и отдых пациентки, приводя к формированию бессонницы и неврозов.

Согласно современной классификации, выделяют следующие формы ВВК (В.Н. Серов, 2014):

- **острый;**
- **хронический:** рецидивирующий (≥4 эпизодов в течение 12 мес) и персистирующий.

По видам течения выделяют неосложненный и осложненный ВВК.

**Неосложненный ВВК** подразумевает:

- единичные или редкие случаи;
- легкое или среднетяжелое течение;
- вызванный *Candida albicans*;
- без нарушений иммунитета у пациентки.

**Осложненный ВВК** диагностируют в следующих случаях:

- при рецидиве;
- при тяжелых формах;
- при инфицировании *Candida non-albicans*;
- при сопутствующих состояниях: декомпенсированном сахарном диабете, других тяжелых заболеваниях, беременности, иммуносупрессии.

Лечение проводится тем пациенткам с жалобами и клиническими симптомами, у которых диагноз ВВК подтвержден обнаружением *Candida spp.* в ходе лабораторных исследований. Для этиотропного лечения ВВК используют как системные, так и местные противогрибковые препараты различных групп, в основном полиенового, имидазолового либо триазолового ряда. В настоящее время в арсенале акушеров-гинекологов имеется широкий спектр противогрибковых препаратов, показанных для лечения пациенток с ВВК и представленных

в различных лекарственных формах. Выбор схем лечения и работу практикующих врачей существенно облегчает наличие клинических руководств по тем или иным проблемам и заболеваниям, основанных на данных доказательной медицины. Поэтому важно проанализировать современные рекомендации по лечению пациенток с ВВК, принятые в развитых странах мира.

## Европейский Союз – рекомендации IUSTI/ВОЗ (2011)

Лечение ВВК подробно рассматривается в Европейских рекомендациях по ведению пациенток с патологическими выделениями из влагалища, изданных Международным союзом по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI), и ВОЗ в 2011 г. (Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011). В данном документе указано, что противогрибковые средства для интравагинального введения и пероральные препараты обеспечивают одинаковую эффективность лечения при ВВК. Лечение препаратами, являющимися производными азола, приводит к купированию симптомов и получению отрицательных результатов культурального исследования у 80-90% пациенток после завершения курса терапии (независимо от того, применялся препарат перорально или местно). В целом стандартные препараты для однократного перорального приема столь же эффективны, как и более длительные курсы. Доказано, что при эпизоде тяжелого симптомного ВВК с точки зрения купирования симптомов более эффективен повторный прием флуконазола в дозе 150 мг через 3 дня после первого его приема.

В Европейских рекомендациях по ведению пациенток с патологическими выделениями из влагалища (2011) указаны следующие противогрибковые препараты, рекомендованные к применению с целью лечения ВВК:

- пероральные препараты:
  - флуконазол 150 мг однократно;
  - итраконазол 200 мг 2 р/сут – 1 день.
- препараты, предназначенные для интравагинального введения:
  - клотримазол в лекарственной форме вагинальных таблеток 500 мг 1 р/сут или 200 мг 1 р/сут в течение 3 дней;
  - миконазол (вагинальные овули) 1200 мг однократно или 400 мг 1 р/сут в течение 3 дней;
  - эконазол в форме вагинального pessaria 150 мг однократно.

В рекомендациях указано, что нет убедительных свидетельств в пользу того, что местное лечение слизистой оболочки вульвы обеспечивает какое-либо дополнительное преимущество помимо интравагинального лечения, хотя некоторые пациентки с ВВК отдают ему предпочтение. В клинической ситуации, когда ВВК сопровождается выраженным зудом, достичь более быстрого симптоматического облегчения можно с помощью нанесения на слизистую оболочку топических препаратов, содержащих гидрокортизон. Определенную пользу может принести дополнительное использование увлажняющих кремов (эмолиентов) у пациенток, которые получают системную терапию пероральными противогрибковыми средствами. Они доступны по цене и редко вызывают реакции раздражения со стороны слизистой оболочки.

**Во время беременности** допускается применение только местных противогрибковых препаратов. Нистатин, не являющийся производным азола (представляет собой противогрибковое средство полиенового ряда), обеспечивает излечение инфекции, вызванной грибами рода *Candida*, в 70-90% случаев, но он может быть полезен у женщин со сниженной чувствительностью к препаратам азолового ряда. Доза в лекарственной форме pessaria составляет 100 000 ЕД (1-2 pessaria на ночь в течение 14 ночей). Однако этот препарат доступен не во всех европейских странах.

При хроническом ВВК, вызванном *C. glabrata*, требуется более длительный курс лечения. Первой линией терапии является применение нистатина в течение 21 дня и местное применение флуцитозина (в монотерапии или в комбинации с топическим амфотерицином). Также может использоваться борная кислота в форме вагинальных суппозиториях 600 мг в сутки в течение 14-21 дня. Ответ на лечение следует оценивать на основании данных культурального исследования, поскольку для достижения симптоматического ответа иногда может потребоваться несколько месяцев.

При лечении рецидивирующего ВВК (≥4 симптомных эпизодов в год) важная роль отводится исключению факторов риска (например, сахарный диабет, иммунодефицит, терапия глюкокортикоидами, частое использование антибиотиков). Рекомендуется первоначальное интенсивное лечение в течение 10-14 дней, а затем проведение поддерживающей терапии (еженедельно в течение 6 мес). Поскольку типичной проблемой при рецидивирующем ВВК является дерматит/экзема наружных половых органов, рекомендуется нанесение на сухую кожу этой области увлажняющего крема, который затем смывается и выступает в качестве замены мылу. Определенную пользу при рецидивирующем ВВК может принести подавление овуляции с помощью прогестинов.

## Соединенные Штаты Америки – рекомендации CDC (2015)

В 2015 г. в США Центром по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) были выпущены обновленные Рекомендации по лечению заболеваний, передающихся половым путем (Workowski K.A., Bolan G.A. MMWR Recomm Rep 2015; 64). Отдельный раздел в этом документе посвящен ВВК. Согласно данным рекомендациям при неосложненном ВВК следует использовать короткий курс лечения местными противогрибковыми препаратами, применяемыми однократно или в течение 1-3 дней. При этом в рекомендациях подчеркивается, что местные противогрибковые препараты, являющиеся производными азола, более эффективны при неосложненном ВВК, чем нистатин. Лечение производными азола приводит к купированию симптоматики и получению отрицательных результатов культурального исследования у 80-90% пациенток, завершивших курс терапии.

Вместе с тем в рекомендациях отмечается, что кремы и суппозитории представляют собой лекарственные формы на масляной основе, вследствие чего они могут повышать вероятность нарушения целостности латексных презервативов и диафрагм. Женщины, у которых симптомы персистируют после применения безрецептурного препарата или отмечается рецидив заболевания в течение 2 мес после лечения ВВК, должны быть тщательно обследованы клинически и микробиологически, поскольку ненадлежащее использование безрецептурных противогрибковых препаратов может привести к задержкам в лечении вульвовагинитов другой этиологии и, соответственно, к неблагоприятным исходам.

Патогенез рецидивирующего ВВК изучен недостаточно; у большинства таких пациенток отсутствуют очевидные предрасполагающие факторы либо фоновые заболевания. У 10-20% женщин с рецидивирующим ВВК при культуральном исследовании обнаруживается *C. glabrata* и другие виды грибов *Candida non-albicans*, которые менее чувствительны к традиционной противогрибковой терапии, чем *C. albicans*.

При каждом отдельном эпизоде рецидивирующего ВВК, вызванного *C. albicans*, отмечается эффективный ответ на короткий курс терапии пероральными или местными препаратами азолового ряда. Однако для поддержания клинического и микологического контроля некоторые специалисты рекомендуют применять более длительную начальную терапию (местная терапия в течение 7-14 дней или пероральный прием флуконазола в дозе 100, 150 или 200 мг каждые 3 суток до достижения в целом 3 доз, то есть на 1, 4 и 7 дни лечения), чтобы достичь микологической ремиссии до начала режима поддерживающей противогрибковой терапии.

Первой линией поддерживающего лечения при рецидивирующем ВВК является пероральный прием флуконазола (в дозе 100, 150 или 200 мг) еженедельно в течение 6 мес. Если применение такого режима поддерживающей терапии невозможно, может рассматриваться альтернативное применение местных противогрибковых препаратов. Супрессивная поддерживающая терапия

Продолжение на стр. 35.

ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

# Канестен®

## РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ<sup>1</sup> ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

- ДОКАЗИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ОПРИЛЮДНЕНІ У ПОНАД 265 НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЯХ
- РЕКОМЕНДОВАНИЙ ВСЕСВІТНЬОЮ ОРГАНІЗАЦІЄЮ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я<sup>2</sup>
- БІЛЬШ НІЖ 40 РОКІВ КЛІНІЧНОГО ДОСВІДУ У ВСЬОМУ СВІТІ<sup>3</sup>



1. 2011 EUROPEAN (IUSTI/WHO) GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE, AUTHORS: JACKIE SHERRSRD, GILBERT DONNERS, DAVID WHITE LEAD EDITOR: JORGEN SKOV JENSEN.

2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT FOR THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS. WWW.WHO.INT/PUB/STI/PUB6/EN/ACCESSED 9 APRIL 2013.

3. PHILLIS R. SAWYER; R.N. BROGDEN; R.M PINDER; T.M. SPEIGHT AND C.S. AVERY "CLOTTRIMAZOLE: A REVIEW OF ITS ANTIFUNGAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC EFFICACY". DRUGS 9: 424-447(1975).

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



# Лечение вульвовагинального кандидоза: анализ зарубежных рекомендаций

Продолжение. Начало на стр. 33.

достаточно эффективна в снижении частоты рецидивирования ВВК, однако у 30-50% пациенток возникает рецидив после ее прекращения.

**Тяжелый кандидозный вульвовагинит** (сопровождается распространенной эритемой вульвы, отеком, эксфолиациями и образованием трещин) ассоциирован с более низкой частотой клинического ответа у пациенток, получивших короткие курсы местной или пероральной терапии. В такой ситуации рекомендуется применение топического препарата азолового ряда в течение 7-14 дней или пероральный прием флуконазола 150 мг в виде двух последовательных доз (вторая доза через 72 ч после начальной).

Оптимальный режим лечения ВВК, вызванного грибами *Candida non-albicans*, не установлен. Варианты лечения включают увеличение продолжительности терапии (7-14 дней) с использованием в качестве средств первого выбора пероральных или местных препаратов азолового ряда (но не флуконазола). При рецидиве заболевания рекомендуется интравагинальное введение борной кислоты в дозе 600 мг в форме желатиновых капсул 1 р/сут в течение 2 недель. Частота клинического излечения и микробиологической эрадикации при применении этого режима лечения составляет около 70%.

В отношении лечения ВВК во время беременности в рекомендациях CDC прямо указано, что у беременных рекомендуется использование только местных препаратов азолового ряда в течение 7 дней.

## Германия — рекомендации DGGG, AGII и DDG (2015)

В 2015 г. Немецким обществом акушеров-гинекологов (DGGG), Рабочей группой по инфекциям и иммунологии в акушерстве и гинекологии (AGII) и Немецким дерматологическим обществом (DDG) были разработаны Рекомендации по диагностике и лечению ВВК (кроме хронического кандидоза кожных покровов и слизистых оболочек; 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). В них рассмотрено большое количество традиционных схем и альтернативных методов лечения ВВК. Подчеркивается, что даже при высоком грибковом числе бессимптомная вагинальная колонизация не требует назначения лечения при условии, что пациентка является иммунокомпетентной и не страдает хроническим рецидивирующим ВВК. **Острый ВВК** немецкие эксперты рекомендуют лечить с применением местных препаратов — полиенов (нистатин), имидазолов (клотримазол, миконазол, эконазол, фентиконазол) или циклопироксоламина (табл. 1).

Как видно из таблицы, на фармацевтическом рынке Германии доступен широкий спектр вагинальных суппозитория 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 с ВВК имидазолы демонстрируют значительно более высокую эффективность по сравнению с полиенами. Интересно, что в немецком руководстве рекомендуется профилактическое лечение бессимптомной колонизации влагалища *Candida* 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%. Кроме того, в серии ретроспективных и одном проспективном исследованиях наблюдалось значительное снижение частоты преждевременных родов после интравагинальной терапии клотримазолом в I триместре беременности.

При хроническом рецидивирующем ВВК, вызванном *C. albicans*, с целью профилактики рецидивов рекомендуется местная или системная поддерживающая терапия. Интравагинальный клотримазол 500 мг, пероральный кетоконазол 100 мг и пероральный флуконазол 150 мг обеспечивают сопоставимую эффективность.

## Канада — рекомендации SOGC (2015)

В марте 2015 г. в Journal of Obstetrics and Gynaecology of Canada было опубликовано Клиническое руководство Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) по скринингу и лечению трихомониаза, ВВК и бактериального вагиноза (van Schalkwyk J., Yudin M.H. Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis and Bacterial Vaginosis J Obstet Gynaecol Can 2015; 37(3): 266-274). Канадские эксперты солидарны со своими европейскими и американскими коллегами в том, что лечение ВВК необходимо проводить только при наличии клинических симптомов. Выявление дрожжевых грибов во влажном анатомическом препарате, окрашенном по Граму мазке/культуре или в мазке по Папаниколу при отсутствии ассоциированных симптомов не требует проведения терапии. Информация о вариантах лечения и дозирования лекарственных препаратов, применяемых в терапии неосложненного ВВК, рецидивирующего ВВК и ВВК, вызванного штаммами *Candida non-albicans*, представлена в таблице 2 (M. Nurbai et al., 2007; J.D. Sobel et al., 2004; P.G. Pappas et al., 2004; S. Guaschino et al., 2001; J.D. Sobel et al., 1986; A.C. Roth et al., 1990).

Для лечения ВВК у беременных эксперты SOGC рекомендуют применять только местные азолы. Может потребоваться наружное нанесение кремов на основе имидазола и введение интравагинальных суппозитория в течение 14 дней. Также могут понадобиться повторные курсы лечения. Во время беременности следует избегать перорального приема флуконазола, поскольку это может повышать риск формирования тетрады Фаллоу у плода (D. Molgaard-Nielsen et al., 2013). Безопасность перорального приема флуконазола во II и III триместрах беременности не изучалась. Интравагинальное введение борной кислоты было ассоциировано с более чем 2-кратным повышением риска врожденных пороков развития плода при использовании в течение первых 4 мес беременности (N. Acs et al., 2006), поэтому на данном сроке гестации его рекомендуется избегать.

\*\*\*

Таким образом, на сегодняшний день накоплена достаточная доказательная база в отношении значительного количества противогрибковых препаратов, которые позволяют эффективно лечить женщин с различными формами ВВК, в том числе во время беременности. За исключением несущественных различий, связанных с особенностями лекарственных средств, представленных в том или ином регионе, в целом в развитых странах мира приняты согласованные алгоритмы лечебных вмешательств. При анализе рекомендаций по диагностике и лечению ВВК, действующих в разных странах, обращает на себя внимание возможность широкого применения местных противогрибковых препаратов в различных лекарственных формах в качестве терапии первой линии. Это обусловлено тем, что местные препараты для терапии ВВК создают высокую концентрацию на слизистой оболочке и обеспечивают быстрое купирование клинических симптомов. Также следует отметить, что назначение местных противогрибковых препаратов является альтернативным вариантом лечения беременных с ВВК, поскольку ни в одном современном руководстве не рекомендуется использование в этой особой популяции пациенток системных противогрибковых средств, предназначенных для перорального приема. Надеемся, что при ведении пациенток с ВВК практикующие гинекологи будут чаще обращаться к международным клиническим рекомендациям с целью принятия оптимальных и обоснованных клинических решений.

Подготовила Елена Терещенко

35

Таблица 1. Противогрибковые препараты, применяемые в Германии при ВВК

Полиены (с 1990-х гг.) Нистатин: вагинальные таблетки, вагинальные суппозитории 100 000 ЕД, 200 000 ЕД в течение 6 дней (лечение), крем, мазь
Имидазолы для местной терапии (с 1970-х гг.) Клотримазол, миконазол, эконазол, фентиконазол и др. в форме вагинальных таблеток, вагинальных суппозитория, 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
Триазолы (с 1990-х гг.) Флуконазол капсулы 150 мг (1-дневная терапия), 50 мг, 100 мг, 200 мг Итраконазол капсулы 100 мг, 200 мг 2 р/сут (1-дневная терапия)
Циклопироксоламин (в гинекологии с 1995 г.) вагинальный крем 10 мг/г; 50 мг/сут в течение 6 дней

Таблица 2. Варианты лечения различных форм ВВК, предлагаемые экспертами SOGC

Терапия	Лекарственный препарат	Доза
<b>Неосложненный ВВК**</b>		
Противогрибковые препараты, являющиеся производными имидазола	Клотримазол (крем/мазь)	1% 1 р/сут в течение 7 дней; или 2% 1 р/сут в течение 3 дней; или 10% однократно
	Клотримазол интравагинально (овули/суппозитории и т.д.)	200 мг 1 р/сут в течение 3 дней; или 500 мг однократно
	Миконазол (крем/мазь)	2% 1 р/сут в течение 7 дней; или 4% 1 р/сут в течение 3 дней
	Миконазол интравагинально (овули/суппозитории и т.д.)	100 мг 1 р/сут в течение 7 дней; или 400 мг 1 р/сут в течение 3 дней; или 1200 мг однократно
Противогрибковые препараты, являющиеся производными триазола	Флуконазол перорально (безрецептурный препарат)	150 мг однократно
	Терконазол в форме крема (отпускается только по рецепту)	0,4% 1 р/сут в течение 7 дней
<b>Рецидивирующий ВВК<sup>1</sup></b>		
Индукция	Имидазол в форме крема	От 10 до 14 дней, как указано выше для неосложненного ВВК (M. Nurbai et al., 2007)
	Флуконазол перорально	150 мг 3 дозы с разницей в 72 ч (M.V. Pirrota, S.M. Garland, 2006)
	Борная кислота интравагинально	От 300 до 600 мг в сутки в течение 14 дней (J.D. Sobel et al., 2004)
Поддерживающая терапия <sup>2</sup>	Клотримазол интравагинально	500 мг один раз в мес в течение 6 мес (S. Guaschino et al., 2001)
	Флуконазол перорально	150 мг один раз в неделю (M.V. Pirrota, S.M. Garland, 2006)
	Борная кислота интравагинально	300 мг 1 р/сут в течение 5 дней в начале каждого менструального цикла (J.D. Sobel et al., 2004)
	Кетоконазол перорально <sup>3</sup>	100 мг 1 р/сут (P.G. Pappas et al., 2004)
<b>ВВК, вызванный грибами, не относящимися к виду <i>Candida albicans</i></b>		
	Борная кислота интравагинально <sup>4</sup>	От 300 до 600 мг на ночь в течение 14 дней
	Флуцитозин в форме крема <sup>4</sup>	5 г 1 р/сут в течение 14 дней
	Амфотерицин В в форме суппозитория <sup>4</sup>	50 мг 1 р/сут в течение 14 дней
	Нистатин в форме суппозитория	100 000 единиц 1 р/сут в течение 3-6 мес

\*Эти типы режимов противогрибкового лечения одинаково эффективны, при этом разрешение симптомов отмечается почти у 90% пациенток (J.D. Sobel et al., 2001).

<sup>1</sup> Лечение рецидивирующего ВВК требует индукционной терапии, за которой сразу же следует поддерживающее лечение.

<sup>2</sup> Поддерживающая терапия должна проводиться в течение 6 мес. В случаях рецидива после завершения терапии, индукционное и поддерживающее лечение следует повторить.

<sup>3</sup> Показатели частоты рецидивов на фоне поддерживающего лечения являются низкими, но они могут достигать 50% у женщин, которые не получают никакой терапии.

<sup>4</sup> При долгосрочном использовании и возможности лекарственных взаимодействий рекомендуется осуществлять мониторинг с целью выявления редких случаев гепатотоксичности.

<sup>5</sup> Борная кислота с аппликатором для интравагинального введения, флуцитозин в форме крема и амфотерицин В могут быть использованы в комбинации.

# Ендометрин – збереження вагітності без зайвих навантажень гормонами<sup>1</sup>



- ◆ максимально ефективний в мінімальних дозах<sup>2</sup>
- ◆ рекомендований до 36 тижня вагітності<sup>3</sup>
- ◆ таргетна доставка діючої речовини в ендометрій<sup>4</sup>

◆ знижує ризик виникнення<sup>5</sup> передчасних пологів на

↓ **42%**

## ЕНДОМЕТРИН (ENDOMETRIN)

**Склад:** діюча речовина: прогестерон; 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 100 мг;

**Лікарська форма.** Таблетки вагінальні.

**Фармакотерапевтична група.** Гестагени, Прогестерон. Код АТС G03D A04.

### Показання.

Додаткова або замісна терапія прогестероном:

- дизовуляція;
- при лікуванні безпліддя у жінок;
- при штучному заплідненні;
- профілактика та лікування звичного викидня або загрози спонтанного викидня;
- загроза передчасних пологів при прогестероновій недостатності.

### Протипоказання.

- Підвищена чутливість до прогестерону або до будь-якого компонента препарату.
- Недіагностовані вагінальні кровотечі.
- Наявність позаматкової вагітності або вагітності, що завмерла.
- Тяжкі захворювання печінки.
- Наявність злоякісної пухлини молочної залози і репродуктивних органів або підозра на її наявність.

- Активна фаза артеріальної або венозної тромбоемболії або тяжкого тромбофлебиту, а також ці стани в анамнезі.
- Порфірія.

### Спосіб застосування та дози.

Ендометрин застосовують вагінально в положенні лежачи на спині за допомогою пластикового аплікатора. У середньому доза прогестерону становить по 1 таблетці 2 або 3 рази на добу. При частковій недостатності лютеїнової фази: по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 10 днів (з 17-го по 26-й день циклу). При повній недостатності лютеїнової фази: доза прогестерону становить 100 мг вранці і ввечері з 15-го по 25-й день циклу. Починаючи з 26-го дня, в разі ранньої діагностики вагітності, дозу збільшують на 100 мг прогестерону на добу, досягаючи максимальної дози - 300 мг на добу, яку розподіляють на три прийоми. Цього дозування слід дотримуватися до 60-го дня. При застосуванні ДРТ: по 1 таблетці 2 або 3 рази на добу, починаючи з дня імплантації ембріона. Загроза викидня або профілактика звичних викиднів та загрози передчасних пологів на тлі недостатності прогестерону: по 1 таблетці 2 або 3 рази на добу до встановлення стабільної секреції прогестерону.

**Побічні реакції.** З боку нервової системи: часто: головний біль, нечасто: запаморочення, безсоння, невідомо: підвищена втомлюваність; з боку шлунково-кишкового тракту: часто: здуття живота, біль у животі, нудота, нечасто:

діарея, запор, невідомо: блювання; з боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто: кропив'янка, висип, невідомо: реакції гіперчутливості; порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто: синдром гіперстимуляції яєчників, спазми м'язів матки, нечасто: вульвовагінальний дискомфорт, вагінальне печіння, вагінальні виділення, вульвовагінальна сухість, вагінальна кровотеча, вагінальний мікоз, біль, чутливість і набухання молочних залоз, свербіж генітальний; інфекційні і паразитарні захворювання: часто: інфекції сечовидільної системи; загальні порушення: нечасто: периферичний набряк. Під час лікування прогестероном можуть спостерігатися різкі перепади настрою, дратівливість та сонливість.

\*Гри проведенні ДРТ

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальному контейнері, в недоступному для дітей місці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Бен-Шимон Флоріс Лтд., Ізраїль/Ben-Shimon Floris Ltd., Israel.

**Місцезнаходження.** Індустріал Парк, Мікрів, 20174, Ізраїль/Industrial Park, Migav, 20174, Israel.

Для більш детальної інформації дивитися повну інструкцію до застосування препарату Ендометрин: <http://ferring.com.ua/uploaded/file/Endometrin.pdf>

Регістраційне посвідчення №UA/7764/01/01



1, 2, 3. Згідно з інструкцією до медичного застосування препарату Ендометрин. 4. Miles RA, et al. Fertility and Sterility 1994; 62: с. 485-490. 5. Dan Fainle, William Robert Mundle, J Obstet. Gynaecol. Can. — 2008. — Vol. 30, № 7. — P. 67-71.

**FERRING**  
PHARMACEUTICALS



**І.Б. Вовк**, д. мед. н., професор, керівник відділення планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»;  
**Н.Г. Горovenko**, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор,  
завідувач кафедри медичної і лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика;  
**О.В. Трохимович**, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології  
НАМН України»; **З.І. Россоха**, к. мед. н., директор ДУ «Референс-центр молекулярної діагностики МОЗ України»

# Ранні репродуктивні втрати: етіологія, патогенетичні аспекти, діагностичні та лікувальні заходи

**В умовах сьогодення спонтанне переривання вагітності на ранніх термінах розглядається не тільки як важлива складова та невід'ємний елемент природного відбору, але і як один із перших проявів серйозних патологічних змін репродуктивного здоров'я жінки, які майже в 30% спостережень є причинами подальших репродуктивних втрат. Ризик такого переривання становить 10-20% всіх вагітностей, а якщо ж урахувати випадки репродуктивних втрат, які трапляються впродовж перших 14 днів після зачаття, що визначаються через динаміку рівня хоріонічного гонадотропіну людини, то цей показник може бути значно збільшений [1-3].**

Згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) до ранніх репродуктивних втрат відносять такі патологічні стани: «спонтанний аборт – O03», «викидень, що не відбувся – O02.1» (або «завмерла вагітність») та «позаматкова вагітність – O00». У структурі спонтанного переривання вагітності на ранніх термінах провідне місце посідають спонтанні аборти, які складають 80-90% випадків переривання вагітності в першому триместрі, кількість яких в Україні становить понад 13 тисяч на рік, а завмерлих вагітностей – понад 2 тисячі на рік [1, 4, 5].

Викидень, що не відбувся (завмерла вагітність), – комплекс патологічних симптомів, що включає внутрішньоутробну загибель плода (ембріона), патологічну інертність міометрія і порушення системи гомеостазу. Завмерла вагітність являє собою особливу форму невиношування вагітності, для якої характерним є досить тривалий прихований перебіг, що значною мірою ускладнює її своєчасну діагностику. Таким чином, за умов спонтанного аборту стимулюється скоротлива діяльність матки, і продукт зачаття видаляється самостійно, а за умов викидня, що не відбувся, спостерігається його затримка в порожнині матки, що потребує проведення оперативного вишкрібання. Останніми роками відзначається зростання частоти завмерлої вагітності ранніх термінів гестації, що, імовірно, можна пов'язати з широким впровадженням сучасних діагностичних технологій, які допомагають діагностувати цю патологію на ранніх термінах, до появи клінічних симптомів [6-8].

Загрозливий викидень, як ускладнення гестаційного процесу, зустрічається в 20-30% вагітностей, що за відсутності своєчасного лікування майже в половині випадків може завершитися спонтанним перериванням вагітності. Це зумовлює необхідність своєчасної діагностики та лікування вказаної патології з метою запобігання репродуктивним втратам [9, 10].

Як відомо, ранні репродуктивні втрати є поліетіологічною патологією, при цьому відсутня чітка класифікація етіологічних чинників, що певною мірою зумовлюється складністю ототожнення численних патогенних факторів і механізмів їхньої взаємодії. На сучасному етапі до основних причин спонтанного переривання вагітності на ранніх термінах відносять генетичні, ендокринні порушення, інфекційно-запальні захворювання, імунологічні механізми та тромбофілії (табл. 1). Одні з вищевказаних причин безпосередньо призводять до закладки аномального ембріона, а інші створюють несприятливі умови для нормального розвитку вагітності. Поряд з цим у 20-40% жінок зі спонтанним перериванням вагітності на ранніх термінах етіологія захворювання залишається остаточно нез'ясованою [11-13].

Однією з основних причин ранніх репродуктивних втрат є генетичні порушення, а саме різні хромосомні аномалії. Порушення нормального каріотипу людини виникає на ранніх стадіях дроблення зиготи і супроводжується множинними вадами розвитку, більшість із яких є несумісними з життям і закінчуються спонтанним перериванням вагітності. Репродуктивні втрати починаються з моменту

запліднення, при цьому від 10 до 15% запліднених клітин не здатні до імплантації. У цілому преембріонічні втрати як наслідок неповноцінної імплантації можуть сягати 50-75%. Це свідчить про те, що преклінічні втрати є своєрідним інструментом природного відбору, так само як і спорадичні ранні репродуктивні втрати. Існує думка, що хромосомна патологія людини залежить не тільки від інтенсивності мутаційного процесу, але й від ефективності відбору. У більшості випадків хромосомна патологія виникає внаслідок мутацій у статевих клітинах батьків із нормальним хромосомним набором *de novo* в результаті порушення процесу мейозу та мітозу [14-16].

Вагомим чинником у патогенезі репродуктивних втрат є порушення анатомії матки, що становить від 15 до 30% усіх випадків спонтанного переривання вагітності на ранніх термінах. Анатомічні причини спонтанного переривання вагітності на ранніх термінах умовно поділяються на три основні категорії: вроджені аномалії розвитку матки (внутрішньоматкова перетинка, однорога матка, двоорога матка, подвоєння матки, рудиментарна матка або двоорога з рудиментарним рогом); набуті анатомічні зміни (міома матки, поліпи ендометрія, сінехії, ендометріоз); функціональна неспроможність шийки матки (вроджена або набута істміко-цервікальна недостатність). За наявності вад розвитку матки механізм переривання вагітності зумовлений порушенням процесу імплантації плідного яйця, неповноцінністю ендометрія внаслідок недостатньої васкуляризації органа, а також змінами функціональних і просторових взаємовідносин міометрія [17, 18].

Одне з чільних місць в етіопатогенезі спонтанного переривання вагітності на ранніх термінах посідають інфекційні фактори. За даними літератури, запальні захворювання органів малого таза наявні у 55-70% жінок із невиношуванням вагітності. При цьому причиною ранніх репродуктивних втрат вважається персистуюча бактеріальна та вірусна інфекція, оскільки метаболіти запального процесу спричиняють цитотоксичну дію на трофобласт і викликають відшарування хоріона [19-21].

Серед вітчизняних і зарубіжних авторів питання щодо ролі інфекції в генезі невиношування вагітності залишається ще й досі дискусійним. На думку одних дослідників, інфекція є одним із значущих факторів невиношування вагітності, як спорадичного, так і звичного, проте інші дослідники вважають, що роль інфекції можлива лише за умов спорадичного невиношування, а при звичному викидні не має істотного значення [22-25].

На особливу увагу в етіології ранніх репродуктивних втрат заслуговують інфекції, що передаються статевим шляхом. Серед них найбільш небезпечними патогенними організмами вважаються хламідії, які зустрічаються у близько 60% жінок із невиношуванням вагітності та здатні ускладнювати гестаційний процес. При цьому у чверті інфікованих жінок завершення вагітності є несприятливим. Найбільш частими ускладненнями вагітності у жінок з урогенітальним хламідіозом є загроза переривання вагітності, завмерла вагітність на ранніх термінах гестації, аномалії плацентарної та плацентарна дисфункція [26-28].



І.Б. Вовк



Н.Г. Горovenko



О.В. Трохимович



З.І. Россоха

На сучасному етапі питання патогенезу різноманітних ускладнень вагітності розглядаються з позицій клінічної імунології. На теперішній час встановлено, що для нормального перебігу процесів імплантації, росту й розвитку ембріона необхідне створення в організмі матері стану імуносупресії, що, у свою чергу, приводить до формування захисного бар'єра і попереджає відторгнення напівчужерідного плода. Зміни імунної ефекторної відповіді можуть бути причиною неадекватної відповіді матері на розвиток вагітності, що іноді призводить до безплідності або невиношування вагітності. У першому триместрі серед імуних факторів, що призводять до ускладнень і спонтанного переривання вагітності, виділяють такі: антифосфоліпідний синдром, наявність антитіл до хоріонічного гонадотропіну, сумісність подружжя за антигенами системи HLA, порушення в клітинно-опосередкованому імунному механізмі, зокрема в Т-хелперній ланці та секретії цитокінів.

Однією з імунологічних причин ранніх репродуктивних втрат є антифосфоліпідний синдром (АФС), який характеризується продукцією аутоантитіл до негативних заряджених фосфоліпідів, клінічно пов'язаний із тромбозами, тромбоцитопенією, ускладненим перебігом вагітності та невиношуванням вагітності. АФС зустрічається приблизно у 5% жінок, при цьому в 30% з них він є основною причиною невиношування. За антифосфоліпідного синдрому під час вагітності розвиваються тромбоемболічні ураження трофобласта й плаценти з формуванням плацентарної недостатності, загибелі плода, викидні і відшарувань плаценти. Вагітних із первинним АФС виділяють в окрему групу ризику, що зумовлюється значимістю проблеми й особливостями тактики ведення вагітності, оскільки без проведення необхідного лікування загибель плода спостерігається у 90-95% випадків [29-34].

У патогенезі ранніх репродуктивних втрат особливу роль відводять гормональним чинникам. Частота ендокринної патології коливається в межах від 15 до 40%. До провідних гормональних факторів переривання вагітності відносять недостатній функціональний стан яєчників, гіперандрогенні стани, гіперпролактинемію та патологію щитоподібної залози. Варто зауважити, що гормональні чинники як причина невиношування вагітності, з одного боку, можуть бути пов'язані з розладами процесів фолікулогенезу, формування та розвитку жовтого тіла, що призводить до порушення стероїдогенезу. З іншого боку, вагомим фактором спонтанного переривання вагітності на ранніх термінах є дисфункція або руйнування рецепторного апарату ендометрія, що виникає внаслідок запальних захворювань органів малого таза та перенесених оперативних втручань [35-37].

Продовження на стор. 38.

Таблиця 1. Причини спонтанного переривання вагітності на ранніх термінах

<b>Генетичні</b> (структурні зміни хромосом, незбалансовані хромосомні перебудови, транслокації, мозаїцизм)	16-55%
<b>Анатомічні</b> (вроджені аномалії розвитку матки, набуті анатомічні дефекти – внутрішньоматкові сінехії, субмукозна міома)	5-29%
<b>Інфекційні</b> (інфекції, що передаються статевим шляхом, дисбіотичні стани – бактеріальний вагіноз; генералізовані інфекції)	2-45%
<b>Ендокринні</b> (недостатність лютеїнової фази, гіперсекреція лютеїнового гормону, дисфункція щитоподібної залози, цукровий діабет)	15-40%
<b>Імунологічні</b>	до 40%
<b>Ідіопатичні</b>	15-79%

**І.Б. Вовк**, д. мед. н., професор, керівник відділення планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»;  
**Н.Г. Горовенко**, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, завідувач кафедри медичної і лабораторної генетики  
 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; **О.В. Трохимович**, д. мед. н., провідний науковий співробітник  
 відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»;  
**З.І. Россоха**, к. мед. н., директор ДУ «Референс-центр молекулярної діагностики МОЗ України»

## Ранні репродуктивні втрати: етіологія, патогенетичні аспекти, діагностичні та лікувальні заходи

Продовження. Початок на стор. 37.

Таблиця 2. Результати досліджень щодо поліморфізму гена рецептора прогестерону в патогенезі невиношування вагітності

Джерело	Країна, рік публікації	Чисельність груп: пацієнти/контроль	Ризик розвитку невиношування вагітності
C. Kurz et al.	Швейцарія, 2001	125/79	немає ризику
D.W. Cramer et al.	США, 2003	317/288	високий ризик
N.L. Ehn et al.	США, 2007	200/245	високий ризик
L. Diaz-Cueto et al.	Іспанія, 2008	64/54	немає ризику
L. Guoyang et al.	США, 2008	78/415	немає ризику
Su Mei-Tsz et al.	Тайвань, 2011	121/179	високий ризик
A. Meka et al.	Індія, 2010	143/150	немає ризику
E. Traina et al.	Португалія, 2010	85/157	немає ризику
D. Tiwari et al.	Індія, 2015	209/194	високий ризик

У структурі гормональних причин невиношування вагітності провідне місце відводять порушенню функціонального стану яєчників, як первинній, так і вторинній гіпофункції. Необхідно розуміти, що гіпофункція яєчників, гіперпролактинемія та гіперандрогенія зрештою призводять до розвитку недостатності лютеїнової фази (НЛФ), що є найбільш поширеною причиною переривання вагітності на ранніх термінах (60-80% випадків). Під впливом прогестерону у середині лютеїнової фази менструального циклу відбувається секреторна трансформація ендометрія з відкриттям «вікна імплантації» протягом 3-4 діб. У цей період спостерігаються певні зміни в клітинах усіх шарів ендометрія, що спрямовані на процес імплантації бластоцисти [38, 39].

Під час вагітності на ранніх термінах прогестерон запускає каскад протекторних механізмів. Установлено, що в умовах достатньої кількості прогестерону материнські лімфоцити активують рецептори до прогестерону. Поряд із цим прогестерон, контактуючи з лімфоцитами крові, сприяє утворенню білка – прогестерон-індукованого блокуючого фактора (ПІБФ). Цьому білку відведена ключова роль у регуляції імунної відповіді матері. Саме ПІБФ має антиабортивний ефект і перешкоджає перериванню вагітності.

Антиабортивний ефект ПІБФ реалізується за рахунок таких механізмів:

- стимулює синтез асиметричних антитіл, які допомагають приховати антигени плода від материнської імунної системи;
- під час вагітності збільшується кількість природних кілерних клітин (НК), які в умовах недостатньої кількості прогестерону активуються та сприяють руйнуванню клітин трофобласта й ембріона. ПІБФ пригнічує їхню активність;
- ПІБФ змінює співвідношення цих клітин у бік переважання Т-хелперів 2 типу, яких стає більше, ніж руйнівних клітин 1 типу. В результаті ПІБФ запускає клітинно-гуморальні імунні механізми, що сприяє збереженню вагітності.

Отже, стає зрозумілим, що без достатнього рівня прогестерону неможливо отримати достатню кількість ПІБФ, це ставить під загрозу пролонгування вагітності [40, 41].

Друге місце в структурі ендокринних причин ранніх репродуктивних втрат посідають гіперандрогенні стани, які, згідно з літературними джерелами, зустрічаються у 21-48% випадків. Як правило, настання вагітності є можливим за наявності стертих або маловиражених форм гіперандрогенії, а також за змішаних форм. Як було зазначено вище, механізм переривання вагітності при гіперандрогенних станах відбувається внаслідок негативного впливу андрогенів на судини ендометрія, міометрія та хоріона, а також формування неповноцінного жовтого тіла. Окрім того, через вплив надлишку андрогенів пригнічується гормонопродуруюча функція плаценти та підвищується ризик розвитку плацентарної недостатності з внутрішньоутробною затримкою розвитку плода [2, 12, 35].

На сучасному етапі багато аспектів патогенезу акушерських ускладнень і гінекологічної патології розглядаються з позиції генетичної детермінованості. На рисунку 1 подано основні групи генів, поліморфізм яких асоційований із невиношуванням вагітності.

Протягом останніх десятиліть вітчизняні та зарубіжні дослідники досить активно проводять молекулярно-генетичні дослідження щодо визначення ролі поліморфізму генів, відповідальних за розвиток тромбофілічних ускладнень, порушень системи детоксикації, дефектів фолатного обміну, гормональної недостатності, імунологічної неспроможності як предиктора репродуктивних втрат. Встановлені несприятливі комбінації поліморфних варіантів генів, що можуть розглядатись як основні причини акушерської патології, а саме невиношування вагітності, гестозу, плацентарної дисфункції, затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Вважається, що зміни на генному рівні створюють лише необхідні передумови для розвитку мультифакторіальної патології. Проте за умов поєднання неповноцінних, функціонально слабких алелей на тлі дії несприятливих чинників зовнішнього середовища такі генні поліморфізми можуть відігравати важливу роль у патології вагітності та порушенні ембріонального розвитку [10, 34].

Аналіз літературних джерел встановив, що на сьогоднішній день недостатньо вивченим залишається аспект генетичної детермінованості гормональних порушень. Зарубіжні дослідники намагаються проаналізувати взаємозв'язок між поліморфними варіантами генів рецепторів стероїдних гормонів із наявністю гормон-залежних захворювань (передменструальний синдром, ендометріоз, міома матки, синдром полікістозних яєчників – СПКЯ) і ускладненнями гестаційного процесу, невдачами екстракорпорального запліднення, ранніми репродуктивними втратами і безплідністю [42-44].

Результати проведених досліджень мають суперечливий характер і не дають цілісного уявлення про можливий зв'язок між зазначеними явищами та шляхами реалізації генетичного коду, що зумовлює необхідність і актуальність проведення подальших досліджень у цьому напрямку (табл. 2).

За результатами дослідження D.W. Cramer і співавторів (2003) із залученням 317 жінок із двома і більше неуспішними перенесеннями ембріонів і 288 вагітних жінок після першої успішної спроби ембріотрансферу було встановлено, що поліморфізм гена рецептора прогестерону асоційований зі збільшенням кількості невдалих спроб імплантації [42].

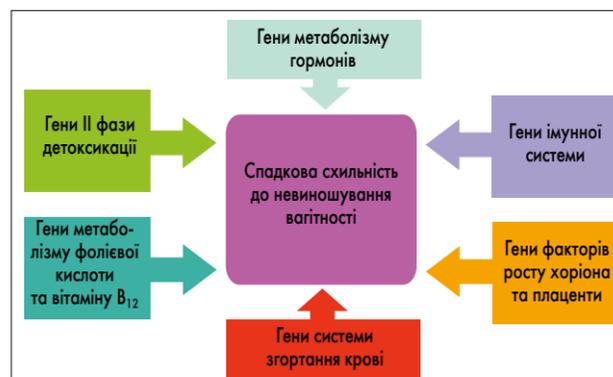


Рис. 1. Основні групи генів, поліморфізм яких асоційований із невиношуванням вагітності

Дослідження, проведені тайванськими вченими (M.T. Su et al., 2011), підтвердили, що поліморфізм гена рецептора прогестерону (PROGINS) створює передумови для ідіопатичного невиношування вагітності у жінок їхньої популяції [43].

У роботі індійських дослідників (D. Tiwari et al., 2015) було зазначено, що наявність мутацій гена MTHFR і рецептора прогестерону (PROGINS) є генетичним фактором ризику невиношування вагітності, оскільки асоціюється з достовірним збільшенням ризику передчасних пологів і негативного результату вагітності [44].

Проте в низці інших досліджень не підтвердилася наявність взаємозв'язку між поліморфізмом генів рецепторів стероїдних гормонів і спонтанним перериванням вагітності [45, 46].

Таким чином, на сучасному етапі завдяки вдосконаленню лабораторних та інструментальних методів діагностики можна отримати дані щодо різноспрямованих гормональних порушень у жінок зі спонтанним перериванням вагітності на ранніх термінах. Однак, незважаючи на вищезазначене, ще й досі остаточно не сформована думка щодо генетичних детермінант гормональних порушень у жінок із загрозою викидня та ранніх репродуктивних втрат, це потребує прискіпливого вивчення. Можливість ранньої доклінічної діагностики акушерської патології дасть змогу провести профілактичне лікування та запобігти спонтанному перериванню вагітності.

Як було зазначено вище, початкові етапи вагітності є досить значущими для подальшого розвитку плода та, відповідно, стану здоров'я дитини. Протягом першого триместру вагітності в організмі жінки відбувається ціла низка фізіологічних процесів, спрямованих на її збереження та пролонгування. Ці процеси утворюють фундамент майбутньої вагітності, проте його міцність залежить від багатьох чинників. Частина фізіологічних процесів стосується структурних змін матки, а саме її гемодинамічної перебудови. При цьому відбувається формування гемодинамічної підсистеми, перебудова маткової гемодинаміки, унікальні процеси ангиогенезу, морфофункціональна перебудова спіральних артерій з утворенням матково-плацентарних судин.

Головною сполучною ланкою функціональної системи мати–плацента–плід є матково-плацентарний і плодово-плацентарний кровообіг, що забезпечує безупинну доставку крові матері та плода до плацентарного бар'єра. Саме від стану матково-плацентарного кровотоку залежить розвиток вагітності, зміни в ньому є початковими ознаками можливих проблем. Порушення функціонування цієї системи відіграє провідну роль у патогенезі плацентарної дисфункції, що послідовно ускладнюється загрозою переривання вагітності з ранніх термінів.

Гемодинамічні порушення в системі мати–плацента–плід пов'язані з неповним розвитком судинної системи плаценти та матково-плацентарних судинних зв'язків і проявляються у порушенні матково-плацентарного кровотоку з виключенням з кровообігу окремих зон плаценти. Становлення адекватного матково-плацентарного кровотоку має принципове значення для нормального розвитку вагітності. У майбутньому в таких пацієнток може спостерігатися вторинна недостатність, під час якої відмічаються порушення транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної, антиоксидантної функції плаценти, що лежить в основі патології плода та новонародженого. Плацентарна недостатність розвивається в кожній другій жінки з високим ризиком переривання вагітності. Водночас загроза переривання вагітності в першому триместрі з наявністю часткового відшарування плідного яйця та утворення ретрохоріальної гематоми є фактором ризику первинної плацентарної недостатності та її проявом, що поглиблює порушення гемодинаміки в системі мати–хоріон–ембріон. Морфологічною основою розвитку плацентарної недостатності у жінок із загрозою переривання вагітності та викиднем, що розпочався в ранні терміни, є зміни мікроциркуляції в спіральних артеріях унаслідок первинного порушення анатомічної будови преплацентарного ложа матки [47, 48].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню перебудови маткової гемодинаміки за умов фізіологічного й ускладненого перебігу вагітності, багато патогенетичних аспектів до цього часу залишаються нез'ясованими та дискусійними, що свідчить про необхідність подальшого поглибленого вивчення й пошуку скринінгових маркерів, нових підходів до своєчасної та адекватної корекції виявлених порушень.

Перший триместр вагітності – це найбільш складний і відповідальний період, який визначає її подальший перебіг. Деякі автори називають перший триместр вагітності періодом втрачених можливостей, оскільки своєчасна діагностика та корекція патологічних відхилень, які можна виявити саме на ранніх етапах вагітності, є принципово важливими для подальшого розвитку вагітності. Отже, реальні можливості зниження частоти репродуктивних втрат і покращення показників перинатальної захворюваності та смертності полягають у якісному моніторингу під час вагітності, вчасному виявленні та корекції патологічних зрушень у разі загрози викидня на ранніх термінах гестації.

На сьогоднішній день у лікувальних підходах у разі загрозового викидня залишаються нерозв'язаними багато питань. Досить гострими та дискусійними є питання щодо оптимального терміну початку лікування. Враховуючи зростання частоти виявлення запальних захворювань статевих органів та інфекцій, що передаються статевим шляхом, під час вагітності актуальним є питання можливості та необхідності проведення протизапального лікування у жінок, які не проходили прекоцепційну підготовку.

Клінічні протоколи надання медичної допомоги МОЗ України жінкам із загрозою викидня на ранніх термінах гестації узгоджуються зі світовими стандартами, згідно з якими збереження вагітності до 8 тижнів не рекомендується і відбувається тільки на вимогу вагітної жінки.

Головною метою лікування загрозового викидня на ранніх термінах є розслаблення матки, зупинка кровотечі та збереження вагітності за наявності в матці життєздатного ембріона чи плода. При цьому лікування має бути безпечним, із використанням медикаментозних і немедикаментозних засобів. Немедикаментозна терапія загрозового викидня передбачає дотримання лікувально-охоронного режиму, фізичного та статевого спокою, проте ефективність такого заходу є помірною.

Не викликає сумнівів, що будь-які медикаментозні препарати, які застосовуються під час вагітності, не повинні мати тератогенного або ембріотоксичного ефекту. Медикаментозне лікування загрозового викидня передбачає призначення спазмолітиків і седативних засобів, але слід розуміти, що не існує доказів ефективності й безпеки їх застосування з метою попередження переривання вагітності.

Ключовим компонентом базової терапії загрозового викидня на ранніх термінах гестації є патогенетично обґрунтована гормональна терапія, що передбачає призначення препаратів прогестерону. На сьогоднішній день доцільність і ефективність застосування прогестерону на ранніх термінах гестації за умов загрозового викидня не викликає жодних сумнівів у клініцистів. Поряд із цим протягом багатьох років проводяться дослідження, у тому числі плацебо-контрольовані, щодо вивчення безпечності й ефективності застосування прогестерону під час вагітності з метою її пролонгування та покращення результатів.

Проведений групою науковців (Н.А. Wahabi et al., 2011) Кокранівський метааналіз «Progestogen for treating threatened miscarriage» чотирьох рандомізованих і квазірандомізованих досліджень із залученням 421 жінки показав істотне зниження частоти спонтанного викидня з використанням прогестагенів у порівнянні з плацебо або відсутністю лікування (відносний ризик (ВР) 0,53; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,35-0,79). При цьому частота вроджених аномалій не відрізнялася між новонародженими від матерів, які отримували прогестагени, і таких, що не отримували лікування (ВР 0,70; 95% ДІ 0,10-4,82). Це дало змогу дослідникам зробити висновок щодо ефективності та безпечності використання прогестагенів із метою лікування загрозового викидня [49].

Поряд із цим результати іншого метааналізу, «Use of progestagens during early pregnancy», проведеного групою інших дослідників (G. Dante et al., 2013) щодо 17 рандомізованих досліджень із вивчення ефективності використання прогестерону з метою лікування загрозового викидня та звичного невиношування на ранніх термінах вагітності показали дещо суперечливі результати. Згідно з отриманими даними не було встановлено істотних доказів на підтримку рутинного використання прогестагенів для лікування загрозового викидня. Водночас було встановлено достовірне зниження частоти викидня у жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Цей висновок був отриманий із різними типами прогестагенів, тому, безумовно, заслуговує на подальше вивчення [50].

Численні вітчизняні та зарубіжні дослідження довели наявність прогестеронової недостатності у більшості жінок із загрозовим викиднем і репродуктивними втратами в анамнезі, що відбувається через різноманітні патогенетичні механізми. Тому призначення гормональної терапії прогестероном є патогенетично обґрунтованим у цієї категорії жінок. З одного боку, гестагени забезпечують адекватний процес децидуалізації ендометрія, підвищення синтезу NO та вазодилатацію, з іншого – сприяють зниженню скорочувальної активності міометрія та чинять імуномодулюючий ефект за рахунок пригнічення кілерних реакцій відторгнення в ендометрії та децидуальній тканині й індукції синтезу асиметричних антитіл, що маскують антигени плода батьківського походження [38, 40].

Показаннями до використання прогестерону є:

- наявність в анамнезі двох і більше спонтанних викиднів у першому триместрі (звичайний викидень);
- доведена до вагітності НЛФ;
- безплідність в анамнезі;
- вагітність, що настала в результаті використання допоміжних репродуктивних технологій.

Таким чином, треба ще раз зауважити, що застосування прогестерону за будь-якими іншими показаннями не має доведеної ефективності.

Сьогодні з цієї метою використовують різні препарати прогестерону:

- розчин прогестерону (ін'єкційне введення);
- мікронізований прогестерон (вагінальне або пероральне введення);
- синтетичні похідні прогестерону (перорально).

Потрібно наголосити, що їх не можна призначати одночасно. При цьому дози лікарських засобів підбираються індивідуально, під контролем клінічних і лабораторних показників. Гормональні препарати призначаються в мінімальних, але ефективних дозах. У будь-якому разі не слід перевищувати дози, встановлені виробником, оскільки дози прогестерону, які відповідають критеріям ефективності й безпеки, ще й досі остаточно невідомі.

Як ін'єкційну форму прогестерону застосовують 1% та 2,5% розчин натурального прогестерону по 1 мл для внутрішньом'язового введення, який протягом багатьох років залишався базовим препаратом у лікуванні невиношування вагітності. Внутрішньом'язове застосування сприяє швидкій і тривалій дії завдяки депонуванню в жировій тканині та накопиченню прогестерону в сироватці крові. Проте варто зауважити, що внутрішньом'язове застосування препарату є інвазивним і незручним, а також асоціюється з великою кількістю можливих побічних ефектів. Було встановлено, що внутрішньом'язове застосування прогестерону підвищує ризик розвитку гестаційного діабету, тож потребує більш пильного спостереження за цією категорією жінок. Поряд із цим, окрім системної побічної дії, можливе виникнення місцевих побічних ефектів у вигляді болючості, крововиливів та інфільтратів у місцях ін'єкцій.

Недоліками перорального застосування препаратів прогестерону вважають високу частоту системних побічних ефектів, таких як запаморочення, головний біль, сонливість, нудота, блювання. Останні вказані побічні ефекти обмежують можливість використання цього методу введення за умов раннього гестозу.

Протягом останніх років усе більш широко застосовуються препарати мікронізованого прогестерону. Згідно з опублікованими в 2014 році даними світового опитування, проведеного в 408 клініках допоміжних репродуктивних технологій у 82 країнах на п'яти континентах, у 77% випадків застосовували мікронізований прогестерон інтравагінально; частота призначення ін'єкційних форм скоротилася до 5% (замість 13% в 2009 році), а пероральних форм гестагенів – до 0,5% [55].

Важливим є те, що незалежно від способу отримання прогестерону він є природним гормоном, оскільки за своєю структурою абсолютно ідентичний молекулі прогестерону, що виробляється в яєчниках, а це є найбільш безпечним по відношенню до здоров'я плода. За умов мікронізації препарату забезпечується збільшення площі всмоктування та ступеня проникнення діючої речовини, що сприяє швидкому вивільненню прогестерону і більш швидкому досягненню його стабільної концентрації.

Порівняльне дослідження застосування вагінального та перорального прогестерону показало, що за умов вагінального введення в плазмі крові утворюються значно вищі концентрації прогестерону, що пов'язують, насамперед, зі швидким та ефективним всмоктуванням мікронізованої форми зі слизової піхви, а також відсутність ефекту «першого проходження» крізь печінку. Проте порівняльне вивчення сироваткових концентрацій прогестерону після його вагінального та внутрішньом'язового введення показало, що при вагінальному введенні вони були меншими [56, 57]. Поряд із цим інші дослідження показали, що, незважаючи на невисокі концентрації прогестерону в сироватці крові, клінічно ефективні концентрації на рівні матки були отримані навіть за вагінального застосування невисоких доз мікронізованого прогестерону. Водночас при парентеральному введенні прогестерону його концентрації в матці у 8 разів нижчі, ніж при вагінальному застосуванні. Це пов'язують із тим, що за вагінального введення прогестерон транспортується безпосередньо в ендометрій унаслідок резорбції з піхви через його достатньо розвинуту венозну та лімфатичну систему, що є фізіологічним місцем накопичення гормону [55, 58]. Застосування мікронізованого прогестерону інтравагінально створює умови для зниження медикаментозного навантаження, оскільки дає змогу зменшити дози препаратів, що найбільш часто

призначаються в терапії супроводу, при цьому мінімізує системні побічні ефекти, а спричиняє лише місцеві реакції у вигляді дискомфорту та виділень. Необхідна добова терапевтична доза мікронізованого прогестерону коливається і підбирається індивідуально.

Щодо сублінгвального шляху введення мікронізованого прогестерону необхідно враховувати зменшення біодоступності препарату порівняно з вагінальним введенням за рахунок проходження через травний тракт і печінку. Отже, вищезазначений шлях введення препарату прогестерону доцільний із позиції збільшення його концентрації в сироватці крові. Проте, на думку репродуктологів, за невиношування вагітності важливим є, передусім, забезпечення адекватних концентрацій прогестерону в матці, і саме вагінальний метод застосування прогестерону є найбільш ефективним [55].

Таким чином, із метою пошуку найбільш ефективної формули та форми застосування прогестерону було проведено багато порівняльних досліджень вітчизняними та зарубіжними вченими. Незважаючи на проведені дослідження, остаточно не встановлено, яким препаратом необхідно надавати перевагу та за яких умов, тож пошук «ідеального» препарату прогестерону та способу його введення на ранніх термінах гестації ще й досі залишається актуальним.

Резюмуючи вищезазначене, слід відмітити, що ранні репродуктивні втрати є поліетіологічною патологією. Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, що присвячені вирішенню цієї проблеми, багато аспектів етіології та патогенезу залишаються недостатньо вивченими, особливо з урахуванням досить високої частоти нез'ясованих причин спонтанного переривання вагітності. Таким чином, уточнення механізмів патогенезу, встановлення маркерів ранньої діагностики ускладненого перебігу вагітності та розроблення диференційованих підходів до лікування дасть змогу покращити результати терапевтичних заходів і зменшити частоту репродуктивних втрат, що і стало метою нашого дослідження.

## Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 310 вагітних жінок на термінах гестації 5-12 тижнів: 200 жінок із загрозою викидня, 80 жінок із викиднем, що не відбувся, 30 жінок із нормальним перебігом вагітності. Проведено комплексне обстеження: клініко-лабораторне, ультразвукове, доплерометричне, гормональне та молекулярно-генетичне дослідження.

## Результати дослідження

Аналіз доплерометричних показників маткового кровотоку в жінок із фізіологічним перебігом вагітності показав наявність достовірної різниці між показниками пульсового індексу та систоло-діастолічного співвідношення в домінантній (1,94±0,08 і 3,97±0,31) та субдомінантній матковій артерії – МА (2,29±0,07 і 5,95±0,28) за рахунок зниження судинного опору та посилення інтенсивності кровотоку по домінантній матковій артерії. Відповідність індексів судинної резистентності гестаційному терміну вагітності за наявності асиметрії між доплерометричними показниками домінантного та субдомінантного русла, що знаходилась у межах 15-20%, вважалася сприятливою ознакою (рис. 2).

За умов загрозового викидня відзначалася протилежна спрямованість гемодинамічних процесів у басейні маткових артерій, що проявлялося достовірним підвищенням індексів судинного опору в субдомінантному судинному руслі, а саме пульсового індексу (2,89±0,22) та систоло-діастолічного співвідношення (8,48±0,61) на тлі помірного підвищення резистентності в домінантних маткових судинах (2,29±0,07 та 5,95±0,28), що свідчило про патологічне зниження інтенсивності кровотоку в маткових судинах, а також дворазовим зменшенням притаманної фізіологічному перебігу вагітності асиметрії між доплерометричними показниками (рис. 3).

Зміни маткової гемодинаміки за умов викидня, що не відбувся, полягали в достовірному зростанні показників судинного опору (пульсового індексу й систолодіастолічного співвідношення) в домінантній МА та відсутності асиметрії між показниками домінантного (2,37±0,11 і 6,61±0,47) й субдомінантного русла (2,46±0,13 і 6,37±0,52), що може вважатися проявом декомпенсації гемодинамічної системи.

Доплерометричне дослідження маткового кровотоку на рівні спіральних артерій у жінок з ускладненим перебігом вагітності показало зростання судинного опору в спіральних артеріях, що за умов загрозового викидня та викидня, що не відбувся, проявлялося достовірним збільшенням систоло-діастолічного співвідношення.

Імовірно, виявлені порушення маткового кровотоку на рівні домінантної та субдомінантної маткових артерій, спіральних артерій, які були відзначені за умов загрозового викидня та викидня, що не відбувся, виникають на тлі гормонального дисбалансу і свідчать про порушення процесів трофобластичної інвазії та формування претлацентарного кровотоку, а отже, є маркером ускладненого перебігу вагітності ще на доклінічній стадії, що потребує своєчасного диференційованого лікування й динамічного спостереження.



Рис. 2. Доплерограми маткового кровотоку за умов фізіологічного перебігу вагітності

Продовження на стор. 40.

**І.Б. Вовк**, д. мед. н., професор, керівник відділення планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»;  
**Н.Г. Горovenko**, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, завідувач кафедри медичної і лабораторної генетики  
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; **О.В. Трохимович**, д. мед. н., провідний науковий співробітник  
відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»;  
**З.І. Россиха**, к. мед. н., директор ДУ «Референс-центр молекулярної діагностики МОЗ України»

## Ранні репродуктивні втрати: етіологія, патогенетичні аспекти, діагностичні та лікувальні заходи

Продовження. Початок на стор. 37.

Проведене гормональне дослідження жінок із загрозою викидня встановило, що у 33,8% жінок показник концентрації прогестерону був низьким порівняно з показником контрольної групи, у 35% пацієнток його концентрація відповідала показнику контрольної групи, у 31,2% жінок відзначався підвищений рівень цього гормону, що мало місце у жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, які отримували препарати прогестерону з ранніх термінів гестації. За даними гормональної кольпоцитології, в усіх жінок із загрозою викидня була наявна прогестеронова недостатність. Таким чином, у 68,7% випадків спостерігалася невідповідність сироваткових концентрацій прогестерону й естрадіолу даним гормональної кольпоцитології в жінок цієї групи, що, на нашу думку, може вважатися непрямою ознакою порушення рецептивності органів-мішеней до стероїдних гормонів, а ступінь такої невідповідності свідчить про тяжкість змін, що в результаті потенціують розвиток і підтримання загрози переривання вагітності.

У жінок із викиднем, що не відбувся, спостерігалася достовірне зниження сироваткових концентрацій естрадіолу ( $1,68 \pm 0,69$  нмоль/л) і прогестерону ( $48,6 \pm 16,7$  нмоль/л) порівняно з відповідним показником у жінок із загрозою викидня та фізіологічним перебігом вагітності ( $p < 0,05$ ).

При плануванні молекулярно-генетичного дослідження було обрано гени-кандидати та їх поліморфні варіанти, які, за науковими джерелами, можуть бути причетні до підтримання гормонального гомеостазу у жінок: ген рецептора естрогенів ESR1 (T397C, A351G) та ген рецептора прогестерону PGR (T1/T2). Ураховуючи необхідність оцінювання результатів лікування вагітних жінок із загрозою викидня на ранніх термінах залежно від генетичних особливостей гормонального гомеостазу, було заплановано визначення поліморфізму гена MDR1 (C3435T), задіяного у транспорті та перетворенні гормональних сполук ендогенного походження та ліків.

Як показали дослідження, у жінок досліджуваних груп було виявлено статистично значимі відмінності в розподілі генотипів за генами PGR та MDR1. У жінок із загрозою викидня була статистично значимо збільшена частота виявлення генотипу T1/T1 (70,59%) на відміну від жінок із викиднем, що не відбувся (42,86%). Під час розрахунку показника співвідношення шансів було виявлено протективний ефект цього генотипу щодо завмирання вагітності на ранніх термінах гестації.

Генотип T1/T2 навпаки, достовірно частіше виявлявся у жінок із втратами вагітності (52,38%) на відміну від жінок із загрозою викидня (27,45%). За наявності генотипу T1/T2 було визначено майже трикратне зростання ризику переривання вагітності в обстежених жінок ( $\chi^2=4,08$ ,  $p=0,04$ , BP 2,91, 95% ДІ 1,01-8,34). Для поліморфних варіантів гена ESR1 не було виявлено достовірних відмінностей у розподілі генотипів у групах обстежених жінок.

Згідно з отриманими результатами дослідження в жінок із загрозою викидня була статистично значимо більша частота виявлення генотипу 3435CC за геном MDR1 (41,18%) і менша – генотипу 3435TT за геном MDR1 (11,76%) порівняно з жінками з викиднем, що не відбувся, у яких частота цих генотипів становила 14,29% і 38,10% відповідно. При розрахунку показника співвідношення шансів було виявлено протективний ефект генотипу 3435CC за геном MDR1 до переривання вагітності, а для генотипу 3435TT за геном MDR1 встановлено асоціацію зі зростанням ризику переривання вагітності у жінок (BP 4,62, 95% ДІ 1,36-15,72).

Отримані результати свідчать про те, що раннє переривання вагітності асоціюється з наявністю в жінок несприятливих

поліморфних варіантів генів рецептора прогестерону (генотип T1/T2) і гена, відповідального за транспорт і перетворення прогестерону MDR1 (генотип TT), що вказує на можливе зниження біодоступності прогестерону в цьому контингенту пацієнток. Отже, за наявності комбінації несприятливих поліморфних варіантів вищевказаних генів достовірно підвищується ризик переривання вагітності (рис. 4).

Це вказує на необхідність сукупного дослідження поліморфізму генів рецептора естрогенів і прогестерону та гена, відповідального за транспорт і перетворення стероїдних гормонів (MDR1) у жінок з ускладненим перебігом вагітності й невиношуванням вагітності. Встановлення несприятливих комбінацій поліморфних варіантів зазначених генів свідчить про імовірне зниження біодоступності прогестерону, що має враховуватися під час вибору гормонального препарату та методу його введення.

Виходячи з отриманих результатів дослідження нами був розроблений диференційований підхід до комплексної терапії загрозового викидня на ранніх термінах гестації. З метою оцінки ефективності запропонованого лікування жінки були розподілені на групи залежно від отриманого лікування. В основну групу включено 51 жінку, вибір гормонального препарату ґрунтувався на результатах молекулярно-генетичного дослідження. Групу порівняння склали 50 жінок із загрозою викидня, які отримували лікування згідно з протоколом МОЗ України (наказ МОЗ України від 03.11.2008 № 624).

Беручи до уваги те, що вагінальне застосування препарату забезпечує швидку адресну доставку діючої речовини до органів-мішеней і виключає необхідність його довгого шляху транспортування по великому колу кровообігу, це добре поєднується та узгоджується з отриманими результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження обстежених жінок, що засвідчили високу частоту несприятливих комбінацій поліморфізму гена рецептора прогестерону PGR та гена множинної резистентності до ліків (MDR1), що є відповідальним за транспорт прогестерону в клітину. Таким чином, було зроблено припущення про те, що завдяки виключенню необхідності взаємодії транспортних білків і прогестерону буде отримано більшу концентрацію прогестерону в кінцевому місці призначення (в ендометрії), що зумовить підвищення ефективності лікування в цієї категорії жінок.

Таким чином, жінкам із генотипом T1/T2 та T2/T2 за геном рецептора прогестерону PGR і генотипом 3435TT за геном MDR1 з метою гормональної корекції в комплексі зберігаючої терапії призначався мікронізований прогестерон вагінально, решта жінок отримували ін'єкційну форму прогестерону. З метою лікування застосовували препарат Ендометрин, який є натуральним мікронізованим прогестероном у вигляді спеціально розробленої швидко розчинної лікарської форми – таблетки без оболонки для вагінального застосування. Препарат призначали по 100 мг 2-3 рази на добу, тривалість лікування

встановлювалася в індивідуальному порядку під контролем клінічних показників і даних гормонального дослідження.

У динаміці лікування клінічне поліпшення, а саме зменшення або відсутність больових відчуттів і кров'яних виділень зі статевих шляхів, спостерігалось після першого тижня від початку лікування у більшості пацієнток обох груп.

Поліпшення гормонального гомеостазу, зменшення ступеня прогестеронової недостатності відзначалося в середньому майже в половині жінок через 2 тижні і в більшості жінок через 3 тижні на тлі нормалізації сироваткових показників прогестерону й естрадіолу.

За результатами ехографії, позитивна динаміка відзначалася через 8-10 днів, що проявлялось у зникненні гіпертонусу матки та наявності інволютивних змін із боку субхоріальної гематоми в більшості жінок.

Проведена терапія сприяла поліпшенню маткової гемодинаміки, що полягало в зменшенні судинного опору та зростанні інтенсивності кровотоку в маткових і спіральних артеріях, що проявлялось зменшенням систоло-діастолічного співвідношення. Відтак середній показник пульсового індексу в домінантній і субдомінантній артерії у динаміці лікування в обстежених жінок за групами склав, відповідно, в основній групі  $1,93 \pm 0,11$  і  $2,33 \pm 0,12$ , у групі порівняння –  $1,98 \pm 0,11$  та  $2,42 \pm 0,18$ , що відповідало показникам контрольної групи –  $1,94 \pm 0,08$  і  $2,29 \pm 0,07$  ( $p > 0,05$ ).

Аналіз змін систоло-діастолічного співвідношення в домінантній і субдомінантній артерії в динаміці лікування в обстежених жінок свідчить, що його середні показники становили в основній групі  $4,43 \pm 0,38$  і  $6,49 \pm 0,33$ , у групі порівняння –  $5,21 \pm 0,43$  та  $6,82 \pm 0,41$ , що також відповідало показникам контрольної групи –  $3,97 \pm 0,31$  та  $5,95 \pm 0,28$  ( $p > 0,05$ ).

Аналіз поліморфних варіантів генів PGR (T1/T2), ESR1 (T397C, A351G), MDR1 (C3435T) в обстежених жінок із пролонгованою вагітністю показав, що лікування прогестероновою недостатністю було ефективним за умови оптимального вибору препарату з урахуванням генетичних особливостей пацієнток. При встановленні генотипів T1/T2 по гену PGR і 3435TT по гену MDR1 оптимальним і ефективним є вагінальне застосування мікронізованого прогестерону з метою корекції прогестеронової недостатності.

Як показали результати дослідження, за умов дотримання запропонованої схеми лікування у жінок основної групи репродуктивною втратою завершилися 5% вагітностей проти 14,0% втрат у групі порівняння, а середній сумарний показник ефективності лікування в основній групі склав 95% проти 86,0% у групі порівняння.

Таким чином, для підвищення ефективності лікування невиношування вагітності необхідно на прегравідарному етапі проводити визначення поліморфізму генів рецептора прогестерону PGR (T1/T2), рецептора естрогенів ESR1 (T397C), ESR1 (A351G), а також визначення поліморфізму гена MDR1 (C3435T), відповідального за транспорт і перетворення стероїдних гормонів, з метою підбору оптимальної мінімальної дози та методу введення препарату для отримання достатнього ефекту й безпечного пролонгування вагітності.

Розроблений і впроваджений диференційований комплексний підхід сприяв підвищенню ефективності лікування та зменшенню частоти репродуктивних втрат в 2,8 рази, а це свідчить про те, що цей напрямок є перспективним як для науки, так і для практики.

Таким чином, особливо важливим є той факт, що при встановленні генотипів T1/T2 по гену PGR та 3435TT по гену MDR1 вагінальне застосування мікронізованого прогестерону з метою корекції прогестеронової недостатності є найбільш оптимальним та ефективним.

### Висновки

Ранні втрати вагітності характеризуються багатофакторністю етіології та патогенезу. Виявлення причин виникнення ускладнень у цей період є ключовим моментом для кожного лікаря.

Використання сучасних інноваційних технологій, таких як доплерометричне дослідження, вказує на доклінічні ознаки порушень формування матково-плацентарного кровообігу, що забезпечить можливість провести своєчасну корекцію.

Численні дослідження підтверджують, що жінки групи ризику з невиношуванням вагітності потребують проведення генетичного обстеження (вивчення поліморфізму генів рецепторів прогестерону й естрадіолу, а також гена, відповідального за їх транспорт і перетворення) з метою призначення гормонотерапії з ранніх строків гестації.

Використання мікронізованого прогестерону (Ендометрин) вагінально в комплексі зберігаючої терапії загрози переривання вагітності на ранніх термінах найбільш прийнятне з позиції гормональної корекції, а також сприяє поліпшенню маткового кровотоку завдяки високій біодоступності, що є однією з умов успішного завершення вагітності.

Список літератури знаходиться в редакції.

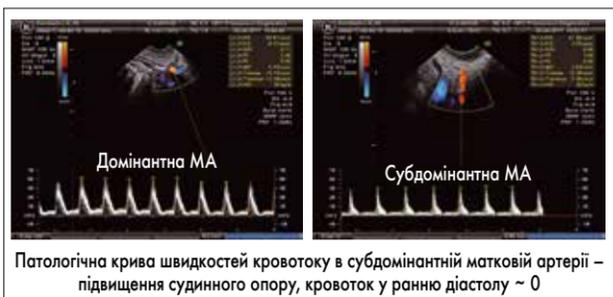


Рис. 3. Допплерограми маткового кровотоку за умов загрозового викидня

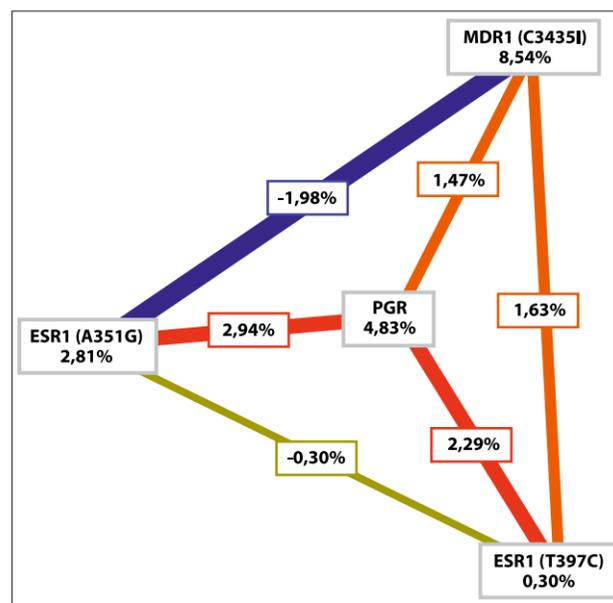


Рис. 4. Дендрограма міжгенної взаємодії в розвитку переривання вагітності в терміні 4-12 тижнів

# Миома матки и эндометриоз: оперативное вмешательство или консервативный подход?

10-11 декабря 2015 г. в конференц-зале отеля «Космополит» состоялась VII Международная конференция «Новое лицо гинекологической хирургии 2015: современные тенденции в репродуктивной хирургии». В этом году специально для участия в конференции г. Киев посетили высококлассные иностранные специалисты гинекологического профиля, а именно Ревас Бочоришвили (Франция), Томаш Пашковский (Польша), Жан-Люк Пули (Франция), Томас Ремер (Германия), Антонио Себутал (Португалия), Александр Попов (Россия). Активное участие в работе конференции также приняли такие известные отечественные ученые, как заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, главный специалист МЗ Украины по акушерству и гинекологии, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский и заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.

В рамках конференции акушеры-гинекологи и хирурги обсудили наиболее актуальные вопросы лечения заболеваний женской половой сферы, при этом особое внимание было уделено такой патологии, как эндометриоз и миома матки. Как было неоднократно подчеркнуто экспертами, принимавшими участие в работе конференции, индивидуальный подход к ведению каждой пациентки и отступление от стереотипа «лечение должно быть направлено на устранение заболевания» могут наиболее полно раскрыть потенциал конкретной выбранной тактики лечения.

Помимо очень интересных и информативных докладов программа мероприятия предусматривала также прямые трансляции из операционных клиники «Оберег», в которых выступавшие на конференции докладчики в режиме реального времени проводили мастер-классы по оперативной гинекологии. К сожалению, печатный формат нашего издания не позволяет поделить с нашими читателями тем бесценным практическим опытом, который приобрели практикующие врачи, посетившие данный форум. Тем не менее в этом обзоре нам хотелось бы кратко изложить некоторые проблемные вопросы современной гинекологической хирургии, нашедшие свое отражение в ряде содержательных докладов, которые прозвучали в рамках конференции и, на наш взгляд, заслуживают особого внимания.



В своем выступлении доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гинекологии и Клиники медицинского университета г. Люблин, профессор Томаш Пашковский (Польша) уделит особое внимание преимуществам длительного медикаментозного контроля над различными методами хирургического лечения миомы матки.

— На сегодняшний день существует множество подходов к лечению миомы матки. К основным из них относятся следующие:

- экстирпация матки (ЭМ) — тотальная гистерэктомия;
- надвлагалищная ампутация матки (НАМ) — субтотальная гистерэктомия;
- абдоминальная миомэктомия;
- субтотальная лапароскопическая гистерэктомия;
- лапароскопическая миомэктомия;
- лапароскопическая коагуляция маточных артерий;
- гистероскопическая миомэктомия (резектол, лазер);
- эмболизация маточных артерий (ЭМА);
- криолизис;
- электролизис;
- фокусированная ультразвуковая хирургия под МРТ-контролем (FUS);
- медикаментозная терапия (агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), селективные модуляторы прогестероновых рецепторов).

Эффективность и безопасность каждого из этих методов существенно различаются и требуют детального рассмотрения. Поэтому далее речь пойдет о наиболее распространенных методах, применяемых в лечении миомы матки, основные преимущества и недостатки которых целесообразно рассмотреть в формате вопросов и ответов, данных с позиций доказательной медицины.

**Итак, всегда ли гистерэктомия является лучшим решением?**

Общезвестно, что по прошествии в среднем 5 лет после ЭМ пациентки зачастую сталкиваются с такими отрицательными последствиями, как никтурия, учащение мочеиспускания и эпизодов стрессового недержания мочи. В среднем через 12 мес независимо от того, какая хирургическая тактика была применена при проведении гистерэктомии (ЭМ или НАМ), как правило, отмечается увеличение частоты запоров.

Результаты исследования L.E. Согона и соавт. (2014), в котором были проанализированы истории болезни более 3000 женщин, перенесших гистерэктомию по поводу доброкачественных новообразований матки, продемонстрировали, что альтернативы гистерэктомии используются недостаточно часто, а методические рекомендации по лечению зачастую не соблюдаются. В то же время выполненный в послеоперационном периоде обзор показал, что почти 1 из 5 гистерэктомий (18%), проведенных по поводу доброкачественных новообразований матки, была не нужна, а почти 2 из 5 женщин (37,8%) в возрасте моложе 40 лет имели патологию, при которой проведение гистерэктомии нежелательно.

**Всегда ли миомэктомия является лучшим решением?**

Существует множество исследований, в которых подробно изучено репродуктивное здоровье женщины в период после проведения миомэктомии. Так, в ретроспективном исследовании T.C. Li и соавт. (1999), в котором изучалась репродуктивная функция женщин до и после проведения миомэктомии, было отмечено значительное снижение риска выкидышей. В другом рандомизированном сравнительном исследовании, выполненном R. Seracchioli и соавт. (2000), в котором сравнивалась рождаемость и акушерские исходы после лапароскопической миомэктомии большого узла и абдоминальной миомэктомии, было доказано, что риск аномальной плацентации значительно увеличивается в обоих случаях.

**Следует ли применять методы лечения миомы, альтернативные хирургическим?**

В Кокрановской базе данных за 2014 г. приводятся 7 исследований различных методов лечения миомы матки. В 3-х из них сравнивается безопасность ЭМА и гистерэктомии, еще в 3-х — ЭМА и миомэктомии, в остальных 2-х — оба метода хирургического лечения. За 5 лет наблюдений не было выявлено различий в отношении удовлетворенности пациентками результатами применения какой-либо методики. При этом миомэктомия ассоциировалась с лучшим репродуктивным результатом. После проведения ЭМА у пациенток отмечалось меньше осложнений, однако увеличивался риск хирургического вмешательства в будущем (через 2-5 лет после процедуры). Тем не менее на сегодняшний день ЭМА является более безопасной и менее инвазивной альтернативой хирургическому лечению миомы матки.

**Что из себя представляет FUS?**

FUS — фокусированное ультразвуковое хирургическое вмешательство под МРТ-контролем, при котором луч ультразвуковой энергии направляется на небольшой участок миомы, повышая локальную температуру до уровня, достаточно высокого для того, чтобы вызвать термическую абляцию опухолевой ткани без отрицательного влияния на окружающую ткань. Импульсы энергии повторяются до тех пор, пока не будет достигнут необходимый лечебный эффект. Тем не менее указанный метод пока не имеет достаточной доказательной базы и не нашел широкого клинического применения. Согласно тем данным, которые существуют в настоящее время, применение этого метода способствует уменьшению размеров миомы матки на 39-58% (последующее наблюдение в течение 12 мес) и облегчению клинической симптоматики (боль, кровотечения). Несмотря на то что результатами применения метода FUS удовлетворены 90% пациенток, 11% из них впоследствии может потребоваться дальнейшее проведение ЭМА или хирургического лечения. Более того, существуют данные о том, что FUS увеличивает риск развития преждевременной недостаточности функции яичников. В настоящее время все еще продолжается оценка клинической пользы данного метода.

**Медикаментозное лечение миомы матки: что нового?**

На сегодняшний день наиболее современным подходом к медикаментозной терапии миомы матки является назначение улипристала ацетата (УПА). В исследовании S. Wozniak и соавт. (2014) с участием 76 пациенток, проходивших 3-месячный курс лечения УПА, 39 из них были прооперированы после терапии, 3 была проведена ЭМА, а 34 изменили свое решение и отказались от операции после лечения УПА (19 — с последующим наблюдением >9 мес). Через 9 мес после окончания курса лечения УПА средний размер миом уменьшился с 142,7 см<sup>2</sup> исходно до 80 см<sup>2</sup>. У 13 из 19 пациенток отмечалась удовлетворительная клиническая симптоматика, при этом у 4 из них миома не претерпела никаких изменений в объеме, у 5 отмечалось последующее уменьшение ее размеров, и у 4 — возобновление роста миомы.

Таким образом, можно сделать вывод, что назначение УПА перед операцией имеет ряд преимуществ:

- повышение уровня гемоглобина (Hb) перед операцией;

- низкая кровопотеря, незначительный объем гемотрансфузии;
- возможность проведения миомэктомии вместо гистерэктомии;
- возможность лапароскопической миомэктомии или гистерэктомии (проще технически);
- возможность одноэтапной гистероскопической миомэктомии;
- лучше прогноз при реализации программы экстракорпорального оплодотворения.

**Долгосрочная интермиттирующая терапия?**

Последние научные данные (С. Nappi, A. Di Spiezo Sardo, 2015) свидетельствуют в пользу долгосрочного интермиттирующего медикаментозного контроля миомы матки:

- в мае 2015 г. УПА был одобрен для долгосрочной интермиттирующей терапии умеренных и тяжелых симптомов миомы матки;
- оптимальная доза УПА — 5 мг/сут в течение 3 мес с интервалами;
- курс лечения следует начинать с первых дней менструального цикла;
- последующий курс лечения следует проводить с началом второй менструации после окончания первого курса и так далее;
- существует достоверная доказательная база, свидетельствующая о многообещающих результатах, полученных при назначении четырех интермиттирующих курсов.

**Профессор Кельнского университета, руководитель отделения акушерства и гинекологии в университетской клинике Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal, основатель Европейской лиги эндометриоза**



Томас Ремер (Германия) в своем докладе обратил внимание участников на современные подходы к хирургической и медикаментозной терапии эндометриоза и рассмотрел стратегию предупреждения его рецидивов.

— Для лучшего понимания современных подходов к лечению эндометриоза следует учитывать следующие важные аспекты данного заболевания:

- эндометриоз поражает миллионы женщин во всем мире;
- эндометриоз является значимой причиной временной утраты трудоспособности;
- лечение эндометриоза должно соответствовать индивидуальным потребностям каждой женщины;
- при выборе оптимальной тактики лечения необходимо учитывать степень тяжести клинических симптомов и самого заболевания, возраст и репродуктивные планы пациентки, ее отношение к оперативному вмешательству и профиль побочных эффектов лекарственных препаратов.

Следует отметить, что частота рецидивов эндометриоза даже после прохождения полного курса лечения (3 года) зависит лишь от стадии заболевания. Так, при I и II стадии риск рецидива будет составлять 25%, а при III и IV — 90%.

При лечении эндометриоза, как правило, прибегают к двум методам: хирургическому (удаление очагов, рассечение спаек) или медикаментозному (разрушение очагов, профилактика их развития).

Продолжение на стр. 43.

**С.И. Роговская**, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ДПО «Российская государственная академия последипломного образования»;  
**Т.Н. Бебнева**, к. мед. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»;  
**Л.В. Ткаченко**, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет

# Возможности местных форм противогрибковых средств в лечении генитального кандидоза

Урогенитальный кандидоз – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний мочеполовых органов как у женщин, так и у мужчин, при этом у 12,8% женщин выявляется бессимптомное кандидоносительство. Интересен факт, что у 96,6% мужчин с урогенитальным кандидозом диагностируется баланопостит и только у 3,4% – уретрит. Дрожжеподобные грибы нередко выделяются в ассоциации с другими микроорганизмами. В литературе имеются противоречивые сообщения, касающиеся возможности передачи этой инфекции половым путем. Однако во время лечения пациентке рекомендуют воздержаться от половых контактов, пока по критериям излеченности не установлено выздоровление. За последние годы количество таких больных увеличилось. Появились стерые и атипичные формы заболевания, а также хронические процессы, резистентные ко многим лекарственным веществам. Важную роль отводят известным факторам риска.

Инфекционный процесс чаще всего локализован в поверхностных слоях эпителия влагалища. На этом уровне инфекция может персистировать длительное время, поскольку между микроорганизмами возникает динамическое равновесие, и они не могут проникнуть в более глубокие слои слизистой оболочки. Макроорганизм сдерживает их экспансию, однако не способен полностью их элиминировать.

Причины хронизации кандидозов и хроническое течение вульвовагинального кандидоза (ВВК) объясняют по-разному. Некоторые исследования, посвященные генетическим дефектам человека, подтверждают повышенную

восприимчивость отдельных индивидуумов к различным типам кандидозной инфекции; более того, у ряда лиц возможен врожденный дефект – пониженная способность нейтрофилов к фагоцитозу клеток гриба. В настоящее время подтверждено, что рецидивы ВВК, как правило, бывают вызваны одним штаммом гриба.

Когда ВВК проявляется как острое воспаление, его легко диагностировать и лечить. У части больных могут иметь место периодические эпизоды, причина и симптоматика которых различны, что усложняет диагностику. В последние годы отмечают появление штаммов

возбудителей, резистентных ко многим лекарственным веществам.

## Клиника генитального кандидоза

Генитальный кандидоз часто сопряжен с творожистыми выделениями белого цвета. Для острого или хронического в стадии обострения ВВК характерны один или несколько из следующих симптомов: бели, зуд, жжение или раздражение в области половых органов, невозможность совершить половой акт из-за резкой болезненности (диспареунии), неприятный запах. Главное отличие поверхностных форм кандидоза – проникновение возбудителя не глубже базального слоя эпителия. По данным различных авторов, носительство грибов *Candida* на коже можно выявить у 30–50% населения – это варианты постоянной или транзитной формы колонизации. В отличие от кандидоза слизистых оболочек, при кандидозе кожи основным защитным фактором, препятствующим развитию инфекции, служит целостность эпителия.

Хронический кандидоз вне обострения не имеет выраженной клинической картины.

Присоединение сопутствующей бактериальной микрофлоры резко меняет клиническую картину – возникают жалобы на болезненность, жжение; при осмотре наблюдают выраженные отечность, гиперемия, иногда – поверхностные эрозии, в заднем своде влагалища обильное творожистое отделяемое. Хроническому ВВК присущи слабая гиперемия и инфильтрация слизистых оболочек, скудные беловатые пленки в виде вкраплений и островков, сухие без четких границ эрозии, лихенификация и сухость малых и больших половых губ, эскориации, трещины. Изменения наружных половых органов могут напоминать атрофический лишай: кожа и слизистые оболочки приобретают бурую окраску, становятся дряблыми и атрофичными, большие и малые половые губы сглажены или сморщены, отверстие влагалища сужено, имеются эпидермальные папулы, линейные эскориации и рубцы. Бессимптомный кандидоз влагалища сопровождается геморрагическими высыпаниями на нормальной или слегка синюшной слизистой оболочке.

## Диагностика

Правильно установленный диагноз позволяет определить объем и степень терапевтического вмешательства, а также провести этиологически направленную терапию. Предпочтителен микроскопический метод исследования нативного или окрашенного препарата, а также культуральный метод. Существующие молекулярно-биологические методы диагностики ВВК (полимеразная цепная реакция, в том числе в режиме реального времени) позволяют выявить как *C. albicans*, так и другие виды дрожжеподобных грибов. Как и при любой инфекции, при ВВК очень важно соблюдать правила получения клинического образца для микроскопического исследования. Целесообразно обследование женщины в период овуляции, а также не ранее 5 дней после полового акта.

## Лечение

Тактика ведения больных ВВК в значительной степени зависит от формы течения и этиологической структуры инфекционно-воспалительного процесса. Ограниченный поверхностный кандидоз кожи и слизистых оболочек можно успешно лечить средствами для местного применения. На сегодняшний день оправдан поиск антимикотиков с широким

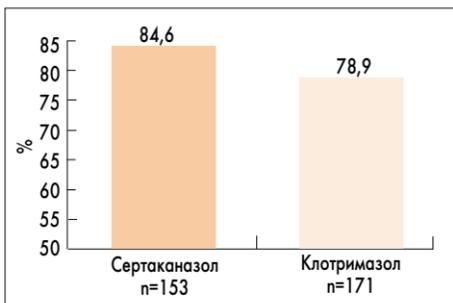


Рис. 1. Терапевтическая активность препарата Залаин (сертаконазола) и клотримазола

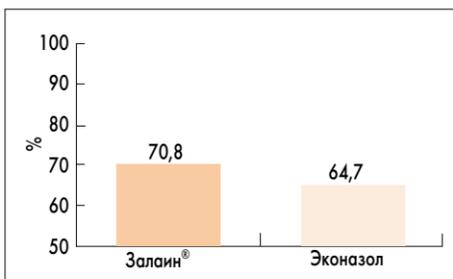


Рис. 2. Эффективность и безопасность препарата Залаин (сертаконазола) и эконазола. Процент отрицательных результатов на культуру (микробиологическое излечение)

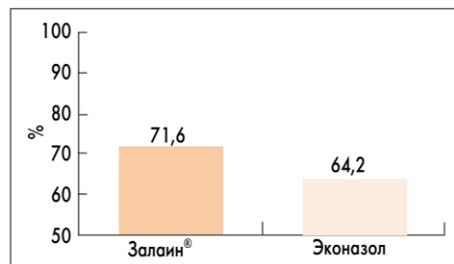


Рис. 3. Клиническое излечение после применения препарата Залаин (сертаконазола) и эконазола

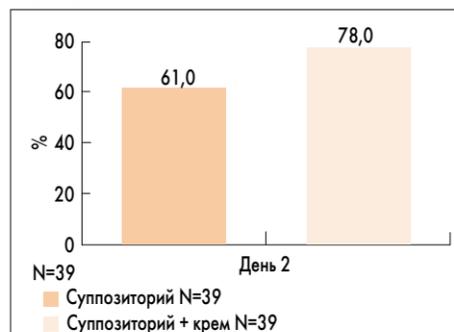


Рис. 4. Эффективность и скорость действия суппозитория и 2% крема Залаин (сертаконазола) в комбинированной терапии ВВК. Процент исчезновения симптомов на 2-й день

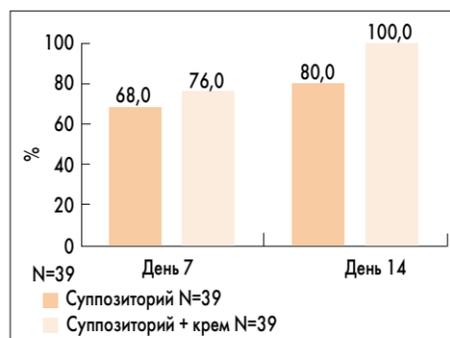


Рис. 5. Эффективность и скорость действия суппозитория и 2% крема Залаин (сертаконазола) в комбинированной терапии ВВК. Процент исчезновения симптомов на 7-й и 14-й день

1 вагінальний супозиторій містить сертаконазолу нітрату 0,3 г

**Залаїн** овулі  
Zalain® ovulo  
Сертаконазол  
300 мг  
1 супозиторій вагінальний

**ТАК ПРОСТО!**  
1 овуля для лікування вагінального кандидозу\*

# Залаїн

 овулі  
сертаконазол
 

- Сильна фунгіцидна дія
- Широкий спектр активності щодо *C. albicans* та non-*albicans*, гр+ штамів та ін.
- Однократна доза лікування
- Відсутність системної абсорбції\*\*

Побічні реакції. Може з'явитися транзиторна місцева подразнююча реакція (відчуття печіння та свербіж), алергічні реакції. Залаїн овулі Р.Л. №UA/1849/01/01 від 07.08.2009. Виробник: Лабораторія ТЕРАМЕКС для ВАТ ФЗ ЕГІС. Категорія відпуску: За рецептом. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.  
\*1 супозиторій вводять глибоко у піхву ввечері перед сном, 1 раз на добу (одноразова доза лікування).  
\*\*Інструкція для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС» ЮТІКАЛС ПЛС в Україні:  
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27Т,  
тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

спектром действия, которые охватывали бы все виды грибов рода *Candida* и другие патогенные дрожжевые грибы, грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, включая анаэробные, а также простейшие.

В связи с этим внимание привлекает антимикотик Залаин (сертаконазол) в форме вагинальных суппозиториях. Сертаконазол – производное имидазола и бензотиафена, считается эффективным и безопасным средством для лечения ВВК. Азоловая группировка в составе молекулы сертаконазола обеспечивает фунгистатический механизм действия препарата Залаин. Сертаконазол нарушает синтез эргостерола клеточной мембраны грибов, чем вызывает нарушение устойчивости и плотности мембраны и тормозит развитие грибов. Новая противогрибковая молекулярная структура в составе сертаконазола – бензотиафен – обеспечивает его фунгицидную активность в низких концентрациях с прямым влиянием на плазматическую мембрану грибов. Действием бензотиафена также объясняется и активность сертаконазола в отношении штаммов грибов с перекрестной резистентностью к другим имидазолам. За счет структурного сходства бензотиафена с триптофаном сертаконазол проникает в плазматическую мембрану гриба и разрывает ее, что приводит к дезорганизации мембраны, деструкции и гибели грибковой клетки в результате лизиса органелл. Благодаря высокой липофильности бензотиафен глубоко проникает в кожу. Через 2-4 ч 59% нанесенной дозы сертаконазола достигает глубоких слоев эпидермиса, а через 24 ч 72% нанесенного препарата сохраняет активность в глубоких слоях эпидермиса.

Сертаконазол при интравагинальном применении обладает нулевой биодоступностью, не обнаруживается в плазме и моче. Препарат также способен элиминировать широкий спектр колоний дрожжевых грибов из глубоких слоев тканей, что позволяет лечить устойчивые формы кандидоза. Практически не вызывает побочных явлений; длительно сохраняется в тканях и медленно выделяется из них, действует в течение длительного времени после однократного введения, чем обеспечивает профилактику рецидивов. Кроме выраженного антимикотического эффекта, Залаин действует и на неспецифическую флору (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*).

#### Клинические испытания сертаконазола

По сравнению с другими антимикотическими препаратами минимальная фунгицидная концентрация сертаконазола очень близка к минимальной ингибирующей концентрации. Высокая клиническая эффективность сертаконазола широко доказана в многоцентровых европейских и российских исследованиях. Так, показано, что излечение ВВК при использовании препарата Залаин (сертаконазола) наступает чаще, чем при использовании клотримазола (рис. 1).

В другом исследовании в лечении ВВК продемонстрирована более высокая эффективность и безопасность препарата Залаин по сравнению с эконазолом (рис. 2, 3).

Отмечено, что при использовании препарата Залаин (1 свеча на курс лечения) рецидивы кандидоза были достоверно реже, чем при использовании эконазола (19,8 и 32,7% соответственно).

Сравнительное исследование (2006), в котором изучалась эффективность вагинальных суппозиториях Залаин (сертаконазола) и 2% крема Залаин (сертаконазола), показало высокие результаты в лечении ВВК обеих форм препарата, но при комбинации крема и суппозиториях результаты были лучше (рис. 4-5).

#### Заключение

Таким образом, антимикотик для местного применения Залаин (сертаконазол) – оптимальное противогрибковое средство для лечения генитального кандидоза. Высокая клиническая эффективность препарата, короткий курс лечения (1 свеча для большинства пациенток), удобство применения, отсутствие побочных эффектов позволяют считать Залаин (сертаконазол) перспективным и современным.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.  
Акушерство и гинекология, № 11, 2015 г.,  
с. 121-125.



## Миома матки и эндометриоз: оперативное вмешательство или консервативный подход?

Продолжение. Начало на стр. 41.

Следует отдавать себе отчет в том, что применение одного только хирургического метода не является радикальным решением проблемы. В настоящее время считается, что эндометриоз нельзя полностью излечить, поэтому существует определенная потребность в адьювантной терапии. У многих женщин (20-49%) после проведения консервативной терапии улучшений не отмечается (N. Leyland et al., 2010). Кроме того, существует вероятность того, что удаление очагов может оказаться неполным. В случае эндометриоза яичников хирургическое лечение ассоциируется с риском нарушения овариального резерва (S.W. Guo, 2009). Результаты операции, выполненной в недостаточном объеме, невозможно «исправить» с помощью гормональной терапии, но гормональные препараты могут поддерживать оптимальные результаты грамотно проведенного хирургического вмешательства в течение длительного времени. Исходя из этого, хирургическое лечение должно быть по возможности максимально радикальным.

Наиболее целесообразным подходом при лечении эндометриоза в настоящее время является индивидуализация терапии. Можно использовать хирургическое лечение и ряд лекарственных препаратов, но каждый отдельный метод лечения не является идеальным. Индивидуализированная терапия, учитывающая потребности и предпочтения самой пациентки, необходима:

- для облегчения или устранения симптомов заболевания (боль, бесплодие);
- оптимизации соотношения профилей эффективности, безопасности и переносимости применяемых лекарственных средств;
- повышения приверженности к соблюдению режима назначенного лечения;
- предотвращения рецидивов;
- улучшения качества жизни.

Эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее выработки плана лечения в течение всей жизни пациентки, цель которого заключается в максимальном использовании современных возможностей медикаментозного лечения и предотвращения повторных хирургических процедур (S. Kennedy et al., 2005).

Медикаментозная терапия является первой линией лечения, ее следует назначать обязательно в качестве профилактики рецидивов после хирургического вмешательства либо же в случае, когда хирургическое лечение невозможно или пациентка отказывается от его проведения. Медикаментозная терапия при эндометриозе предполагает проведение неспецифического (нестероидные противовоспалительные средства и оральные контрацептивы) и специфического лечения (аГнРГ, даназол и некоторые прогестины). Такие экспериментальные методы консервативного лечения эндометриоза, как применение ингибиторов ароматазы или селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, все еще находятся на стадии изучения (W.B. Notnick, 2011; J. Jr. Kulak et al., 2011).

Заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук уделила особое внимание консервативному подходу к лечению миомы матки.



при злокачественных новообразованиях.

Длительное время миому матки рассматривали как патологию, которая, прежде всего, влияет на снижение качества жизни и сопровождается проблемами физиологического, психологического и социального характера. Поэтому большое внимание уделяли 3 основным клиническим синдромам: болевому синдрому (58% случаев), интенсивным кровотечениям и менометроррагии (до 66% случаев), компрессионному симптому (23% случаев). В настоящее время миома матки характеризуется высоким уровнем выявляемости (до 70%) у пациенток в возрасте 35-40 лет, при этом у 10% женщин репродуктивного возраста симптоматика носит наиболее выраженный характер. Кроме того, не стоит забывать о том, что, согласно данным современных исследований, миома матки «молодеет», а детородный возраст продлевается, а значит, увеличивается число женщин, составляющих группу риска. На данный момент миома матки является основной причиной бесплодия у 48-55,3% женщин, невынашивания беременности у 14-18% и осложненного течения беременности у 10-30% женщин. Исходя из этого растет беспокойство акушеров-гинекологов и репродуктологов в отношении возможности снижения шансов на реализацию репродуктивных планов у пациенток с миомой матки.

Следует отметить, что с учетом такой тревожной статистики современные клинические протоколы по акушерской и гинекологической помощи (Приказ МОЗ от 15.12.2003 г. № 582 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи») требуют скорейшего усовершенствования.

Исследование P. Gordon и соавт. (2013) продемонстрировало, что миома матки проходит свой «жизненный цикл» от стадии инициации роста до инволюции новообразования, который, по сути, представляет собой естественное течение этого заболевания. Развитие миомы матки происходит в 4 фазы. Во время 1-й и 2-й фазы опухоли состоят преимущественно из миоцитов, в то время как в 3-й и 4-й фазе баланс постепенно смещается в пользу плотного внеклеточного матрикса. Поскольку количество коллагеновых тканей увеличивается, плотность микрососудов часто снижается, что особенно заметно при сравнении 1-й и 4-й фазы.

Не секрет, что в прошлом веке лечение миомы матки было направлено в первую очередь на устранение патологического очага, и большинству женщин с миомой матки рано или поздно выполнялась гистерэктомия. Сложившаяся в те годы ситуацию как нельзя лучше описывает образное выражение Malcolm Munro (2009): «Если бы нейрохирурги лечили головной мозг, как гинекологи матку, то декапитация стала бы самым частым методом лечения». К счастью, разработка современных органосохраняющих методик оперативного лечения позволила без преувеличения добиться прогресса в ведении пациенток с миомой матки.

К органосохраняющим хирургическим методам относятся:

- консервативная миомэктомия (с использованием лапаротомического, лапароскопического либо вагинального доступа);
- миолизис (с использованием лазерного луча, диатермии, крио- или радиочастотного воздействия);
- гистероскопическая резекция миомы, абляция эндометрия;
- сфокусированный высокочастотный ультразвук;
- рентгенэндоваскулярная билатеральная эмболизация маточных артерий;
- лапароскопическая или вагинальная окклюзия маточных артерий.

При выборе хирургического метода лечения миомы матки целесообразно придерживаться общего алгоритма, приведенного ниже.

➤ Лапароскопическая миомэктомия показана:

- при размере лейомиомы более 10-12 см;
- наличии не более чем 3-4 интрамуральных узлов;
- размере интрамуральных узлов более 3-5 см с деформацией полости матки в случае бесплодия.

➤ Гистероскопическая миомэктомия показана в случае:

- наличия субмукозного узла размером 5 см и более;
- наличия частично субмукозно-интрамуральной миомы размером более 5-6 см (в 2 этапа).

➤ Лапароскопическая гистерэктомия (если пациентка не планирует беременность) показана в том случае, если размер матки соответствует таковому при сроке беременности менее 13-14 недель.

Одним из наиболее частых осложнений, возникающих после проведения хирургического лечения миомы матки, является образование спаек. Обширные мягкие спайки, как правило, формируются в течение 72 ч после операции и являются распространенным осложнением в период от 10 дней до 2 недель. По истечению этого времени спайки становятся плотными и васкуляризованными. Более 20% случаев спаечной непроходимости возникают в течение 1 мес после операции, а около 40% – в течение 1 года. В данном случае рекомендуется проведение медикаментозной терапии, воздействующей на 3 основных звена формирования спаек: разобщение травмированных поверхностей брюшины в критический период образования спаек (первые 5 суток), снижение локального воспалительного ответа в области оперативного вмешательства (противовоспалительное и антиэкссудативное действие), антигипоксическое и антиоксидантное действие.

С точки зрения доказательной медицины существует возможность медикаментозного контроля миомы матки посредством воздействия на два основных фактора роста: пролиферацию и экстрацеллюлярный матрикс. В данном случае средством первой линии является УПА (E. Guillaume et al., 2015). Медикаментозная терапия УПА характеризуется влиянием на все фазы роста миомы, способствует угнетению пролиферации и уменьшению экстрацеллюлярного матрикса. При этом эффективность применения УПА имеет обширную доказательную базу (уровень доказательности IA), которая основывается на цикле исследований PEARL: в качестве предоперационной медикаментозной терапии (PEARL I и II, 2012) и в качестве интермиттирующей медикаментозной терапии (PEARL II и IV, 2015).

Таким образом, современная тактика лечения миомы матки находится на пороге «нового дня», когда на смену ранее широко применявшимся основным хирургическим методам лечения (в частности, гистерэктомии) и выжидательной тактике приходят консервативные методы лечения в виде медикаментозной терапии и соблюдения здорового образа жизни. Неизменным остается лишь принцип индивидуального подхода к ведению каждой пациентки.

Подготовил **Антон Вовчек**



# Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом

**Снижение потенциала здоровья, наблюдаемое в современной популяции подростков и молодежи, отражается на функциональном состоянии репродуктивной системы. Качественно неполноценное питание, значительные психологические и умственные нагрузки создают фон для развития гипоталамо-гипофизарной дисфункции, нарушения метаболизма стероидных гормонов, процесса овуляции и функции желтого тела. Расстройству менструального цикла являются частой проблемой подросткового и раннего репродуктивного возраста. Распространенность дисменореи в этой возрастной категории достигает 60-90%, нарушения длительности менструального цикла персистируют от 3 до 5 лет у 10-15% подростков, высока также частота меноррагии (10-20%), ациклических кровотечений и олигоменореи. Среди причин этих расстройств у подростков и молодых женщин рассматривают гиперандрогенизм, стрессовое воздействие, потерю массы тела, расстройства пищевого поведения, преждевременную недостаточность яичников и другие функциональные и органические заболевания и состояния. Несмотря на высокую распространенность нарушений менструального цикла, всего 6-15% подростков обращаются к врачу, а среди молодых женщин обращаемость увеличивается только за счет присоединения проблемы бесплодия. Между тем нарушения менструального цикла несут в себе риск последующих репродуктивных расстройств, поэтому их необходимо лечить.**

Терапия нарушений менструального цикла у молодых пациенток представляет непростую задачу. Незрелость эндокринной регуляции и механизмов обратной связи требует бережного, щадящего вмешательства, в связи с чем применение гормональной терапии ограничивается, и в отсутствие сформировавшихся хронических нарушений или эндокринопатий рекомендуется регулирующая негормональная терапия.

В гинекологической практике много лет используются негормональные лекарственные препараты, созданные на основе *Vitex agnus castus* (витекс священный, или прутняк) и оказывающие дофаминергическое действие благодаря стимуляции в лактоотрофных клетках гипофиза D2-дофаминовых рецепторов. Современные препараты, содержащие *Vitex agnus castus*, Мастодинон и Циклодинон применяются при функциональной гиперпролактинемии, масталгии, нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, дисменорее. Препарат Циклодинон устраняет избыточную секрецию пролактина, нормализует уровень половых гормонов, корректирует овуляторные расстройства, устраняет или смягчает выраженность масталгии и других болевых симптомов. Целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности растительного лекарственного препарата Циклодинон в лечении подростков и молодых женщин с функциональными нарушениями менструального цикла.

## Материал и методы исследования

В исследование были включены 80 подростков и молодых женщин, соответствующие следующим критериям: возраст от 16 до 26 лет; нарушения менструального цикла – аменорея (отсутствие менструаций в течение 3 мес при предшествующем регулярном ритме менструаций), олигоменорея (увеличение продолжительности цикла >37 дней), полименорея (межменструальные интервалы <24 дней), межменструальные кровотечения/кровомазанье; нормогонадотропный статус; уровень пролактина >250 мМЕ/л; продолжительность текущего эпизода нарушений менструального цикла не более 6 мес; информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании не включались женщины при наличии следующих критериев: стойкие (хронические) нарушения менструального цикла длительностью >6 мес; гипогонадотропная и гипергонадотропная аменорея; уровень пролактина <250 мМЕ/л; эндокринопатии (синдром поликистозных яичников, синдром гиперпролактинемии и др.); хронические соматические, нервные и психические заболевания; нарушения менструального цикла в результате структурной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия и полип эндометрия); заболевания молочной железы, требующие хирургического лечения; применение гормональной

терапии в течение 3 мес до начала исследования; отказ от участия в исследовании.

На этапе скрининга проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование больных, включавшее изучение анамнестических данных, характеристик менструального цикла, общий физикальный осмотр, осмотр молочных желез, гинекологическое исследование, проводилось общеклиническое лабораторное исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и молочных желез, исследование уровней половых и стероидных гормонов. По показаниям лабораторно-инструментальное обследование расширялось в зависимости от выявленных отклонений.

После первичного скрининга проводилась рандомизация методом случайных чисел в 2 группы. Пациентки основной группы получали Циклодинон таблетки ежедневно 1 р/сут. Пациентки группы сравнения получали мультивитаминный комплекс (МВК) ежедневно 1 р/сут. Лечение проводилось в течение 6 мес. Сексуально активные женщины во время проведения исследования применяли барьерную контрацепцию.

На промежуточном этапе (через 3 мес терапии) и при ее окончании оценивались следующие клинические параметры: продолжительность менструального цикла, частота и продолжительность аномальных кровяных выделений, интенсивность боли в молочных железах. Клинические характеристики менструального цикла оценивали на основании анализа менструальных календарей, которые участницы вели самостоятельно на протяжении всего периода исследования. Выраженность масталгии оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), градуированной от 0 до 10 баллов. Характер расстройства овуляции устанавливали при динамическом проведении УЗИ органов малого таза, а также на основании оценки уровня прогестерона. Также определяли содержание пролактина в плазме крови 3 раза с интервалом в неделю на этапе скрининга и в завершение терапии. Вегетативный статус анализировали при помощи вопросника для выявления признаков вегетативных изменений (А.М. Вейн, 1998), состоящего из 2-х частей, которые заполняет пациент (1-я часть) и врач (2-я часть).

Результаты опроса и осмотра интерпретировались как «норма», «вегетативная лабильность» или «синдром вегетативной дисфункции» в зависимости от количества набранных баллов. Оценка качества сна проводилась на основании анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна. Снижение числа баллов согласно этому опроснику интерпретируется как признак расстройств сна.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с помощью пакета стандартных программ Microsoft Excel, Biostat, Statistica 6.0

for Windows. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определялись среднее значение (M), стандартная ошибка (m) и отклонение (σ), интервал вариации (минимум и максимум). Для качественных параметров частоту выявления определяли показателем, выраженным в процентах (%). Сравнительный анализ показателей эффективности (количественные переменные) проводился путем сравнения средних величин в основной и контрольной группах с применением U-критерия Манна-Уитни, критерия Вилкоксона (непараметрическая статистика) или t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Сравнение качественных параметров осуществлялось методом χ<sup>2</sup>. Достоверными различия между группами больных принимались при уровне значимости 0,05.

## Результаты и их обсуждение

Обследование не выявило серьезных отклонений здоровья у подростков и молодых женщин, включенных в исследование. Транзиторные подъемы артериального давления наблюдались у 6 (7,5%) пациенток. У 7 (8,75%) пациенток было зафиксировано диффузное увеличение щитовидной железы при отсутствии признаков нарушения функции.

Нарушения менструального цикла носили гипомеменструальный характер у 56 (70%) пациенток, из которых у 49 (61,25%) наблюдалась олигоменорея и у 7 (8,75%) – аменорея. Жалобы на частые менструации (полименорея) предъявляли 4 (5%) пациентки, у 20 (25%) ритм менструаций был сохранен, но при этом наблюдались межменструальные (2, или 10%) либо предменструальные (18, или 90%) кровяные выделения. Также межменструальное кровомазанье было отмечено у 13 (26,53%) и предменструальное кровомазанье у 9 (18,37%) пациенток с олигоменореей.

При первичном скрининге УЗИ и динамическое определение уровня прогестерона позволили выявить признаки овуляции у 6 (7,5%) пациенток, среди которых у 1 наблюдалась олигоменорея и у 5 – регулярный менструальный цикл с предменструальным кровомазаньем. У 8 (10%) женщин были обнаружены ретенционные кисты яичника. Персистенция фолликула наблюдалась у 9 (11,25%) женщин, из них 4 имели регулярный ритм менструаций, 4 – нарушения цикла по типу полименореи, 1 – по типу олигоменореи. У остальных пациенток при УЗИ были выявлены мелкокистозные изменения яичников (МКЯ).

При опросе и осмотре симптомы нарушений состояния молочных желез были обнаружены у 48 (60%) пациенток: масталгия перед менструальным кровотечением в 39 (48,75%) наблюдениях и галакторея в 16 (20%) наблюдениях. Циклическая масталгия встречалась у всех женщин

с регулярным менструальным циклом и полименореей, а также у 15 (30,6%) пациенток с нарушениями цикла по типу олигоменореи. Галакторея, напротив, была выявлена при осмотре только у больных с олигоменореей/аменореей: в 5 (71,43%) наблюдениях при аменорее, в 11 (22,45%) наблюдениях при олигоменорее, сочетаясь с циклической масталгией у 7 (14,29%) пациенток. Выраженность масталгии по ВАШ составила в среднем 5,22±1,6 балла.

Средний уровень пролактина составил 579,6 мМЕ/л, транзиторное повышение уровня пролактина с его спонтанной нормализацией в течение 2 недель отмечалось у 28 (35%), стойкая истинная гиперпролактинемия – ГПРЛ (максимальный уровень пролактина 922 мМЕ/л) – у 11 (13,75%), макропролактинемия (макроПРЛ) – 21 (26,25%). У 10 (12,5%) женщин повышения пролактина выявлено не было. Взаимосвязи между клиническими характеристиками и особенностями секреции пролактина нам установить не удалось.

Существенных отличий, которые могли бы повлиять на исход терапии, между пациентками 2-х групп обнаружено не было.

После окончания лечебного цикла, составившего 6 мес ежедневного приема Циклодинона или МВК, мы проанализировали динамику клинических характеристик менструального цикла в процессе терапии.

Среди 7 пациенток с исходной аменореей спонтанные менструации в течение 3 первых месяцев терапии появились у 5 больных: 3 – в группе «Циклодинон», 2 – в группе контроля. У 2 пациенток группы контроля длительность отсутствия менструаций достигла 6 мес, и они досрочно завершили исследование. Средний межменструальный интервал в группе Циклодинона составил 90,14 дня, в группе контроля – 54,5 дня. Ввиду малого числа наблюдений интерпретировать эти данные сложно.

У пациенток с исходной олигоменореей величина межменструальных интервалов в группах существенно не различалась и составила в основной группе 44,34±5,92 дня, а в группе контроля – 46,02±9,17 дня (рис. 1).

В результате терапии у больных, принимавших МВК, продолжительность цикла сократилась на 4 дня, составив в итоге 42,51±2,21 дня. У пациенток, принимавших Циклодинон, продолжительность менструального цикла сократилась на 13 дней, составив в итоге 31,79±2,86 дня (p<0,001). Межгрупповые отличия по средней длительности заключительного оцениваемого менструального цикла были достоверны (p<0,001).

Вместе с коррекцией длительности менструального цикла у больных с олигоменореей и метроррагиями наблюдалось исчезновение эпизодов межменструального и предменструального кровомазанья (рис. 2). Однако у пациенток с регулярными менструациями Циклодинон оказывал положительное влияние на контроль аномальных кровяных выделений только в половине случаев. При полименорее Циклодинон был неэффективен, хотя малое число наблюдений не позволяет делать выводы в отношении Циклодинона, как и в отношении МВК, при использовании которого наблюдалось удлинение межменструальных промежутков у пациенток с полименореей. У больных с метроррагиями применение МВК имело положительный эффект по контролю цикла у больных с регулярным

ритмом менструаций, и этот эффект был сравним с таковым при использовании Циклодинона.

В заключительном цикле исследования овариальная функция характеризовалась следующими показателями. Ановуляция с МКЯ сохранилась у 4 (10%) пациенток, принимавших Циклодинон (3 из них с исходной аменореей). Эти данные отражают статистически значимое улучшение по сравнению с исходным статусом ( $p < 0,001$ ). В группе контроля данный тип ановуляторных нарушений сохранился у 13 (32,5%) больных, что достоверно меньше по сравнению с исходными данными в группе, но достоверно больше по сравнению с группой Циклодинона ( $p < 0,001$ ). Персистенция фолликула в заключительном цикле терапии была обнаружена у 8 (20%) пациенток основной и 10 (25%) – контрольной группы. Ретенционные кисты яичников были выявлены в группе контроля в 3 (7,5%) случаях, все они были представлены фолликулярными кистами. Таким образом, ановуляторные нарушения сохранились у 12 (30%) женщин против исходных 34 (85%), принимавших Циклодинон ( $p < 0,001$ ), и у 26 (65%) пациенток против исходных 33 (82,5%), принимавших МКВ ( $p > 0,05$ ), межгрупповые отличия по частоте ановуляции были достоверны ( $p < 0,05$ ).

Галакторея сохранилась у 3 (7,5%) из 10 пациенток, принимавших Циклодинон, и 4 (10%) из 6 пациенток, принимавших МКВ. У всех 7 больных с сохранившейся галактореей отсутствовал ответ на терапию в виде нормализации ритма менструации. Полное исчезновение боли в молочных железах отметили 5 (12,5%) пациенток группы Циклодинона и 1 (2,5%) женщина группы контроля. Но при этом оценка выраженности боли по ВАШ демонстрировала у 14 (73,68%) из 19 пациенток, принимавших Циклодинон, существенное ее облегчение и уход в зону «1-3» балла, что при качественной интерпретации ВАШ принято расценивать как отсутствие симптома.

При оценке выраженности масталгии (рис. 3) мы видели положительную динамику в обеих группах, но более существенную в группе Циклодинона, на протяжении первых двух циклов наблюдения.

В дальнейшем выраженность масталгии в группе контроля незначительно нарастала, а в основной группе продолжала снижаться. В результате пациентки, принимавшие МКВ, оценили болевые ощущения в молочной железе в исходе лечения на 4,55±1,8 балла (без достоверной разницы по сравнению с исходным показателем), а пациентки, принимавшие Циклодинон, – 2,45±1,8 балла, что достоверно меньше как по сравнению с исходным показателем ( $p < 0,001$ ), так и с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

В заключительном цикле лечения мы трехкратно определяли уровни пролактина

и макропролактина в плазме крови исследуемых женщин и сравнивали их с исходными показателями. Средний уровень пролактина снизился с  $597,9 \pm 60,31$  до  $482,2 \pm 34,2$  мМЕ/л в основной группе ( $p < 0,001$ ) и с  $574,5 \pm 46,2$  до  $522,2 \pm 48$  мМЕ/л ( $p > 0,05$ ) в группе контроля. В группе контроля доля пациенток с гиперпролактинемией сократилась с 15 до 10%, транзиторное повышение уровня пролактина наблюдалось в 6 (15%) случаях по сравнению с 13 (32,5%) исходными, частота встречаемости макропролактинемии не изменилась. В группе Циклодинона наблюдалась полная нормализация секреции пролактина – признаки стойкого, или транзиторного повышения уровня пролактина, или макропролактинемии отсутствовали.

При анализе симптомов вегетативной дисфункции мы обнаружили сходное и несущественное повышение доли лиц с нормальным вегетативным статусом в обеих группах (рис. 4). Отличия касались только доли пациенток с синдромом вегетативной дистонии: в группе Циклодинона этот показатель уменьшился с 25 до 2,5% ( $p < 0,001$ ), а в группе контроля – с 27,5 до 17,5%, с достоверной межгрупповой разницей по частоте встречаемости СВД ( $p < 0,001$ ).

Оценивая нарушения сна в двух исследуемых группах, мы выявили положительную динамику, коррелирующую со снижением частоты СВД в группе пациенток, принимавших Циклодинон (табл.).

Субъективная оценка качества сна, выраженная в баллах, достоверно повысилась у женщин, принимавших Циклодинон, в отличие от пациенток, принимавших МКВ.

Результаты проведенного исследования помогли нам точнее очертить терапевтические возможности Циклодинона у пациенток с нарушенным менструальным циклом. Малое число наблюдений больных с аменореей не позволяет делать выводы об эффективности лечения у данного контингента. Напротив, в отношении пациенток с олигоменореей нами были получены достоверные результаты, свидетельствующие о положительной динамике продолжительности менструального цикла. У больных с олигоменореей Циклодинон также был эффективен в отношении кровозамазья, возникающего между или перед менструальными кровотечениями. Способность Циклодинона контролировать аномальные кровяные выделения подтверждают исследования, проведенные среди женщин, использующих внутриматочную гормональную контрацепцию. Но при истинных аномальных маточных кровотечениях, в том числе при полименорее, эффективность Циклодинона сомнительна.

Основой улучшения характеристик менструального цикла у больных с олигоменореей, применяющих Циклодинон, является восстановление овариальной функции.

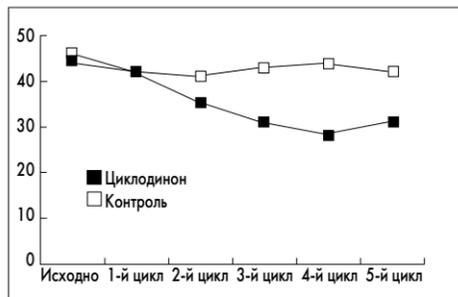


Рис. 1. Динамика продолжительности менструального цикла у пациенток с олигоменореей (дни)

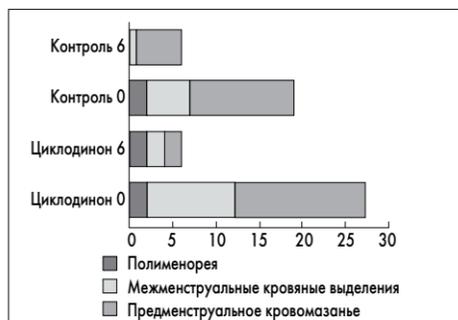


Рис. 2. Контроль менструального цикла у пациенток с аномальными кровотечениями или кровяными выделениями (число пациенток)

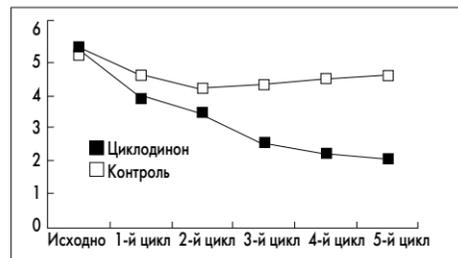


Рис. 3. Динамика выраженности масталгии (оценка по ВАШ)

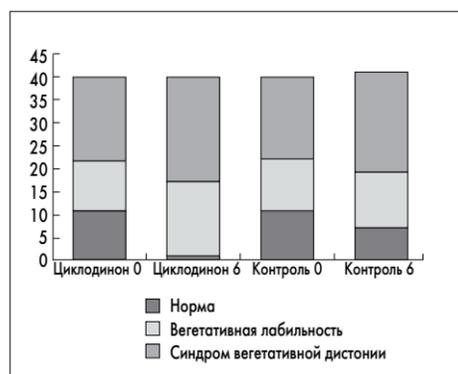


Рис. 4. Вегетативная дисфункция у пациенток группы исследования и контроля до и после лечения (число пациенток)

Таблица. Балльная оценка качества сна до и после лечения (M±SD)

	Группа Циклодинона (n=19)	Группа контроля (n=22)	Достоверность отличий
До лечения	16,74±11,18	14,75±8,30	p=0,1211
После лечения	22,21±12,02	15,16±11,21	p=0,0012
Достоверность отличий	p=0,0119	p=0,1310	

У женщин, получавших Циклодинон, достоверно чаще в исходе лечения наблюдался овуляторный цикл.

Галакторею, по-видимому, не следует рассматривать как самостоятельный повод для назначения Циклодинона и средство оценки его эффективности. Исчезновение выделений из молочных желез в нашем исследовании четко коррелировало с улучшением характеристик менструальной функции, как и сохранение галактореи – с отсутствием улучшения.

В отличие от галактореи, масталгия может служить независимым показателем к назначению Циклодинона, так как эффект терапии в данном случае очевиден, сравним с эффектом нестероидных противовоспалительных средств и не связан с особенностями менструального цикла. Признаки улучшения могут появляться уже в течение первого месяца терапии, но становятся значимыми, так же как и сокращение продолжительности межменструального промежутка начиная с 3-го менструального цикла. Дальнейшее применение Циклодинона позволяет дополнительно уменьшить выраженность масталгии, что обосновывает целесообразность более длительного, до 6 мес, применения препарата. Наши результаты согласуются с данными других исследований, подтверждающих эффективность препаратов витекса свяшенного в терапии масталгии.

Отмеченные положительные изменения могут быть обусловлены различными механизмами действия Циклодинона, но основным из них, несомненно, является

нормализация секреции пролактина. По результатам нашего исследования, применение Циклодинона в течение 6 мес устраняло избыточную секрецию пролактина, транзиторные повышения уровня гормона и макроПРЛ. Ни в одном наблюдении мы не зарегистрировали истинного подавления секреции пролактина с уменьшением уровня гормона близко к нижней границе нормы, то есть эффект Циклодинона следует рассматривать как нормализующий аномальную секрецию пролактина функционального происхождения, в отличие от эффекта синтетических дофаминомиметиков, применяемых для подавления избыточной секреции пролактина у больных с синдромом ГПРЛ.

### Выводы

Таким образом, Циклодинон является эффективным средством лечения функциональных расстройств менструального цикла, предположительно связанных с ГПРЛ. Достаточным основанием для его назначения, после исключения синдрома ГПРЛ, других эндокринопатий и структурных нарушений репродуктивных органов как причин имеющих жалоб, следует считать нарушения ритма менструаций по типу олигоменореи, в том числе в сопровождении метроррагий, а также циклическую масталгию, вне зависимости от характера менструального цикла.

Статья печатается в сокращении.  
Список литературы находится в редакции.  
Акушерство и гинекология,  
№ 11, 2015 г.





Порушения менструального цикла?

## Циклодинон®




-  нормалізує менструальний цикл<sup>1</sup>
-  відновлює гормональну рівновагу<sup>2</sup>
-  не містить гормонів<sup>3</sup>

Розкриваючи силу рослин

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

1. В.Л. Сметник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва, Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2008, стр. 50-54.  
2. W.J. Mitka et al 1997, Geb Fra 57, 569-574  
3. Інструкція для медичного застосування препарату Циклодинон®, Краллі оральні, Р.л. № UA/ 0267/01/01 від 23.12.13. Циклодинон®, Таблетки, вкриті оболонкою, Р.л. № UA/0267/02/01 від 23.12.13. ТОВ «Біонорика» Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua. Для розсилення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

**Д.Г. Коньков**, д. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова;  
**Н.В. Титаренко**, к. мед. н., асистент кафедри хірургії № 1 з курсом анестезіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
головний спеціаліст «акушерська реанімація» Департаменту охорони здоров'я та курортів Вінницької обласної державної адміністрації,  
лікар-анестезіолог Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова;

**І.Л. Кукуруза**, заступник головного лікаря Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова з акушерсько-гінекологічної допомоги, завідувач Вінницького перинатального центру, головний спеціаліст «акушерство та гінекологія» Департаменту охорони здоров'я та курортів Вінницької обласної державної адміністрації

# Прееклампсія та еклампсія: у фокусі — інфузійна терапія

**Гіпертензивні порушення при вагітності є тяжким ускладненням, вони займають передову позицію серед усіх причин передчасних пологів, тривалої інвалідності та летальних наслідків у матерів і немовлят. Ця група захворювань включає в себе прееклампсію, еклампсію, гестаційну гіпертензію та хронічну гіпертензію [15].**



Д.Г. Коньков

Прееклампсія відноситься до найбільш серйозних гіпертензивних порушень через її вплив на здоров'я матері та дитини. Сьогодні прееклампсію розглядають як клінічно маніфестовану форму гестаційної ендотеліопатії. Пошкодження ендотелію судин і порушення цілісності судинної стінки є наслідком некомпенсованої, надлишкової продукції певних субстанцій (ендотеліну, прозапальних цитокінів). Насамперед порушуються функції нирок, печінки, серця, головного мозку [4]. Серед клінічних проявів прееклампсії виділяють артеріальну гіпертензію, яка є наслідком спазму судин (гіперперфузії), та протеїнурию, що розвивається в результаті порушення функції клубочкової фільтрації (гломерулярний ендотеліоз).

Таким чином, відповідно до загальноприйнятої концепції як критерії для виявлення прееклампсії розглядаються нові епізоди гіпертензії під час вагітності (стійке підвищення діастолічного артеріального тиску (АТ) — >90 мм рт.ст.) та виникнення масивної протеїнурії (>0,3 г/добу) [20]. Загальновідомим є факт розвитку гіпертензії та протеїнурії в другій половині вагітності, хоча певні патологічні зміни (наприклад, порушення процесів плацентации) виникають ще в першому триместрі вагітності [15].

За статистичними даними, частота прееклампсії сягає 8-16%. Прееклампсія розвивається у 6-12% здорових вагітних та у 20-40% вагітних, які мають екстрагенітальну патологію [1]. Частота еклампсії в розвинутих країнах становить у середньому 1:2000-3500 пологів та істотно варіює залежно від якості допологового спостереження та соціально-економічного статусу жінок [16]. У 10-20% жінок, які страждають на тяжку форму прееклампсії, розвивається HELLP-синдром [18].

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, у світовій структурі материнської смертності впродовж останніх десяти років прееклампсія стабільно посідає 3-тє місце після кровотеч і сепсису [12, 13]. Деякі автори відзначають, що у жінок, які перенесли прееклампсію, може формуватися вагітність-асоційована патологія (ниркова патологія, діабет, патологія щитоподібної залози, гіпертонічна хвороба тощо) [5]. У жінок, які перенесли тяжку прееклампсію та еклампсію, у подальшому житті збільшується ризик артеріальної гіпертензії у 3,7 раза, ішемічної хвороби серця — у 2,7 раза, інсульту — у 1,81 раза, легеневого емболізму — у 1,79 раза, загальна летальність збільшується у 1,5 раза порівняно із загальною популяцією жінок [19].

Прееклампсія відіграє також значну роль і в структурі перинатальної смертності. До 18% випадків антенатальної загибелі плоду пов'язано з гіпертензивними ускладненнями вагітності. Ризик смерті новонародженого майже у 5 разів вищий у жінок з прееклампсією, а якщо цей ризик урахувати разом із відшаруванням плаценти, то він зростає у 45 разів [19]. Порівняно з перинатальною смертністю в цілому в Україні (14,8-16,5‰), при прееклампсії вона становить, за даними різних авторів, 10-30% [6].

Усе викладене визначає безсумнівну актуальність вибору адекватної, ефективної тактики інтенсивної терапії прееклампсії та її ускладнень.

Згідно з рекомендаціями провідних світових організацій, а саме World Health Organization (WHO), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), College National des Gynecologues et Obstetriciens Francais, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), базова терапія прееклампсії/еклампсії має бути спрямована на вирішення таких завдань:

- профілактика судомних нападів;
- стабілізація артеріального тиску (гіпотензивна терапія);
- інфузійна терапія;
- оптимізація терміну та методу розродження.

Найбільш вагомими рекомендаціями щодо інтенсивної терапії прееклампсії/еклампсії, які мають високий рівень доказовості, є такі:

- препаратом першої лінії профілактики та лікування судом є магнію сульфат. Магнію сульфат повинен бути використаний у стандартному дозуванні, зазвичай навантажувальна доза становить 4 г після чого — 1 г/год. Магнію сульфат перевершує всі використовувані на теперішній час протисудомні засоби за ефективністю профілактики еклампсії. Магнію сульфат не може бути рекомендований як антигіпертензивний засіб [18];

- гіпотензивна терапія включає в себе комплекс препаратів, використання яких повинно базуватися на регіональних стандартах. Преференції при виборі гіпотензивного препарату та способу його введення при тяжкій гіпертензії під час вагітності залежать передусім від досвіду лікаря-консультанта, що призначає цей препарат, вартості препарату та його наявності в цьому регіоні. Немає переконливих доказів щодо переваг якого-небудь препарату для зниження АТ при тяжкій гіпертензії під час вагітності. Активна гіпотензивна терапія показана лише при АТ вище 160/110 мм рт.ст. При АТ в межах 150-160/100-110 мм рт.ст. (помірна гіпертензія) рішення про призначення антигіпертензивної терапії приймається в індивідуальному порядку. Мета антигіпертензивної терапії — рівень АТ нижче 160/110 мм рт.ст. Необхідно враховувати протипоказання до використання гіпотензивних препаратів під час вагітності [19];

- при проведенні інфузійної терапії слід обмежити об'єм рідини, що вводиться внутрішньовенно, до 40-45 мл/год (максимально 80 мл/год), перевагу надати кристалічним розчинам. У жінок із прееклампсією збільшення об'єму плазми не рекомендується [19];

- при терміні гестації >37 тижнів — розродження впродовж 24-48 год (після стабілізації гемодинамічних показників).

Важливим напрямом у терапії прееклампсії є інфузійна терапія, значення якої для успішного лікування будь-якого захворювання важко переоцінити. Призначаючи інфузію, лікар прагне коригувати порушення, котрі насамперед були викликані прееклампсією та її ускладненнями: гіповолемію, водно-електролітні розлади, порушення білкового та вуглеводного балансу, кислотно-основної рівноваги, реології тощо. При цьому стандарти лікування в різних клініках можуть суттєво відрізнятися. Підтвердженням тому слугує контрарерсійність рекомендацій щодо інфузійної терапії за даними досліджень різних авторів.

У патогенезі прееклампсії ключову роль відіграє генералізований вазоспазм, генералізоване ушкодження ендотелію з різким підвищенням його проникності та інтерстиціальною гіпергідратацією з подальшим розвитком ішемії, розладом функції центральної нервової системи, нирок, печінки й інших органів, порушенням обміну речовин. Збільшення проникності капілярів призводить до набряку периваскулярних і перилімфатичних просторів, що утруднює відтік альбуміну та води з інтерстиціального простору [2]. Отже, прееклампсія — це стан, асоційований із порушенням водно-електролітного обміну, коли поряд із внутрішньоклітинною гіпергідратацією має місце внутрішньосудинна дегідратація.

Поєднання гіповолемії та вазоспазму (високого постнавантаження) за тяжкої прееклампсії вважається причиною синдрому гіперперфузії та тканинної гіпоксії [7], тому відновлення та підтримання адекватної перфузії органів в умовах вазоконстрикції, ендотеліальної дисфункції та/або лівошлункової систолічної або частіше діастолічної дисфункції визначають необхідність призначення інфузійної терапії. Остання, як було показано вище, є одним з основних напрямів у патогенетичній терапії прееклампсії та її ускладнень.

Сьогодні основними дискусійними аспектами інфузійної терапії при прееклампсії залишаються питання, котрі завдяки професору І.П. Шлапаку почали називатися як «три кити інфузійної терапії» [3]:

- **ЩО** (які препарати чи групи препаратів показані жінці з прееклампсією, яким повинен бути темп їх введення та об'єм)?
- **КОЛИ** (коли показане проведення інфузійної терапії при прееклампсії)?
- **СКІЛЬКИ** (яким є оптимальний об'єм інфузії при прееклампсії)?

Слід зазначити, що під час проведення інфузійної терапії особливого значення набуває застосування об'єктивних методів контролю показників гемодинаміки, газообміну та метаболізму, оскільки, як свідчить практика, не завжди «бажання» клініцистів якомога швидше відновити водний баланс збігається з реальними можливостями пацієнта «сприйняти» запропонований обсяг інфузійної терапії. Адже, якщо не контролювати динаміку зазначених вище показників на водне навантаження, виникає надзвичайно велика небезпека розвитку серцевої недостатності як ятрогенного ускладнення інфузійної терапії. Крім цього, слід усвідомлювати, що інфузійна терапія в умовах ендотеліальної дисфункції, що сама

по собі може стати фактором надмірної агресії, здатна спричинити небажані гемодинамічні розлади.

Таким чином, аналізуючи сучасні рекомендації з терапії прееклампсії/еклампсії, ми спробували систематизувати та проаналізувати накопичену доказову базу і наявні практичні рекомендації з питань інфузійного забезпечення вагітних жінок цієї категорії.

Водночас слід нагадати декілька аспектів патофізіології водного обміну, у тому числі й у вагітних жінок. У нормі загальний об'єм рідини в організмі людини утворює два водних простори: внутрішньоклітинний (2/3 загального об'єму) та позаклітинний (1/3 загального об'єму). У свою чергу, позаклітинний водний простір включає два сектори: інтерстиціальний та внутрішньосудинний. За даними S. Albert, на циркулюючу рідину (плазму) припадає 4-5% маси тіла, а на міжквантинну рідину та лімфу — 13-15% (рис.).

Внутрішньосудинний водний сектор — це плазма крові, об'єм якої складає близько 5% маси тіла. Інтерстиціальна рідина, котра містить 1/4 всієї води організму (15% маси тіла), омиває клітини зовні та знаходиться поза судинним руслом. Вона виконує роль об'ємного буфера: при крововтраті рідина з інтерстицію мобілізується в судинне русло, при передозуванні інфузійних розчинів рідина в інтерстиціальному просторі депонується. У нормі ж об'єм позаклітинної рідини є константою, котра забезпечується гідромеханічними й осмотичними компенсаторними механізмами [2].

При надлишку рідини в інтерстиції вона потрапляє в пухку сполучну тканину, перестає виконувати роль рідини та «втрачається» для організму як функціональне середовище («втрата в третій простір»). Це призводить до розвитку у хворих набрякового синдрому. Якщо і «третій простір» виснажується, вода може накопичуватися у порожнинах тіла, що за певних обставин спричиняє розвиток плевриту, асцити, альвеолярного набряку легень. Таким чином, втрати рідини в третій простір можуть сягати значних масштабів і призводять до тяжкої гіповолемії за відсутності очевидних зовнішніх втрат рідини.

Вагітність викликає різноманітні зміни у водних секторах організму, котрі призначені забезпечити нормальний розвиток плода та безпечні пологи. Загальна кількість води в організмі вагітної жінки залежить від багатьох факторів, серед яких основними є: стан центрального та периферичного кровообігу, проникність ендотелію, маса тіла й акушерська ситуація (характер ускладнень вагітності та пологів). Середня прибавка води під час вагітності становить від 6 до 8 л й 900 ммоль натрію [2]. Затримка води при вагітності пов'язана з різноманітними екстрауренальними рефлексамі, що блокують виведення натрію та води.

Під час вагітності відзначається збільшення об'єму внутрішньо- та позасудинної рідини до 9 л. Близько 70% цього об'єму розподіляється у позаклітинному секторі. Співвідношення внутрішньоклітинної рідини до позаклітинної у вагітних становить 2,5-3,1.

Починаючи з 6-8 тижнів вагітності прогресивно збільшується об'єм циркулюючої крові, досягаючи максимуму приблизно до 30 тижнів з подальшими незначними змінами. При цьому відбувається збільшення як формених елементів крові на 20-30%, так і об'єму циркулюючої плазми — на 40-50%. Об'єм плазми починає зростати з 12-го тижня вагітності, сягаючи максимуму до 34 тижня. При цьому об'єм внутрішньосудинної рідини (плазми) у вагітної на 50% більше, ніж у невагітної жінки: 3900-4000 мл проти 2300-2600 мл

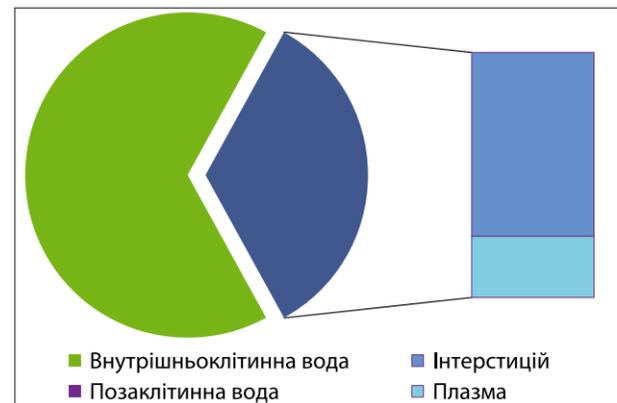


Рис. Рідинні сектори організму

відповідно. Збільшення внутрішньосудинного об'єму рідини при вагітності спрямоване на підтримання нормальних функцій матері та плода, покращення газообміну та метаболізму тощо.

Слід пам'ятати також, що з початком вагітності відбувається зниження осмолярності плазми крові і до 20-22 тижнів вона знижується на 10 мОсмоль/л (табл.). Цей факт потрібно обов'язково враховувати при проведенні інфузійної терапії у вагітних, оскільки більшість розчинів, котрі використовуються, є гіперосмолярними.

Таблиця. Показники колоїдно-осмотичного стану при вагітності

Показники	Невагітні	Вагітні		
		I триместр	II триместр	III триместр
Осмолярність, мОсмоль/л	291	285	283	279
Na, мекв/л	142	139	137	134
K, мекв/л	4,8	4,9	4,8	4,0
Cl, мекв/л	107	102	98	99
Mg, мекв/л	2,2	2,0	1,7	1,4
Загальний білок, ммоль/л	71,0	66,0	64,0	62,0
Сечовина, ммоль/л	5,0	4,5	4,3	4,0
Креатинін, ммоль/л	73,0	65,0	51,0	47,0

### Скільки рідини потрібно пацієнтці з преєклампсією?

На теперішній час немає чітких доказів щодо оптимального обсягу інфузійної терапії при преєклампсії [11]. Більшість дослідників погоджується з позицією північноамериканських експертів, що при збереженому діурезі (не менше 50 мл/год) швидкість надходження рідини не повинна перевищувати 1 мл/кг/год або 80 мл/год, оптимально 40-45 мл/год на добу (A-1b) [10, 11]. Слід підкреслити, що цей об'єм відображає загальне споживання рідини, тобто це кількість рідини, що надходить із питтям (при преєклампсії не обмежується!), у складі харчових продуктів і завдяки проведеній інфузійній терапії. Таким чином, важливо розуміти, що об'єм інфузії при преєклампсії не може перевищувати 800 мл/добу (в середньому коливається від 400 до 600 мл на добу).

Хоча об'єм плазми у жінок із преєклампсією часто знижується, проте результати досліджень не виявили потенційно корисного впливу інфузійної терапії для матері та дитини [8]. Натомість обмеження інфузованої рідини асоціюється зі зменшенням небажаних наслідків для матерів, у першу чергу це стосується гострого респіраторного дистрес-синдрому (РДС). Необхідно зауважити, що за останні 20 років набряк легенів був значущою причиною материнської смертності пацієнток із тяжкою преєклампсією/еклампсією. Це часто було пов'язано з неадекватним введенням рідини [13].

Обмежувальний режим інфузійної терапії повинен використовуватися і після пологів.

Єдиним винятком є HELLP-синдром. При виявленні масивного внутрішньосудинного гемолізу на фоні тяжкої преєклампсії та збереженого діурезу (більше 30 мл/год) об'єм інфузійної терапії сягає 500 мл/год. Паралельно проводиться стимуляція діурезу на рівні 200-250 мл/год салуретиками.

Наводимо деякі рекомендації провідних світових організацій щодо інфузійної терапії при преєклампсії.

У клінічних рекомендаціях SOGC (2014) зазначено:

- внутрішньовенний і пероральний прийом рідини у жінок із преєклампсією повинен бути зведений до мінімуму з метою запобігання набряку легенів (II-2B);

- не рекомендується рутинне введення рідини для лікування олігурії (<15 мл/год протягом 6 год поспіль; III-D);

- збільшення об'єму плазми у жінок із преєклампсією не рекомендується (I-E) [9].

У клінічних рекомендаціях Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (2014) наголошується:

- рідина повинна вводиться внутрішньовенно поступово, у невеликих об'ємах (наприклад, 250 мл кристаліду), обов'язковим є проведення моніторингу материнської гемодинаміки, діурезу та частоти серцевих скорочень плода, тому що гіпергідратація спричиняє материнську смертність унаслідок набряку легенів і РДС;

- жінкам із тяжкою преєклампсією безпосередньо перед парентеральним введенням гідралазину, перед проведенням регіонарної анестезії або негайним розродженням необхідно ввести 250 мл рідини болюсно [17].

У клінічних рекомендаціях RCOG (2011) містяться такі застереження:

- не призначати ресусcitaцію жінкам із тяжкою преєклампсією за винятком випадків застосування гідралазину як антигіпертензивного агента до пологів;

- у жінок з тяжкою преєклампсією обмежити введення рідини 80 мл/год, якщо немає інших втрат рідини (наприклад, кровотечі) [9].

В останніх рекомендаціях із питань менеджменту преєклампсії зазначається, що показник центрального венозного тиску (ЦВТ)

є не настільки інформативним при преєклампсії, як це вважалося раніше. Тому в більшості сучасних гайдлайнів рутинне застосування моніторингу ЦВТ не рекомендується, але, якщо центральний венозний катетер був вставлений, то слід монітувати тенденції змін, а не абсолютні значення ЦВТ (II-2D) [9].

Варто пам'ятати, що з проведенням інфузійної терапії у хворих із преєклампсією/еклампсією слід бути вкрай обережними. У більшості з цих пацієнток має місце гіповолемія за високого ступеня постанвантажання міокарду лівого шлуночка. Водночас у тих із них, у кого є виражена інтерстиціальна легенева гіпергідратація або набряк легенів, спостерігається збільшення передвантажання. У невеликій частині хворих з еклампсією спостерігається лівошлуночкова недостатність унаслідок систолічної або діастолічної дисфункції [2]. Тому багато уваги приділяють питанням, із якою метою призначена інфузія та які завдання лікар може вирішити при призначенні цього методу лікування.

Як уже було зазначено вище, завданнями інфузійно-трансфузійної терапії у пацієнток із преєклампсією/еклампсією є:

- відновлення об'єму циркулюючої крові;
- нормалізація позаклітинного та внутрішньоклітинного секторів;

- покращення мікроциркуляції та перфузії тканин;
- поліпшення реологічних властивостей крові;
- відновлення електролітного, осмотичного та кислотно-лужного балансу.

Перераховані завдання допомагають знайти відповідь на друге запитання: коли? Тобто з'ясувати, із якою метою лікар повинен призначити внутрішньовенну інфузію.

**Гостра крововтрата.** Наявність гострої масивної крововтрати є абсолютним показанням для проведення інфузійно-трансфузійної терапії (наказ МОЗ України № 205 від 24.03.2014 «Акушерські кровотечі»).

**Гіповолемія.** Зниження об'єму циркулюючої крові на тлі вазоспазму – «ексклюзивна» ознака преєклампсії. Середній об'єм плазми у жінок із преєклампсією приблизно на 9% нижчий від передбачуваного значення при її легкому перебігу і на 30-40% нижчий за норму при важких формах захворювання. При цьому стабільні показники гемодинаміки не гарантують, що перфузія органів і тканин підтримується на належному рівні. Достатній об'єм циркулюючої крові є необхідним для підтримки нормального кровообігу. При недостатньому надходженні рідини або порушенні балансу внутрішньосудинної рідини організм намагається врівноважити дефіцит перфузії шляхом перерозподілу кровотоку до життєво важливих органів – розвивається так звана централізація кровообігу, що призводить до поліорганної гіперперфузії, наслідки якої коливаються від неприємних до незворотних [3].

**Порушення мікроциркуляції.** Гіповолемія призводить до розладів мікроциркуляції. Два аспекти можуть сприяти розладам мікроциркуляції в цій ситуації: взаємодія між ендотеліальними та клітинними елементами крові і ендотеліальним набряком. Набряк ендотелію капілярів може бути спричинений підвищеною проникністю («капілярне втікання»). Порушення мікроциркуляції спричиняє порочне коло прогресуючого тканинного пошкодження, що згодом може призводити до розвитку дисфункції центральної нервової системи, нирок, печінки й інших органів, а також глибоким порушенням метаболізму [14]. Зміни в системі мікроциркуляції при преєклампсії є одним з основних факторів, котрі визначають тяжкість її перебігу.

**Порушення водно-електролітного балансу.** Гіповолемія формує умови для розвитку порушень водно-електролітного балансу. При порушенні обміну електролітів підвищується ризик порушень нервово-м'язової провідності, виникнення аритмій, ускладнюється регуляція обміну біологічних рідин [3]. Згідно з літературними даними, стан плазми крові при преєклампсії може бути нормо-, гіпер- і гіпоосмотичним. При цьому гіпоосмолярний стан (осмолярність плазми <270 мОсмоль/кг H<sub>2</sub>O) виникає в разі найбільш тяжкого перебігу преєклампсії, пов'язаного з патологією нирок, тимчасом як гіперосмолярний стан (осмолярність плазми >295 мОсмоль/кг H<sub>2</sub>O) частіше зустрічається у вагітних із гіпертонічною хворобою та надмірною масою тіла.

**Порушення кислотно-лужної рівноваги.** Генералізований артеріолоспазм призводить до зниження швидкості кровотоку в капілярах, у результаті чого зростає в'язкість крові, відбувається накопичення недоокислених продуктів, розвивається метаболічний ацидоз. В умовах ацидозу знижується активність лікарських препаратів, аритмії на фоні ацидозу зазвичай резистентні до лікування протиаритмічними препаратами. Таким чином, порушення кислотно-лужної рівноваги істотно погіршує перебіг преєклампсії та ускладнює її лікування.

### Вибір компонентів інфузії

Нарешті, останнім і, мабуть, найбільш контроверсійним питанням є компонентний склад інфузійної терапії при преєклампсії, оскільки на теперішній час не доведено впливу жодних інфузійних середовищ в інтенсивній терапії тяжкої преєклампсії на наслідки вагітності та пологів [19].

**Колоїди чи кристаліди?** Застосування синтетичних (гідроксиетилкрахмал – ГЕК), желатини та природних (альбуміни) колоїдів не має переваг перед кристалідами щодо материнських і перинатальних наслідків при преєклампсії/еклампсії [17] та має зумовлюватися тільки абсолютними показаннями (гіповолемія, шок, крововтрата). Для всіх синтетичних колоїдів в інструкції із застосування є вказівка: під час вагітності препарат можна використовувати тільки тоді, коли ризик застосування нижчий очікуваної користі [7].

Введення розчинів альбуміну (особливо 5%) є недоцільним, оскільки внаслідок селективної екскреції він швидко виводиться, що й зумовлює короточасну корекцію гіповолемії та гіпопротеїнемії при тяжких формах преєклампсії. За необхідності альбуміни краще використовувати у вигляді 10-20% розчинів (потрібен менший об'єм) разом із кристалідами, зазвичай у співвідношенні 1:1.

**Які кристаліди?** Препаратами вибору для проведення інфузійної терапії до моменту розродження є кристаліди розчини. При цьому перевагу бажано надати збалансованим кристалідним плазмозамінникам. Не рекомендується використання гіпоосмолярних розчинів – 5 і 10% глюкози, оскільки вони посилюють накопичення лактату в мозковій тканині матері, погіршуючи неврологічний прогноз у разі еклампсії, часто викликають гіпоглікемію в плоді. До введення розчинів глюкози у хворюючу на тяжку преєклампсію вдаються лише за абсолютними показаннями – наявність гіпоглікемії, гіпернатріємії та гіпертонічної дегідратації, іноді у хворих на цукровий діабет для профілактики гіпоглікемії.

**Які колоїди?** На сьогодні залишається відкритим питання щодо обгрунтованості показань до застосування колоїдних плазмозамінників, оскільки відомим є той факт, що інфузія розчинів кристаліду зменшує онкотичний тиск плазми на 12%. На сьогоднішній день у жодних сучасних клінічних рекомендаціях не вказується, що ГЕК не слід використовувати у пацієнтів з преєклампсією. Згідно з висновком ЕМА-PRAC, розчини ГЕК можна продовжувати використовувати для лікування гіповолемії внаслідок гострої кровотрати, якщо використання самих кристаліду не є ефективним. В інших випадках повинна застосовуватися мінімальна ефективна доза розчинів ГЕК упродовж якнайкоротшого часу.

Останніми роками значної популярності набув метод малооб'ємної інфузійної терапії (Small volume resuscitation – SVR), принцип якого полягає у впливі на перерозподіл рідини інтерстиціального простору без введення значного об'єму екзогенного розчину. Для цього в судинне русло вводяться гіперосмолярні суміші об'ємом до 400 мл (наприклад, реосорбілакт – 3-6 мл/кг/добу). На сьогодні немає доказової бази щодо використання розчинів багатоатомних спиртв при преєклампсії. Але, з огляду на їхній вплив на перерозподіл ендотенної рідини, покращення мікроциркуляції та перфузії тканин, корекцію метаболічного ацидозу, діуретичний і детоксикуючий ефекти, використання препаратів багатоатомних спиртв при преєклампсії видається потенційно перспективним.

### Висновки

Оптимізація тактики інтенсивної терапії преєклампсії та її ускладнень, зокрема інфузійної терапії, її мінімізація, відповідність принципам доказової медицини та стандартизація відповідно до міжнародних рекомендацій є потенційним ресурсом зниження випадків материнської смертності.

### Література

1. Анализ причин материнской смертности: рук. для врачей / Под ред. проф. А.П. Милованова. – М.: Медицина для всех, 2008. – 228 с.
2. Галушка С.В. Водно-секторальные нарушения у рожениц с преэклампсией / С.В. Галушка, Б.Ф. Назаров, Е.М. Шифман // Общая реаниматология. – 2007. – № 4. – С. 47-50.
3. Галушко О.А. Три кити інфузійної терапії: що? коли? скільки? (Сучасні відповіді на давні запитання) / О.А. Галушко // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 6 (37). – С. 80-84.
4. Джонбобоева Г.Н. Оптимізація інфузійної терапії гестоза середньої і тяжкої ступеня в періопераційному періоді / Г.Н. Джонбобоева, С.Г. Чахілова, А.В. Пырегов // Молодой ученый. – 2011. – Т. 2, № 5. – С. 176-181.
5. Морфология почек после перенесенной преэклампсии / Л.Е. Мурашко, И.М. Ильинский, Я.Г. Мойсик и др. // Проблемы беременности. – 2001. – № 4. – С. 39-42.
6. Преэклампсия беременных: особенности патогенеза, тактики ведения / И.И. Иванов, М.В. Черепко, Н.В. Косолапова, Е.Н. Прохан // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15. – № 2. – Ч. 2 (58). – С. 273-286.
7. Шифман Е.М. Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве / Е.М. Шифман, А.Д. Тиканалдзе, В.Я. Варганов // Петрозаводск: ИнтелТек, 2001. – 304 с.
8. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia / W. Ganzevoort, A. Rep, G.J. Bonsel et al. // BJOG. – 2015. – Vol. 112, № 10. – P. 1358-1368.
9. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary / L.A. Magee, A. Pels, M. Helewa et al. // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2014. – Vol. 36, № 5. – P. 416-438.
10. Duley L. Plasma volume expansion for treatment of women with pre-eclampsia / L. Duley, J. Williams, D.J. Henderson-Smart // CochraneDatabaseSyst. Rev. – 2000; (2). – CD001805.
11. Dyer R.A. The role of the anaesthetist in the management of the pre-eclamptic patient // R.A. Dyer, J.L. Piercy, A.R. Reed // Current Opinion in Anaesthesiology. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 168-174.
12. Global cause of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill et al. // Lancet Glob Health. – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 323-333.
13. Lewis G. Saving Mothers' Lives: the continuing benefits for maternal health from the United Kingdom (UK) Confidential Enquiries into Maternal Deaths / G. Lewis // SeminPerinatol. – 2012. – Vol. 36. – № 1. – P. 19-26.
14. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock / Y. Sakr, M.J. Dubois, D. DeBacker et al. // Crit. CareMed. – 2004. – Vol. 32, № 9. – P. 1825-1831.
15. Pre-eclampsia / E.A. Steegers, P. von Dadelszen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9741. – P. 631-644.
16. Sibai B.M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia / B.M. Sibai // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 402-410.
17. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014 / S.A. Lowe, L. Bowyer, K. Lust et al. // Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol. – 2015. – Vol. 55, № 5. – P. 1-29.
18. www.who.int/reproductivehealth
19. www.kulikov1905.narod.ru/eclampsia1.pdf
20. www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\_perinatal\_health/9789241548335/en/index.html



# ДОСТИНЕКС®

оригінальний каберголін



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

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

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

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

артеріального тиску, постуральна артеріальна гіпертензія, запаморочення/вертиго, нудота, головний біль, сонливість, біль у животі/диспепсія/гастрити, відчуття серцебиття, ураження клапанів серця та споріднені розлади, астенія/стомлюваність, запори, блювання, припливи, біль у молочних залозах, депресія, порушення сну. Особливості застосування: Достинекс треба застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Рейно, з тяжкою печінковою недостатністю (Child-Pugh клас C), пептичною виразкою або шлунково-кишковими кровотечами, або з серйозними, особливо психічними захворюваннями в анамнезі. При тривалому прийомі препарату, необхідне регулярне спостереження гінекологом, а також моніторинг розвитку захворювань клапанів серця або фіброзу. Перед початком лікування Достинексом гіперпролактинемії слід провести діагностику стану гіпофіза. До початку застосування Достинексу слід виключити наявність вагітності, а після закінчення - запобігати її виникненню протягом щонайменше 1 місяця, лактацію під час застосування препарату слід припинити. Необхідно утримуватися від керування автомобілем або роботи, що вимагає підвищеної уваги. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Тривала супутня терапія з іншими алкалоїдами ріжків, супутня терапія з антагоністами дофамінових рецепторів, макролідними антибіотиками не рекомендується. Фармакологічні властивості: Каберголін - дофамінергічне похідне ріжків з сильним і тривалим пролактинзнижувальним ефектом. Категорія відпуску: За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/5194/01/01 від 23.01.2014. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні, 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12,Бізнес-Центр «Horizont Park» Тел. (044) 291-60-50.



Література:

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

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

WUKDOS0215026



# Влияние терапии каберголином и метформином на регулярность менструального цикла и андрогенную систему у женщин с синдромом поликистозных яичников и гиперпролактинемией

**Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – распространенное репродуктивно-эндокринопатическое заболевание, одна из самых частых причин овуляторного бесплодия. Этот синдром имеет широкий спектр клинических проявлений, включая гиперандрогению, гиперинсулинемию, повышенную секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ), гирсутизм, нерегулярность менструального цикла и бесплодие [1-10]. В соответствии с Роттердамскими критериями, СПКЯ характеризуется сочетанием олиго/аменореи, клиническими или эндокринными признаками гиперандрогении и поликистозными яичниками [11]. СПКЯ, присутствующий у 5-10% женщин репродуктивного возраста, оказывает негативное влияние не только на их фертильность, но и на состояние здоровья в целом [6]. Так, нерегулярный менструальный цикл наблюдается практически у всех женщин с ожирением и у 77% пациенток с СПКЯ.**

У больных с СПКЯ наблюдается повышенное образование ооцитов, однако последние отличаются более низким качеством, что проявляется бесплодием и увеличивает частоту выкидышей [12, 13]. У 30% пациенток с СПКЯ также наблюдается умеренное повышение уровня пролактина (ПРЛ) сыворотки [14-17], которое может быть выявлено как в фолликулярной, так и в лютеиновой фазе нормального и стимулированного циклов [18].

ПРЛ секретируется лактотрофными клетками передней доли гипофиза. Под действием этого гормона продуцируется молоко, снижаются репродуктивная и сексуальная функции [19]. Лабораторные исследования показали, что повышенные уровни ПРЛ могут подавлять овуляцию и уменьшать количество овуляторных фолликулов. Эти эффекты предположительно связаны с лютеолитической функцией ПРЛ, однако точный механизм остается не выясненным [20]. У человека

важнейшим ингибитором секреции ПРЛ является дофамин, высвобождаемый гипоталамусом [21].

В ряде исследований было продемонстрировано, что центральные дофаминергические механизмы могут регулировать секрецию гонадотропинов и ЛГ. Данный понижающий эффект может вызывать патологическую секрецию ПРЛ и ЛГ, что наблюдается у пациенток с СПКЯ и гиперпролактинемией (ГПРЛ) [22, 23]. В настоящее время для контроля стероид-индуцированных нарушений и нормализации менструального цикла у женщин с СПКЯ используется метформин [24, 25].

Каберголин – агонист дофаминовых рецепторов более эффективный по сравнению с бромкриптином у пациенток с ГПРЛ [26, 27]. Препарат обладает более высокой аффинностью к D<sub>2</sub>-рецепторам и имеет период полужизни около 43 ч. Одним из показаний к назначению каберголина является наличие ГПРЛ [28, 29]. В ряде исследований был получен

положительный опыт применения каберголина у пациенток с СПКЯ [30, 31].

В частности, Ajossa и соавт. установили, что длительная терапия каберголином улучшает перфузию матки у женщин с СПКЯ [28]. В другом исследовании каберголин у пациенток с СПКЯ улучшал овариальный ответ, уменьшал риск развития синдрома гиперстимуляции яичников и снижал концентрацию ПРЛ сыворотки [29]. Некоторые авторы указывают на то, что каберголин за счет снижения секреции ПРЛ может играть важную роль в терапии нерегулярного менструального цикла у пациенток с СПКЯ [30, 31].

Цель настоящего исследования – изучить влияние каберголина, назначаемого в дополнение к стандартной терапии метформином, на андрогенную систему, уровни гормонов и менструальный цикл у пациенток с СПКЯ.

## Материалы и методы

В рандомизированном клиническом исследовании приняли участие 110 женщин с СПКЯ и повышенной концентрацией ПРЛ сыворотки (в 1,5 раза выше верхней границы нормы – >37,5 нг/мл). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом, у всех пациенток было получено информированное согласие на участие.

В соответствии с критериями Общества по исследованию гиперандрогении (AES), в исследование были включены женщины с клиническими симптомами СПКЯ, такими как гирсутизм, ожирение, нерегулярность менструального цикла (преимущественно олигоменорея). Все пациентки были обследованы для исключения других причин повышения ПРЛ, в частности им были проведены проба с тиреотропным гормоном, магнитно-резонансная томография черепа для выявления гиперпролактиномы и других опухолей, при которых может повышаться уровень ПРЛ. Пациенток с другими эндокринными заболеваниями (например, с патологией щитовидной железы), кардиоваскулярными заболеваниями или приемом пролактинстимулирующих препаратов в анамнезе, а также женщин, которые планировали забеременеть или не перенесли терапию каберголином, из исследования исключали.

У пациенток выясняли демографические характеристики, лекарственный анамнез и параметры менструального цикла. До лечения у всех больных был взят анализ крови из вены (5 мл) с последующим определением сывороточных уровней тестостерона, ПРЛ и дегидроэпандростерон-сульфата (ДГЭАС) с помощью иммуноферментного метода. Затем пациентки были случайным образом распределены на две группы: основную (пероральный прием метформина 1 г/сут и каберголина 0,5 мг 1 р/нед в течение 4 мес; n=55) и контрольную (пероральный прием метформина 1 г/сут и плацебо 1 р/нед в течение 4 мес; n=55). После завершения терапии повторно определяли уровни тестостерона, ПРЛ и ДГЭАС, а также оценивали параметры менструального цикла.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS (Statistical Package for Social Sciences, вер. 18.0). Для оценки значимой разницы между группами применяли тесты  $\chi^2$ , Манна-Уитни, Вилкоксона и t-тест Стьюдента. Разницу считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследовании приняли участие 110 пациенток – по 55 больных в каждой группе (рис. 1). Одна пациентка основной группы и 4 больных контрольной группы были исключены из-за неявки. Таким образом, в анализ были включены 54 и 51 пациентки основной и контрольной групп соответственно.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), исходным уровням ПРЛ и ДГЭАС, тем не менее наблюдались существенные различия по исходному уровню тестостерона (табл. 1). По окончании терапии уровни тестостерона также значительно различались (табл. 2).

По средним изменениям уровней ДГЭАС ( $p=0,09$ ), массы тела ( $p=0,73$ ) и тестостерона после лечения группы отличались незначительно. В то же время динамика ПРЛ продемонстрировала высокодостоверные ( $p < 0,001$ ) различия (табл. 3).

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток

Характеристика	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст, лет	25,20±4,8	25,16±4,66	0,97
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,70±2,52	29,50±2,54	0,66
Тестостерон, нмоль/л	1,02±0,02	0,93±0,15	0,009
ДГЭАС, мкмоль/л	401,25±12,57	410,72±75,72	0,62
ПРЛ, МЕ/л	41,98±2,52	46,45±35,99	0,36

Таблица 2. ПРЛ, ДГЭАС, масса тела и тестостерон до и после лечения

Период	ПРЛ		ДГЭАС		Масса тела		Тестостерон	
	Основная группа	Контрольная группа						
До лечения	42,05±6,11	46,96±37,33	402,76±121,18	411,88±77,85	73,18±7,64	72,64±8,51	4,38±24,94	2,26±9,85
После лечения	7,11±5,24	38,21±8,06	231,68±121,49	291,29±109,42	72,2±8,44	71,05±9,12	2,06±8,72	0,87±0,22
p	<0,001	0,08	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,04

Таблица 3. Изменение ПРЛ, ДГЭАС, массы тела и тестостерона после лечения

Группа	ДГЭАС	Масса тела	Тестостерон	ПРЛ
Основная	171,08±153,52	0,98±2,72	2,32±0,294	34,94±7,70
Контрольная	120,59±116,22	1,59±6,93	1,39±0,26	8,75±8,50
p	0,09	0,73	0,072	<0,001

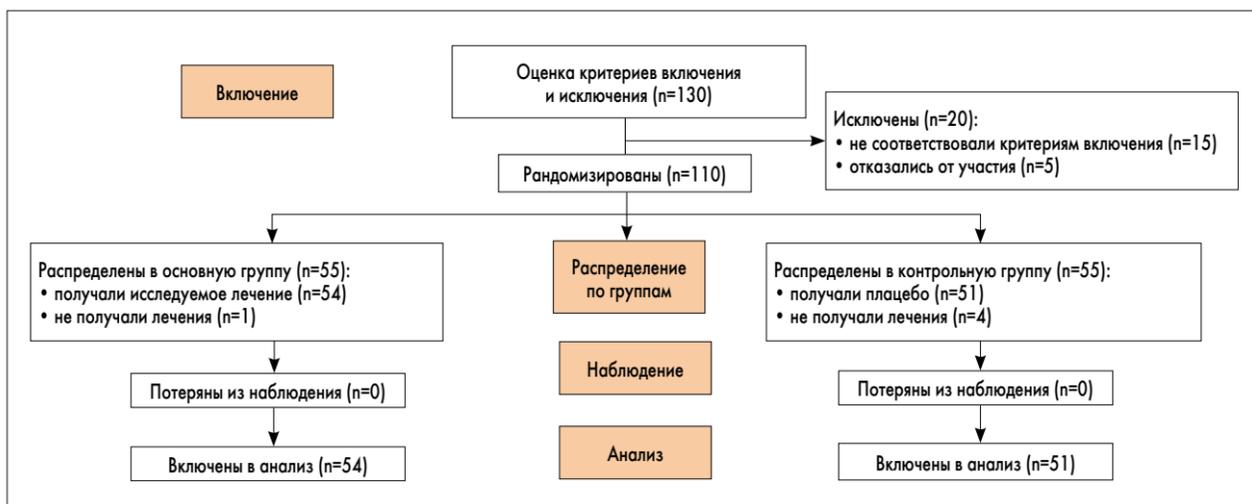


Рис. Схема проведения исследования

Продолжение на стр. 50.

# Влияние терапии каберголином и метформином на регулярность менструального цикла и андрогенную систему у женщин с синдромом поликистозных яичников и гиперпролактинемией

Продолжение. Начало на стр. 49.

До лечения у всех участниц менструальный цикл был нерегулярным. В конце наблюдения он нормализовался у 58,2% пациенток основной группы и у 36,4% больных контрольной группы ( $p=0,02$ ) (табл. 4).

## Обсуждение

Настоящее исследование было спланировано для изучения влияния каберголина на менструальный цикл и сыровороточные уровни гормонов (тестостерона, ДГЭАС, ПРЛ) у пациенток с СПКЯ и легкой ГПРЛ. После 4 мес лечения средние уровни общего тестостерона, ДГЭАС и масса тела значительно снизились в обеих группах без существенной разницы между группами. Средний уровень ПРЛ статистически значимо снизился только в основной группе.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности добавления каберголина к метформину, которая проявлялась нормализацией менструального цикла, что давало возможность уменьшить дозу и сократить длительность приема метформина. По мнению самих пациенток, комбинированная терапия лучше переносилась. В целом эти данные подтверждают предыдущие работы, в которых было продемонстрировано ингибирующее влияние дофамина и его агонистов на секрецию ЛГ и концентрации андрогенов у здоровых женщин и у пациенток с ГПРЛ. На этом основании было предложено включать агонисты дофамина в схемы ведения пациенток с СПКЯ [26, 27].

В проведенном исследовании динамика уровней андрогенов незначительно различалась между группами. Ранее Paoletti и соавт. установили, что применение каберголина в дозе 0,5 мг/нед в течение 4 мес у пациенток с СПКЯ может вызывать снижение уровней ЛГ и нормализовать менструальный цикл, однако частота случаев нормализации не указывалась [30]. В исследовании Prelevic и соавт. у женщин с СПКЯ и ГПРЛ леводопа и агонист дофамина бромокриптин вызвали более выраженное снижение ЛГ по сравнению с пациентками с нормальными уровнями ПРЛ [32]. От результатов данного исследования мы ожидали повышения количества овуляторных циклов и нормализации менструальных циклов, и такой результат был достигнут. Ajossa и соавт. также установили, что пациентки с СПКЯ имеют повышенную сосудистую резистентность, и применение агонистов дофамина у таких больных значительно улучшает кровоснабжение матки [28]. Следует отметить, что ранее подобные исследования применения комбинации каберголина и метформина не проводились.

Как и прогнозировалось, в группе комбинированной терапии каберголином и метформином после лечения средние уровни ПРЛ существенно и статистически значимо снизились, тогда как в группе приема метформина и плацебо данный эффект отсутствовал. Способность каберголина снижать уровень ПРЛ отмечалась и в других исследованиях [29, 32]. В частности, Prelevic и соавт. продемонстрировали достоверную взаимосвязь между исходными уровнями ПРЛ и их изменением под действием ингибирующего эффекта бромокриптина и леводопы. По мнению авторов, снижение ингибирующего эффекта дофамина в гипоталамусе может быть причиной патологического повышения уровней ЛГ и ПРЛ у пациенток с СПКЯ и ГПРЛ [32].

В настоящем исследовании все пациентки на момент включения имели нерегулярный менструальный цикл. После 4 мес терапии менструальный цикл нормализовался у 58,2% женщин, получавших каберголин и метформин, и у 36,4% больных, которые принимали метформин с плацебо, при этом разница между группами была статистически значимой. Kriplani и соавт. наблюдали 66 пациенток с СПКЯ, у которых

менструальный цикл нормализовался после 6 мес терапии метформином [33]. Kedikvo и соавт. также сообщили об аналогичном эффекте метформина у больных с СПКЯ, однако длительность лечения и используемая доза (850 мг 2 р/сут) были гораздо больше по сравнению с настоящим исследованием [34]. В уже упоминавшемся исследовании Prelevic и соавт. было установлено, что леводопа и бромокриптин у пациенток с СПКЯ и ГПРЛ могут оказывать значительное влияние на уровни ЛГ, повышать количество овуляторных циклов и регулировать менструальный цикл [32]. Ajossa и соавт. показали, что каберголин может улучшать маточный кровоток у пациенток с СПКЯ. В целом эти данные подтвердились и в настоящем исследовании.

Доказательства эффективности агонистов дофамина при снижении уровней ЛГ и ПРЛ, уменьшении сосудистой резистентности и улучшении кровоснабжения матки свидетельствуют о том, что применение каберголина в комбинации с метформином позволяет гораздо эффективнее нормализовать менструальный цикл по сравнению с монотерапией метформином. Для проявления эффекта метформина пациентки с СПКЯ вынуждены принимать этот препарат длительно и в больших дозах, которые плохо переносятся. В то же время комбинация каберголин + метформин, будучи сама по себе безопасной, позволяет использовать метформин в более низких дозах и достигать цели лечения за более короткий период времени.

В настоящем исследовании уровни тестостерона как до, так и после лечения значительно различались у пациенток обеих групп, однако разница в динамике между группами отсутствовала. В похожем исследовании, проведенном Singh и соавт., средние уровни тестостерона до и после лечения метформином также не различались [35]. В исследовании Velija и соавт. лечение метформином сопровождалось значительным снижением тестостерона у пациенток с СПКЯ [36]. Аналогичные данные были получены Kazerooni и соавт. [37]. В исследовании Chapman и соавт. [38] агонисты дофамина достоверно снижали уровни тестостерона и ДГЭАС, что согласуется с результатами настоящего исследования.

У пациенток с СПКЯ часто повышается уровень гормона ДГЭАС (в 50% случаев у больных без овуляции), который продуцируют надпочечники [39]. Banaszewska и соавт. установили, что терапия метформином не оказывает существенного влияния на ДГЭАС, однако снижает общий тестостерон [40]. В других исследованиях были получены похожие результаты [41, 42]. В то же время Kenneth и соавт. продемонстрировали, что у пациенток с СПКЯ бромокриптин вызывает значительное снижение уровней ДГЭАС и ПРЛ, что указывает на участие ПРЛ в синтезе андрогенов в надпочечниках [43]. В целом результаты настоящего исследования и других опубликованных работ свидетельствуют о том, что агонисты дофамина, такие как каберголин, позволяют достичь более выраженного снижения ДГЭАС по сравнению с монотерапией метформином [21, 43, 44].

## Выводы

1. У пациенток с СПКЯ и легкой ГПРЛ каберголин может безопасно назначаться в комбинации с метформином для нормализации менструального цикла.
2. Применение каберголина в сочетании с метформином эффективно нормализует менструальный цикл, а также позволяет использовать метформин в меньших дозах и в течение более короткого периода.
3. По сравнению с монотерапией метформином комбинация каберголин + метформин лучше переносится, что улучшает комплаенс и оптимизирует результаты лечения.

## Литература

1. Boomsma C.M., Eijkemans M.J.C., Hughes E.G. et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reprod Update* 2006; 12: 673-683.
2. Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
3. Franks S., Stark J., Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 367-378.
4. Knochenhauer E.S., Key T.J., Kahsar-Miller M. et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-3082.

5. Diamanti-Kandaraki E., Katsikis I., Piperi C. et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 634-641.
6. Asuncion M., Calvo R.M., San Millan J.L. et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-2438.
7. Azziz R. PCOS: a diagnostic challenge. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 644-648.
8. Wood J.R., Dumesic D.A., Abbott D.H. et al. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 705-713.
9. Toulis K.A., Gouli D.G., Farmakiotis D. et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 297-307.
10. Moran L., Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 477-488.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. *Hum Reprod. Review Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. *Hum Reprod* 2004; 19: 41-47.
12. Sengoku K., Tamate K., Takuma N. et al. The chromosomal normality of unfertilized oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12: 474-477.
13. Boomsma C.M., Fauser B.C.J.M., Macklon N.S. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008; 26: 72-84.
14. Duignan N.M. Polycystic ovarian disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 593.
15. Falaschi P., Fratese G., Rocco A. et al. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *J Steroid Biochem* 1977; 8: 13.
16. Corembum B., Taylor P.J. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be a distinct entity. *Fertil Steril* 1982; 38: 549-552.
17. Isik A.Z., Gulekli B., Zorlu C.G. et al. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43: 183-185.
18. Doldi N., Papaleo E., de Santis L. et al. Hyperprolactinemia in IVF cycles: treatment vs no treatment and outcome of ovarian stimulation, oocyte retrieval and oocyte quality. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 437-441.
19. Longo D., Fauci A., Kasper D. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Ed. USA, Elsevier; 2011.
20. Webster J. Dopamine agonist in hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44: 1105-1110.
21. Falaschi P., Rocco A., del Pozo E. Inhibitory effect of bromocriptine treatment on luteinizing hormone secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 348-351.
22. Prelevic G.M., Wurzbarger M.I., Peric L.J.A. Acute effects of L-dopa and bromocriptine on serum PRL, LH and FSH levels in patients with hyperprolactinemic and normoprolactinemic polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 389-395.
23. Moran L.J., Noakes M., Clifton P.M. et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 812-819.
24. Hoeger K. Obesity and weight loss in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 85-87.
25. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. A 2006 Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 265-273.
26. Webster J., Piscitelli G., Polli A. et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 331: 904-909.
27. Pascal-Vigneron V., Weryha G., Bosc M. et al. Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study. *Presse medicale (Paris, France)* 1983; 1995; 24: 753-757.
28. Ajossa S., Paoletti A.M., Guerriero S. et al. Effect of chronic administration of cabergoline on uterine perfusion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 314-318.
29. Papaleo E., Doldi N., de Santis L. et al. Cabergoline influences ovarian stimulation in hyperprolactinemic patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 2263-2266.
30. Paoletti A.M., Cagnacci A., Depau G.F. et al. The chronic administration of cabergoline normalizes androgen secretion and improves menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996; 66:527-532.
31. Gomez R., Ferrero H., Delgado-Rosas F. et al. Evidences for the existence of a low dopaminergic tone in polycystic ovarian syndrome: implications for OHSS development and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2484-2492.
32. Prelevic G.M., Wurzbarger M.I., Peric L.J.A. Acute effects of L-dopa and bromocriptine on serum PRL, LH and FSH levels in patients with hyperprolactinemic and normoprolactinemic polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 389-395.
33. Kriplani A., Agarwal N. Effects of metformin on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2004; 49: 361-367.
34. Kedikova S., Sirakov M., Boyadzhieva M. [Metformin efficiency for the adolescent PCOS treatment]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2012; 51: 6-10. (In Bulgarian)
35. Singh B., Panda S., Nanda R. et al. Effect of Metformin on Hormonal and Biochemical Profile in PCOS Before and After Therapy. *Indian J Clin Biochem* 2010; 25: 367-70.
36. Velija-Asimi Z. Evaluation of endocrine changes in women with the polycystic ovary syndrome during metformin treatment. *Bosn J Basic Med Sci* 2013; 13: 180-5.
37. Kazerooni T., Dehghan-Kooshkghazi M. Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 51-56.
38. Chapman A.J., Wilson M.D., Obhrai M. et al. Effect of bromocriptine on LH pulsatility in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27: 571-580.
39. Shlomo M., Kenneth S.P., Reed L. et al. *Williams textbook of Endocrinology*. 12th Ed. USA, Saunders/Elsevier; 2011.
40. Banaszewska B., Pawelczyk L., Spaczynski R.Z. et al. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3493-3501.
41. Banaszewska B., Pawelczyk L., Spaczynski R.Z. et al. Comparison of simvastatin and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4938-4945.
42. Otta C.F., Wior M., Iraci G.S. et al. Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo control trial. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 173-178.
43. Kenneth A., Steingold, Rogerio A. et al. The Effect of Bromocriptine on Gonadotropin and Steroid Secretion in Polycystic Ovarian Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1048-1051.
44. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. 2004 revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-47.

Ghaneei A., Jowkar A., Ghavam M.R.H., Ghaneei M.E. Cabergoline plus metformin therapy effects on menstrual irregularity and androgen system in polycystic ovary syndrome women with hyperprolactinemia. *Ir J Reprod Med*. 2015 Feb; 13 (2): 93-100.

Перевел з англ. **Алексей Терещенко**



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

## Порушення статевого розвитку у дівчаток

Продовження. Початок у № 4, 2015.

### ЗАТРИМКА СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ

Затримка статевого дозрівання – це відсутність вторинних статевих ознак у підлітків віком 13-14 років, відсутність менархе впродовж 3 років і більше від початку розвитку вторинних статевих ознак, а також першої менструації до 15-річного віку, невідповідність показників зросту та маси тіла дівчинки хронологічному віку.

За даними різних авторів, у підлітків частота затримки статевого розвитку коливається від 14 до 33% і в структурі гінекологічної захворюваності становить 2-7%.

Затримка темпів статевого розвитку – поява вторинних статевих ознак та менархе у фізіологічні терміни з подальшим порушенням встановлення менструального циклу протягом 2 років і більше, а також з повільним розвитком вторинних статевих ознак чи призупиненням їх розвитку. Залежно від термінів затримки встановлення менструального циклу виділяють 3 ступені: I ступінь – 2 роки; II – 3 роки; III ступінь – 4 роки і більше.

У повсякденній роботі лікаря зручно є класифікація, що представлена у таблиці 2.

У дівчат із затримкою статевого розвитку можливі такі клінічні прояви:

- кольорова сліпота;
- аносія;
- носові кровотечі;
- приливи;
- дизурія;
- відсутність інтересу до протилежної статі;
- інфантильний та астенічний морфотипи;
- нормоскелія (реєструється у 5 разів рідше, ніж у популяції);
- гіпоестрогенія;
- статевий інфантилізм;
- гіпотрофія зовнішніх статевих органів;
- первинна чи вторинна аменорея;
- альгоменорея;
- ювенільні кровотечі.

статевого розвитку зменшується ожиріння, однак менструальний цикл не відновлюється;

• *хвороба Хенда – Шюллера – Крісчена*. Це захворювання має аутосомно-рецесивний тип успадкування і пов'язане з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної системи внаслідок порушення обміну ліпідів. У результаті метаболічних розладів виникають гістіоцитарні гранульоми в різних органах, у тому числі й в гіпоталамусі.

Для клінічної картини характерні нанізм, статевий інфантилізм, екзофтальм, нецукровий діабет, ксантоматоз, збільшення лімфатичних вузлів, виражені зміни кісткового скелета.

Лікування: дотримання дієти з обмеженням ліпідів; можлива ефективність рентгенотерапії на гіпофізарно-дієнцефальну ділянку і вогнища грануляційної тканини.

**Гіпофізарний гіпогонадотропний гіпогонадизм.** Етіологія і патогенез цієї форми затримки статевого розвитку пов'язані з органічними ураженнями гіпофіза внаслідок його природженої гіпоплазії або гіпоксії. Зазвичай нестача кисню виникає в постнатальному періоді в результаті захворювань, які порушують кровообіг у передній частці гіпофіза, або після стиснення його (синдром «порожнього» турецького сідла).

**Синдром «порожнього» турецького сідла** – комплекс ендокринних, неврологічних та офтальмологічних порушень, що виникає внаслідок зниженої функції гіпофіза. За етіологією синдром поділяється на первинний і вторинний. При первинному спостерігається стиснення та сплюснення гіпофіза грижею павутинної оболонки головного мозку, яка проникає в інтраселлярну ділянку через отвір ніжки гіпофіза в діафрагмі турецького сідла. При вторинному синдромі гіпофункція гіпофіза може бути спричинена стисненням та зруйнуванням пухлиною його передньої частки.

Розміри та контури турецького сідла не змінені, однак гіпофізарна ямка на рентгенограмі на вигляд порожня. Пангіпопітуїтаризм (функціональна неспроможність усієї передньої частки гіпофіза) призводить до вираженої



І.Б. Вовк

структур, значно рідше – органічне ураження головного мозку. Ознаки патології виявляють і під час огляду неврологом.

Секреція ЛГ та ФСГ знижена до 1,0-3,0 мМО/мл та нижче. Відмічається низька секреція естрогенів. Характерні високий вміст серотоніну в крові (>0,6 мкмоль/л), зниження екскреції норадреналіну <70,0 нмоль/добу та підвищення секреції мелатоніну >50,0 нмоль/добу. Ехографічно візуалізуються гіпопластична матка та маленкі яєчники зі слабко вираженим фолікулярним апаратом.

Ступінь функціональних можливостей яєчників оцінюють за результатами проби з пергоналом під контролем УЗД, секретії естрогенів, лапароскопії. Для проведення проби пергонал-500 дозою 150 МО/добу вводять внутрішньом'язово протягом трьох днів, а надалі дозою 225-300 МО/добу (максимальна кількість препарату 25 ампул). На позитивну пробу вказують поява симптому «зіниці», підвищення еластичності цервікального слизу, рівня естрадіолу в крові до 500-600 нг/л, збільшення об'єму яєчників та фолікулярного апарату. Якщо перераховані ознаки після введення пергоналу не виявляються, це свідчить про відсутність фолікулярного апарату в яєчниках. Остаточний діагноз встановлюють після біопсії гонад.

Для виключення ураження передньої частки гіпофіза проводять пробу з гонадоліберином. Одномоментно внутрішньовенно вводять 100 мкг гонадоліберину. Моніторинг секреції ЛГ та ФСГ здійснюють до введення препарату, а також кожні 15 хв протягом 2 год після введення. Підвищення секреції ЛГ та ФСГ у більш ніж 5 разів свідчить про збережену гонадотропну функцію гіпофіза і недостатню секрецію гонадоліберину.

Лікування синдрому «порожнього» турецького сідла має бути комплексним, його проводять спільно з терапевтом, невропатологом, ендокринологом.

При затримці статевого розвитку, пов'язаній з дефіцитом маси тіла, гормональна терапія протипоказана. Рекомендовано нейротропні препарати, симптоматичну терапію, вітамінотерапію, психотерапію, збалансоване висококалорійне харчування, ферментні препарати для нормалізації функції травного тракту.

За наявності гіпофункції яєчників унаслідок конституціональної недостатності передньої частки гіпофіза, що не асоціюється із затримкою росту, доцільно проводити циклічну вітамінотерапію (комплекс вітамінів групи В та глутамінова кислота по 0,25 г тричі на добу протягом 20 днів; вітамін Е та аскорбінова кислота максимальною дозою до 1 г на добу протягом 10 днів), фізіотерапевтичні процедури (ендоназальний електрофорез із кальцієм, імпульсний струм на білатеральні ділянки, вібромасаж), призначати нейротропні препарати. Важливою складовою лікування є дотримання режиму праці та відпочинку, раціональне харчування.

Терапію проводять під контролем показників базальної температури, результатів кольпоцитології, екскреції 17-КС та естрогенів протягом 3 міс. При контрольному огляді через півроку після закінчення лікування за умови закриття зон росту та відсутності вторинних статевих ознак пацієнткам віком старше 16 років для стимуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи призначають циклічну гормональну терапію естрогенами у низьких дозах, після чого застосовують гестагени.

Для лікування гіпоталамічних форм затримки статевого розвитку використовують препарати гонадоліберину (у пульсуючому режимі по 2 мкг підшкірно або внутрішньом'язово кожні 90 хв з 23:30 год до 7:30 год три ночі на тиждень протягом 6 тижнів).

Крім того, застосовують кломіфену цитрат. Препарат зв'язується з рецепторами 17β-естрадіолу в гіпоталамічних ядрах і, як наслідок, посилюються синтез та секреція

Таблиця 2. Практична класифікація варіантів затримки статевого розвитку

Генетично зумовлена група (характерний гіпергонадотропний стан)	Сімейні варіанти, хромосомні захворювання, гена патологія
Група центрального генезу (характерний стан гіпогонадотропного гіпогонадизму)	Вроджені чи набуті ураження гіпоталамуса та гіпофіза
Група периферійного генезу (характерний гіпергонадотропний стан)	Недостатність чи втрата яєчників, рефрактерність статевих органів
Група соматогенного генезу	Синдром мальабсорбції, хронічна ниркова патологія, ендотоксикація, недостатність ендокринних залоз, аліментарний фактор, анемія

### Затримка статевого розвитку центрального генезу

**Гіпоталамічний гіпогонадотропний гіпогонадизм** (гіпогонадотропний євнухїзм, синдром Кальмана, або ольфактогенітальний синдром). Етіологічним фактором захворювання є порушення функції гіпоталамічних структур під впливом спадкових чинників чи інфекцій та інтоксикацій, перенесених у ранньому дитячому віці. Як наслідок, виникають порушення, пов'язані з ізольованою гіпоталамічною недостатністю, дефектом розвитку центру нюху.

**Спадково зумовлені форми гіпогонадотропного гіпогонадизму:**

• *синдром Лоренса – Муна – Барде – Бідья*. Рівень захворюваності становить один випадок на 60 тис. пацієнтів. Захворювання має сімейний характер, що пов'язано з множинними дефектами гена, дегенеративними змінами ядер гіпоталамуса, зменшенням гангліозних клітин з розростанням на їх місці клітин глії.

Клінічна картина проявляється гіпогонадизмом, розумовою відсталістю, пігментним ретинітом, аномаліями розвитку кисті, ожирінням.

Лікування: дотримання дієти з обмеженням жирів, вуглеводів, висококалорійних страв, лікувальна фізкультура, гормональна терапія (тиреїдин по 0,05-0,2 г/добу протягом 5 днів з перервою на 2-3 дні, гонадотропні гормони, циклічна терапія статевими стероїдними гормонами упродовж 12-13 років).

Прогноз захворювання не досить сприятливий – розумова відсталість не зникає, на тлі деякого поліпшення

затримки росту та статевого дозрівання, інфантилізму, первинної аменореї. Біохімічні зміни полягають у вибіркового порушенні синтезу β-ланцюгів (ізольована недостатність ФСГ та ЛГ) або α-ланцюгів гонадотропнів (недостатність продукції ФСГ, ЛГ, ТТГ), що клінічно проявляється вторинним гіпотиреозом. Пацієнтки скаржаться на частий головний біль, відсутність менструацій та затримку статевого розвитку.

Гармонійний фізичний розвиток відмічається тільки у 25% пацієнток із затримкою статевого розвитку центрального генезу. При пангіпопітуїтаризмі спостерігається низький зріст, однак за відсутності порушень вмісту соматотропного гормону (СТГ) можуть зберігатися вікові зростові параметри. Затримка статевого розвитку зумовлена низькою секрецією гонадотропнів і, як наслідок, порушенням розвитку фолікулярного апарату яєчників, зниженням вироблення естрогенів. Проявом гормональної дисфункції є атрофічний тип піхвових мазків. При цьому соматичні аномалії відсутні, будова тіла пропорціональна, не спостерігаються або слабко розвинуті вторинні статеві ознаки, наявна гіпоплазія зовнішніх і внутрішніх статевих органів. При цитогенетичному обстеженні хворих завжди виявляється жіночий каріотип (46, XX).

У діагностиці вирішальне значення має рентгенографія черепа, при якій виявляють ознаки підвищеного внутрішньочерепного тиску (посилення пальцевих втиснень у склепінні кісток черепа), пошкодження в ділянці турецького сідла (широкий вхід, зміна розмірів, форми тощо). Зміни на енцефалограмі свідчать про гіпоталамічну недостатність, дисфункцію підкіркових

Продовження на стор. 52.

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

## Порушення статевого розвитку у дівчаток

Продовження. Початок на стор. 51.

гонадолиберинів і тропінів з наступним локальним впливом на біосинтез стероїдів у яєчників.

За наявності у визначеного контингенту пацієнток дефіциту СТГ застосовують соматотропні та гонадотропні гормони у поєднанні із залогом змінювальною терапією, негормональними анаболічними, ферментними препаратами, вітамінами. Лікування проводять спільно з ендокринологом.

За наявності пухлини ЦНС проводиться нейрохірургічна корекція.

Критеріями ефективності лікування є поліпшення показників фізичного та статевого розвитку протягом 3-6 міс і поява самостійних менструацій.

### Затримка статевого розвитку яєчникомого генезу (дисгенезія гонад)

Частота дисгенезії гонад становить 1 випадок на 10-12 тис. новонароджених, однак це захворювання – значуща соціальна та медична проблема. Причиною патології є природжений дефект статевих хромосом. Перебіг дисгенезії гонад має три основні клінічні форми: типова дисгенезія гонад (синдром Шерешевського – Тернера), чиста і змішана форми дисгенезії гонад.

#### Синдром Шерешевського – Тернера

Це хромосомна хвороба, що супроводжується характерними аномаліями фізичного розвитку, низькорослістю і статевим інфантилізмом (рис. 5).

Синдром Шерешевського – Тернера виникає внаслідок повної або часткової моносомії за X-хромосомою (45, X0). Під час поділу статевих клітин батьків порушується розходження статевих хромосом, в результаті чого замість нормальної кількості X-хромосом зародок отримує лише одну.

Уперше цю хворобу як спадкову в 1925 р. описав Н.А. Шерешевський, який вважав, що вона зумовлена недорозвиненням статевих залоз та передньої частки гіпофіза і поєднується з природженими вадами внутрішніх органів. У 1938 р. Г. Тернер виділив характерну тріаду ознак: статевий інфантилізм, шкірні крилоподібні складки на бічних поверхнях шиї та деформацію ліктьових суглобів. Синдром Шерешевського – Тернера – це єдина форма моносомії у живонароджених дівчаток. Слід зазначити, що лише у 50% пацієнток із цим синдромом спостерігається проста повна моносомія (45, X0); у решти (загалом 30-40%) хворих – різноманітний мозаїцизм і рідкісні варіанти делецій, ізохромосом, кільцевих хромосом.

Варіанти набору хромосом (каріотип), які виявляють при цитогенетичному дослідженні хворих:

- повна моносомія – 45, X0;
- мозаїчний набір – 45, X0/46, XX; 45, X0/47, XXX та ін.

Частота синдрому становить один випадок на 3 тис. живонароджених дівчаток.

Слід зазначити, що чіткого зв'язку виникнення цього синдрому з віком і будь-якими захворюваннями батьків не виявлено, проте вагітність зазвичай ускладнюється гестозом, загрозою мимовільного викидня, а пологи часто бувають передчасними і патологічними.

В ембріона первинні статеві клітини закладаються майже в нормальній кількості, однак у другій половині вагітності відбувається їхня швидка інволюція, і до моменту народження дитини кількість фолікулів у яєчнику порівняно з нормою різко зменшена або вони цілком відсутні. Це призводить до вираженої недостатності жіночих статевих гормонів, статевого недорозвинення, у більшості хворих – до первинної аменореї і безпліддя. Хромосомні порушення є причиною виникнення вад розвитку. Можливо, що супутні ауто-сомні мутації також відіграють певну роль у появі вад



Рис. 5. Пацієнтка із синдромом Шерешевського – Тернера (Баисова Б.И. и др. Гинекология: учебник под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко, 2011)

розвитку, оскільки існують стани, подібні до синдрому Шерешевського – Тернера, але без видимої хромосомної патології та статевого недорозвинення.

При синдромі Шерешевського – Тернера статеві залози зазвичай є недиференційованими сполучно-тканинними тяжами, що можуть містити елементи гонад. Рідше зустрічаються рудименти яєчників. Інші патологічні дані відповідають особливостям клінічних проявів. Найбільш важливими змінами кістково-суглобової системи є вкорочення п'ясткових і плеснових кісток, аплазія (відсутність) фаланг пальців, деформація променево-зап'ясткового суглоба, остеопороз хребців. Рентгенологічно при синдромі Шерешевського – Тернера турецьке сідло та кістки склепіння черепа не змінені. При обстеженні внутрішніх органів визначаються вади розвитку серця і великих судин, а також нирок. Виявляються рецесивні гени дальтонізму й інших захворювань.

Порушення кількості чи структури статевих хромосом зумовлює різке недорозвинення тканини яєчників і зниження продукції естрогенів. За відсутності фізіологічного гальмування естрогенами гонадотропної функції гіпофіза відбувається значне підвищення рівня ЛГ і ФСГ у крові хворих на синдром Шерешевського – Тернера. Підвищення рівня гонадотропних гормонів спостерігається вже в 9-11-річному віці, при цьому виділення ФСГ домінує над виділенням ЛГ, що може зумовлювати ранню діагностику цього синдрому.

Доведено, що вже від народження у дітей із синдромом Шерешевського – Тернера помітне відставання у фізичному розвитку. Лише приблизно в 15% підлітків затримка спостерігається в період статевого дозрівання. Для доношених немовлят характерні мала довжина (42-48 см) і маса тіла до 2500-2800 г. Характерними ознаками синдрому при народженні є надлишок шкіри на шиї та інші вади розвитку, особливо кістково-суглобової та серцево-судинної систем, лімфостаз. Обличчя хворих дуже нагадує обличчя сфінкса: зменшене підборіддя, широке перенісся і гіпертелоризм, епікант, птоз. Для немовляти властиві загальне занепокоєння, порушення смоктального рефлексу, зригування фонтаном, блювання.

Патологічні симптоми синдрому Шерешевського – Тернера наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Клінічні симптоми синдрому Шерешевського – Тернера та частота їх виявлення

Симптом	Частота, %
Низький зріст	100
Природжена лімфедема	65
Крилоподібні складки	65
Низька лінія росту волосся на шиї	75
Сплющена грудна клітка	55
Коротка шия	50
Вальгусне викривлення	45
Зміна нігтів на пальцях рук і ніг	75
Високе піднебіння	70

Затримка росту прогресує і стає явною у третини хворих до кінця першого року життя, в третини – у 2-5 років, у решти – після 6 років. Збільшення зросту переважно становить 2-3 см на рік, зростові «стрибки» відсутні, кінцевий зріст дорівнює 135-141 см. Маса тіла часто є надмірною. Кістковий вік на кілька років відстає від паспортного, згодом ця невідповідність збільшується.

У частини хворих в ранньому віці відмічається затримка психічного і мовленнєвого розвитку, що свідчить про патологію розвитку нервової системи. У дитини в ранньому дитячому віці характерний зовнішній вигляд:

- низький зріст;
- маленька нижня щелепа;
- відстовбурчені вуха;
- коротка шия з крилоподібними складками;
- низько розташована нижня лінія росту волосся на шиї;
- широка грудна клітка з далеко розставленими сосками;
- втягнені соски;
- наявність епікантуса;
- неправильний ріст зубів;

- опущені кути очей та рота;
- часте викривлення рук у ділянці ліктьових суглобів;
- опуклі нігті на коротких пальцях рук.

У період статевого дозрівання вторинні статеві ознаки не розвиваються. Статеве недорозвинення за наявності синдрому Шерешевського – Тернера вирізняється певною своєрідністю. Найбільш поширеними ознаками є геродермія (патологічна атрофія шкіри, що нагадує старечу), калиткоподібні великі статеві губи, висока промежина, недорозвинення малих статевих губ, дівочої перетинки та клітора, лійкоподібний вхід у піхву. Грудні залози у більшості хворих не розвинуті, соски розташовані низько. Вторинне оволосіння з'являється спонтанно і буває мізерним. Матка недорозвинена, статеві залози не розвинуті та представлені сполучною тканиною. Менструація відсутня.

У третини пацієнток наявні вади розвитку інших органів. Часто це вади розвитку серцево-судинної системи (незарощення міжшлуночкової перетинки та великої артеріальної протоки, коарктація аорти, звуження устя аорти), сечовивідних шляхів (недорозвиненість нирок, подвоєння сечоводів, подвоєна і підковоподібна нирка). Синдром Шерешевського – Тернера може супроводжуватися косоокістю, дальтонізмом.

Розумова відсталість у пацієнток із цим синдромом спостерігається рідко, проте дівчатка з каріотипом 45, X0 страждають на просторову дезорієнтацію і тому одержують низькі бали за виконання ігрових тестів і завдань з математики; водночас у вербальних тестах оцінка їх IQ має середні й високі значення. У психічному статусі хворих головну роль відіграє своєрідний інфантилізм з ейфорією в поєднанні з гарною практичною пристосованістю і задовільною соціальною адаптацією.

Слід зазначити, що повнота клінічних проявів, тактика і прогноз залежать від варіанту хромосомного набору. Доведено, що в осіб із синдромом Шерешевського – Тернера виявляється висока (58%) частота отитів. В 35% випадків запалення ускладнюється розвитком приглухуватості за провідним типом, що пояснюється аномалією будови середнього вуха. Відмічено схильність до розвитку цукрового діабету (62%), порушення функції щитоподібної залози. Існує ризик пухлинного переродження недорозвинених гонад, тому щорічно необхідно проводити УЗД органів малого таза. Недорозвиненість внутрішніх статевих органів призводить до вираженого статевого інфантилізму, продукція естрогенів знижується, а секреція гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ) різко підвищується в пубертатний і постпубертатний періоди. Описані випадки перебігу захворювання зі спонтанною пубертацією і навіть збереженою фертильністю, що, можливо, пов'язано з наявністю здорових клонів клітин у гонадах.

### Діагностика

З метою підтвердження діагнозу, окрім визначення характерної клінічної картини, необхідно проводити:

- експрес-метод – дослідження статевих хроматинів у клітинах букального епітелію; при мозаїчних варіантах захворювання з наявністю клонів, що містять дві X-хромосоми, в 11-20% випадків показники знаходяться в нормі;
- каріотипування; при моносомії виявляють каріотип 45, X0;
- гормональне дослідження – визначення рівнів естрадіолу, прогестерону, ФСГ, ЛГ, СТГ;
- кольпоцитологію;
- УЗД органів малого таза, органів черевної порожнини і нирок;
- рентгенологічне дослідження кисті з променево-зап'ястковим суглобом.

Диференційну діагностику синдрому Шерешевського – Тернера необхідно проводити насамперед із синдромом Нунан, при якому фенотипові прояви дуже схожі. Синдром успадковується за ауто-сомно-домінантним типом. На відміну від синдрому Шерешевського – Тернера при синдромі Нунан відсутня виражена затримка росту. Поширеною є розумова відсталість. Характерна ознака – вкорочення 5-го пальця руки, тоді як для синдрому Шерешевського – Тернера типовим є недорозвинення метатарзальних і метакарпальних кісток. Головна відмінність синдрому Нунан – нормальний вміст X-хроматину в ядрах слизової оболонки ротової порожнини і наявність нормального жіночого каріотипу 46, XX. При цьому синдромі можливі вагітність і народження дитини.

Подібна із синдромом Шерешевського – Тернера клінічна картина спостерігається також у гіпофізарного намізму. Захворювання має спадковий характер. Найбільш характерною клінічною ознакою є затримка росту і фізичного розвитку хворих. На відміну від синдрому Шерешевського – Тернера зазвичай не спостерігаються соматичні аномалії розвитку. Виявляється знижений рівень СТГ, а вміст статевих хроматинів є нормальним (каріотип 46, XX).

Природжена чи набута гіпофункція щитоподібної залози, що виникає внутрішньоутробно або у дітей віком до 3 років, за клінічною картиною подібна до синдрому Шерешевського – Тернера. Проте у цьому випадку відсутні соматичні аномалії, а наявні набряки за типом мікседеми, відмічається ріст волосся на обличчі та тілі (lanugo). Лабораторними методами дослідження виявляється знижений вміст гормонів щитоподібної залози, екскреція гонадотропних гормонів і 17-КС у межах норми, каріотип 46, XX.

Також слід проводити диференційну діагностику із синдромом Бонневі – Ульріха – аутосомно-домінантною хворобою, при якій у деяких хворих зберігається генеративна функція, спостерігається передача патологічного гена чи генів з покоління в покоління і відсутність характерної цитогенетичної картини моносомії.

Отже, з метою диференційної діагностики необхідними є визначення відсоткового складу статевих хроматинів

в епітеліальних клітинах слизової оболонки щокви; каріотипування; УЗД органів малого таза, грудної та щитоподібної залози; вагіно- та кольпоскопія; визначення рівнів ЛГ та ФСГ, естрогенів, прогестерону, ТТГ, тироксину в плазмі периферійної крові (табл. 4).

### Лікування

Лікування дітей із синдромом Шерешевського – Тернера має бути комплексним і проводиться у двох напрямках:

- з перших років життя показана терапія, що стимулює ріст (вітаміни, СТГ);
- реконструктивна хірургія природжених вад внутрішніх органів.

У науковій літературі наявні відомості про позитивну динаміку зросту при введенні гормона росту (соматотропін людини, нордитропін, сайзен тощо), за допомогою якого можна досягти збільшення остаточного зросту пацієнтки на 4-8 см.

Анаболічні стероїди (метандростенолон, ретаболіл) рекомендовано призначати низькими дозами і за наявності затримки осифікації (тобто кістковий вік відстає від паспортного більше ніж на 3 роки). Однак це лікування не запобігає розвитку остеопорозу і підвищеному ризику переломів.

Після досягнення дівчатками віку 12-13 років розпочинають терапію жіночими статевими гормонами мінімальними дозами; потім дозу поступово підвищують до рівня, необхідного для розвитку грудних залоз і статевих органів, появи оволосіння. Лікування сприяє фемінізації статури, розвитку жіночих вторинних статевих ознак, насиченню організму статевими гормонами, поліпшенню трофіки статевих органів, знижує підвищену активність гіпоталамо-гіпофізарної системи. Замість терапію жіночими статевими гормонами слід проводити протягом усього дитячого віку хворих.

Необхідно пам'ятати, що повне вилікування таких пацієнток неможливе. Прогноз при синдромі Шерешевського – Тернера є сприятливим, виняток становлять хворі з тяжкими природженими вадами серця і великих судин та нирковою гіпертензією. Лікування жіночими статевими гормонами сприяє збереженню якості життя пацієнток, однак абсолютна більшість з них залишається безплідною.

Ризик повторного народження дитини з синдромом в родині при нормальному каріотипі батьків не перевищує 1%.

### Чиста форма дисгенезії гонад

Чиста форма дисгенезії гонад (*синдром Сваєра, оваріальна дисгенезія*) – патологічний стан, який характеризується відсутністю нормально розвинених яєчників. При цитогенетичному дослідженні виявляється збереження обох хромосом, можлива наявність жіночого (46, XX), чоловічого (46, XY) каріотипу та мозаїцизму. Відповідно до каріотипу відсоток статевого хроматину в ядрах епітелію слизової оболонки рота може бути достатнім (14-20%), низьким або відсутнім. Може спостерігатися світіння Y-хроматину (наявність Y-хромосоми в каріотипі).

Етіологія: генні та хромосомні мутації, загибель первинних статевих клітин (гоноцитів) як наслідок несприятливого впливу на організм матері під час вагітності.

Клінічна картина: відсутність соматичних аномалій розвитку, пропорційна будова тіла, нормальний зріст; індивідуальна будова зовнішніх статевих органів, відсутність яєчників (гонадні тяжі), аменорея; відсутність розвитку грудних залоз; затримка дозрівання кісток; підвищення секреції гонадотропінів.

### Змішана форма дисгенезії гонад

Для цієї форми характерний каріотип 45X/46XY або мозаїцизм з обов'язковою наявністю Y-хромосоми чи її частини, статевий хроматин негативний.

Клінічна картина: відсутність соматичних стигм за наявності ознак вірилізації (різка недорозвиненість малих та великих статевих губ, гіпертрофія клітора, відсутність грудних залоз, незначно виражений гіпертрихоз). З одного боку на місці гонади визначається сполучнотканинний тяж, з іншого – дисгенетичне яєчко, яке може бути джерелом розвитку злоякісної пухлини (дисгерміноми, аденобластоми).

Лікування усіх форм дисгенезії гонад довготривале. Із пубертатного віку необхідно проводити пожиттєву замісну терапію, спрямовану на забезпечення пропорційного соматичного розвитку, зменшення статевих інфантилізму, підтримання розвитку вторинних статевих ознак, збільшення щільності кісткової маси, відновлення нервово-психічної рівноваги.

При змішаній формі слід видаляти чоловічі гонади для профілактики розвитку пухлин та усунення симптомів вірилізації. З косметичною метою виконують ампутацію клітора, пластичну операцію на шії (видаляють крилоподібні складки).

Медичні аспекти здоров'я жінки, № 2 (88), 2015 р.



Таблиця 4. Диференційно-діагностичні ознаки типової форми дисгенезії гонад та центральної форми затримки росту та статевих розвинутих

Показники	Типова форма дисгенезії гонад	Центральна форма затримки росту та статевих розвинутих
Зріст	Низький	Низький
Будова тіла	Диспластична	Пропорційна
Стигми	Наявні	Немає
Вади магістральних судин	Наявні	Немає
Кістковий вік	Відставання від календарного віку	Відставання від календарного віку
Матка	У вигляді тяжу	Невеликого розміру
Гонади	У вигляді тяжу	Невеликого розміру
Хромосомні аномалії	Наявні	Немає
Рівень гонадотропнів	Високий	Низький
Рівень гормона росту	Норма	Низький
Проба з гонадо-ліберинами	Негативна	Позитивна

## Анкета читателя

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? .....



# Bionorica®

Запалення сечових шляхів?  
Камені нирок?

## Канефрон® Н



-  німецька якість фітопрепарату
-  значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів<sup>1-3</sup>
-  потенціювання протизапальної терапії<sup>4</sup>



ПАНАЦІЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2012

## Розкриваючи силу рослин

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

### Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

**Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту. Р.П. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

**Джерело:** 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

**Виробник:** ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.  
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua

Е.А. Прилепская, А.В. Зайцев, ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

# Инфекции нижних мочевыводящих путей: альтернативный подход к терапии

Инфекции мочевых путей (ИМП) занимают первое место среди всех урологических заболеваний [5, 9, 12-14]. Они встречаются в поликлинической и госпитальной практике, а их доля в структуре внутрибольничных инфекций приближается к 40%. По локализации различают инфекции верхних и нижних (ИНМП) отделов мочевыводящих путей. В амбулаторной практике чаще наблюдаются случаи неосложненной ИМП. Кроме того, выделяют бессимптомную бактериурию, когда у больных обнаруживают лейкоциты и бактерии в 2 посевах мочи в титре  $10^5$ , при этом клинические проявления заболевания отсутствуют.

В связи с ростом резистентности большинства уропатогенов к имеющимся антибиотикам в настоящее время особое внимание уделяется связи между назначением антибиотиков, их коллатеральным повреждающим действием и развитием антибиотикорезистентности бактерий. Так, в регионах с высокой частотой назначения фторхинолонов отмечается более высокий уровень резистентности к этим препаратам по сравнению с регионами, где препараты этой группы назначаются реже [17].

Число новых антибиотиков, ежегодно одобряемых Food and Drug Administration (FDA) для применения в медицинской практике, неуклонно уменьшается (рис. 1) [14].

В США ежегодно регистрируют до 2 млн случаев заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными бактериями. Связанные с этим дополнительные расходы составляют около 20 млрд долларов. По оценкам European Medicines Agency и European Centre for Disease Prevention and Control, 25 тыс. смертей в Европе ежегодно являются прямым следствием антибиотикорезистентности бактерий, а общие затраты на лечение достигают 1,5 млрд евро [21].

Одним из ведущих механизмов развития антибиотикорезистентности признана способность некоторых бактерий формировать биопленки. Например, *Escherichia coli* – основной возбудитель ИМП в исследованиях *in vitro* в 63% случаев демонстрировала способность формировать биопленки [20].

Биопленка – это очаг инфекции, состоящий из одного вида микроорганизмов или сообщества различных видов, которые имеют свою структуру, принципы жизнедеятельности и жизнеобеспечения и системы защиты от неблагоприятных механизмов защиты хозяина и антимикробных средств [3]. В глубоких слоях биопленок микробы выдерживают дозы антибиотиков, которые в десятки и сотни раз превышают терапевтические концентрации [16].

Несмотря на имеющиеся утвержденные рекомендации по лечению ИМП, исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о неправильном назначении антибиотиков как в госпитальной, так и в амбулаторной практике.

**В настоящее время необходимость комплексного подхода к фармакотерапии урологических заболеваний находит свое отражение в рекомендациях более рационального применения антибактериальных препаратов, ограничении их применения при рецидивирующей ИНМП, лечении и профилактике урологических заболеваний с использованием препаратов растительного происхождения.**

К проблеме применения антимикробных средств при ИМП подходят более взвешенно. Результаты пилотного исследования J. Bleidom и соавт. (2010) показали, что при неосложненной ИМП эффективность антибиотиков и ибупрофена сопоставима [15]. То есть в ряде случаев достаточно устранить выраженное воспаление, давая организму возможность самостоятельно справиться с инфекцией.

В европейских рекомендациях (European Guidelines) по лечению инфекций в урологии (2014) в главе «Антимикробная профилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин» продолжительную или посткоитальную антимикробную профилактику для предупреждения рецидивирующих ИМП рекомендуется применять только после того, как устранение

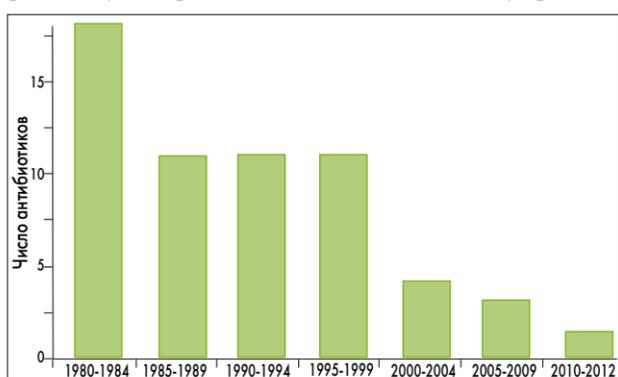


Рис. 1. Динамика числа антибиотиков, получивших одобрение FDA

поведенческих факторов риска и применение мер неантимикробной профилактики оказались неэффективными. Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии теперь следует применять только у беременных и пациентов, которым предстоит инвазивное вмешательство на мочеполовых путях [18].

По аналогии с European Guidelines в российских национальных рекомендациях «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» в разделе «Альтернативные методы лечения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей» также перечислены препараты для лечения и профилактики ИМП, не являющиеся антибиотиками [3].

Фитопрепаратом, который можно применять для лечения рецидивирующей ИМП, является Канефрон® Н («Бионорика SE», Германия). Это лекарственный препарат с оптимальным комплексным действием для лечения и профилактики хронических рецидивирующих ИМП (цистит, пиелонефрит) и мочекаменной болезни. Канефрон® Н также эффективно применяют для реабилитации пациентов, перенесших оперативное вмешательство на мочевыводящих путях. В состав препарата входят специальные экстракты золототысячника, любистка и розмарина, которые обеспечивают противовоспалительный, спазмолитический, антиадгезивный, противомикробный и мочегонный эффекты.

**Клинически доказано, что Канефрон® Н способствует уменьшению боли и резей при мочеиспускании, уменьшает число повторных обострений, повышает эффективность антибактериальной терапии [2, 7, 9].**

Препарат рекомендован для метафилактики мочекаменной болезни, способствует отхождению конкрементов и препятствует их образованию [1, 2], значительно снижает ирритативную симптоматику в послеоперационный период [4].

С учетом доказанной в клинических исследованиях эффективности препарата было проведено пилотное исследование, направленное на подтверждение возможности применения препарата Канефрон® Н в качестве монотерапии при остром неосложненном цистите. В исследование вошли 125 женщин, которые принимали Канефрон® Н в течение 7 дней. В любой момент по желанию каждая из участниц могла начать антибиотикотерапию. Через 7 дней терапию препаратом прекращали. Наблюдение за пациентками продолжали еще 30 сут. По разработанной балльной шкале оценивали выраженность симптоматики, а также результаты общих анализов мочи и крови.

Первичной конечной точкой служила частота нежелательных реакций на препарат в течение 7-дневной терапии препаратом Канефрон® Н. Вторичными конечными точками были процент пациенток, которым потребовалось лечение антибиотиками до 7-го дня, и доля пациенток, у которых на 7-й день отсутствовали симптомы ИНМП (дизурия, поллакиурия и императивные позывы) с выраженностью большей, чем средней степени (то есть пациентки, ответившие на лечение).

Ни у одной из 125 пациенток не было зарегистрировано побочных явлений, связанных с применением препарата. У 97,6% женщин не потребовалось лечение антибиотиками до 7-го дня, а общая доля пациенток, ответивших на лечение, составила 71,2%. Таким образом была продемонстрирована возможность применения препарата Канефрон® Н в качестве монотерапии при острых неосложненных ИНМП. Однако для подтверждения полученного результата необходимы дальнейшие исследования, включающие выборку большего объема [19].

Канефрон® Н успешно используют для профилактики рецидивов ИМП. В наблюдательном исследовании, проведенном Л.А. Сняжковой, у 91% пациенток с диагнозами «острый пиелонефрит» и «хронический цистит» на фоне инфекций, передающихся половым путем, после адекватного этиологического и патогенетического лечения было установлено отсутствие рецидивов заболеваний в течение 1 года при профилактическом применении препарата Канефрон® Н [10].

Под эгидой Российского общества акушеров-гинекологов (президент – академик РАН, профессор В.Н. Серов) было проведено многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование «Оценка опыта применения растительного лекарственного препарата Канефрон® Н у беременных». В работе оценивали медицинскую документацию 550 беременных, из которых 480 женщин наряду со стандартной антибиотикотерапией по поводу цистита, обострения хронического цистита или пиелонефрита либо гестационного пиелонефрита принимали Канефрон® Н. 70 женщинам была назначена только антибиотикотерапия (группа сравнения). Результаты исследования продемонстрировали, что динамика дизурических явлений при остром цистите

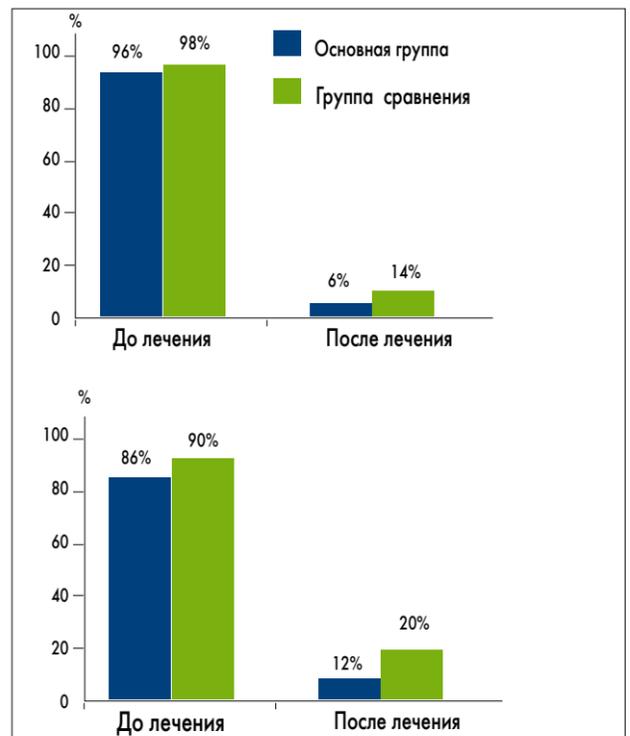


Рис. 2. Динамика дизурических явлений при остром цистите и обострении хронического цистита

и обострении хронического цистита статистически значительно лучше в группе женщин, получавших Канефрон® Н (рис. 2) [9].

Безопасность препарата доказана как в исследованиях на животных, так и клинически. Результаты анализа 19 исследований, в которые вошли 3327 пациентов, принимавших Канефрон® Н, в том числе 2270 беременных, подтвердили высокий профиль безопасности препарата [6].

**Таким образом, с учетом повышения резистентности уропатогенов к противомикробным препаратам в мировом масштабе необходим поиск альтернативной и синергической терапии. Канефрон® Н, растительный лекарственный препарат с подтвержденной эффективностью, может с успехом применяться для лечения и профилактики ряда неосложненных ИМП.**

## Литература

- Аляев Ю.Г. и соавт. Растительный лекарственный препарат Канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни // Урология. – 2010. – № 5. – С. 65-71.
- Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и соавт. Применение растительного препарата Канефрон Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью // Урология. – 2005. – № 4. – С. 29-33.
- Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Пушкар Д.Ю. и др. Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». – М., 2014.
- Мартов А.Т., Ермаков Д.В. Возможность применения препарата Канефрон Н в реабилитации пациентов после выполнения эндоскопических операций // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2012. – № 4. – С. 16-23.
- Моисеев С.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – № 5. – С. 3.
- Набер К.Г., Перепанова Т.С. Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний // РМЖ. – 2012. – С. 922-927.
- Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей // Врачебное сословие. – 2005. – № 4-5. – С. 1-4.
- Перепанова Т.С., Кудрявцев Ю.В., Хазан П.Л. Неосложненная инфекция мочевых путей // Consilium medicum. – 2003. – № 5. – С. 1.
- Серов В.Н., Баранов И.И., Ткаченко Л.В., Кукарека И.И., Протопопова Н.В. Оценка опыта применения комбинированного растительного препарата у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование) // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9.
- Сняжкова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекций мочевых путей // Урология. – 2009. – № 2. – С. 22-25.
- Яковлев С.В. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей // Consilium medicum. – 2001. – № 3. – С. 300-306.
- Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Суворова М.П. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального антибактериального препарата // Consilium medicum. – 2002. – № 4. – С. 10-21.
- Яковлев С.В., Деревянко И.И. Инфекция мочевыводящих путей. Учебно-методическое пособие для врачей. – М.: Медиа Медика, 2011.
- Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. – P. 44.
- Bleidom J., Gagyor I., Kochen M.M., Wegscheider K., Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (Ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? – results of a randomized controlled pilot trial // BMC Med. – 2010. – Vol. 26 (8). – P. 30.
- Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // Clin Microbiol Rev. – 2002. – Vol. 15 (2). – P. 167-193.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
- Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. // Urological infections European Guidelines, 2014.
- Naber K., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women – a pilot study. Planta Medica // J. Med. Plant Nat. Prod. Res. – 2013. – Vol. 79. – P. 1079-1288.
- Subramanian P., Shanmugam N., Sivaraman U., Kumar S., Selvaraj S. Antibiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterised patients in Pondicherry, India // Australas Med J. – 2012. – Vol. 5 (7). – P. 344-343.
- Uchil R.R., Kohli G.S., Katekhaye V.M., Swami O.C. Strategies to combat antimicrobial resistance // J Clin Diagn Res. – 2014, Jul. – Vol. 8 (7). – ME01-4.



## Екстрагенітальна патологія та вагітність: ПРАКТИКУМ

А.Ю. Лиманская, к. мед. н., ведущий научный сотрудник,  
Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, заведующая отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии  
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

# Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура при беременности: цифры и факты



А.Ю. Лиманская



Ю.В. Давыдова

**Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – заболевание крови, имеющее аутоиммунную природу, которое вызывается антитромбоцитарными антителами и/или циркулирующими иммунными комплексами, что воздействуют на мембранные гликопротеиновые структуры тромбоцитов и вызывают их разрушение клетками ретикулоэндотелиальной системы.**

Таблица 1. Основные причины развития тромбоцитопений при беременности

Тромбоцитопения	
не связанная с беременностью	<ul style="list-style-type: none"> <li>– первичная ИТП (1-4%)</li> <li>– вторичная ИТП (&lt;1%)</li> <li>– тромбоцитопения, вызванная приемом медикаментов (&lt;1%)</li> <li>– болезнь фон Виллебранда тип IIВ (&lt;1%)</li> <li>– врожденная тромбоцитопения (&lt;1%)</li> </ul>
связанная с беременностью	– гестационная тромбоцитопения (70-80%)
Тромбоцитопения, связанная с системными нарушениями	
специфичными для беременности	<ul style="list-style-type: none"> <li>– тяжелая преэклампсия (15-20%)</li> <li>– HELLP-синдром (&lt;1%)</li> <li>– острая жировая дистрофия печени (&lt;1%)</li> </ul>
неспецифичными для беременности	<ul style="list-style-type: none"> <li>– системная красная волчанка (&lt;1%)</li> <li>– антифосфолипидный синдром (&lt;1%)</li> <li>– вирусная инфекция (ВИЧ, гепатит С) (&lt;1%)</li> <li>– заболевания щитовидной железы (&lt;1%)</li> <li>– заболевания печени (&lt;1%)</li> <li>– тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (&lt;1%)</li> <li>– атипичный гемолитический уремический синдром</li> </ul>

Таблица 2. Тесты, необходимые для установки правильной причины развития тромбоцитопении

Рекомендуемые	Развернутый анализ крови Анализ на определение числа ретикулоцитов Мазок периферической крови Печеночные пробы Скрининг вирусных заболеваний (ВИЧ, ВГБ, ВГС)
Проводимые только при наличии клинических показаний	Антифосфолипидные антитела Антиядерные антитела Тесты для выявления дисфункции щитовидной железы (ТТГ, Т4 свободный, АТПО) Тест на выявление болезни Виллебранда типа IIВ Протромбиновое время АЧТВ Фибриноген Тест Кумбса (прямой)
Не рекомендуемые	Биопсия костного мозга Антитромбоцитарные антитела Содержание тромбопоэтина

Примечания: ТТГ – тиреотропный гормон; АТПО – антитела к тиреопероксидазе; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

### Введение

Тромбоцитопения является вторым после анемии наиболее распространенным заболеванием системы крови при беременности (табл. 1).

Снижение числа тромбоцитов  $<150 \times 10^9$  в третьем триместре беременности наблюдается в 6,6-11,6% случаев.

По данным Международной Рабочей группы ВОЗ, снижение числа тромбоцитов  $<100 \times 10^9$  считается определением тромбоцитопении и наблюдается в 1% случаев от общего числа всех беременностей (табл. 2).

Для ведения беременности и родов при ИТП необходим мультидисциплинарный подход: акушер-гинеколог, интернист, имеющий подготовку и опыт в клинике экстрагенитальной патологии, и гематолог.

### Роль гематолога заключается:

- в выявлении причины тромбоцитопении;
- оказании помощи оценки рисков для матери;
- рекомендации необходимого лечения тромбоцитопении.

### Задачи мультидисциплинарной команды:

- оценить предсуществующую тромбоцитопению (имела место до наступления беременности);
- оценить падение тромбоцитов при беременности как впервые выявленный диагноз, определить,

связано или не связано это с гестацией;

• оценить тромбоцитопению как проявление тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома, острой жировой дистрофии печени.

В таблице 3 приводится лечебная тактика ведения беременных с ИТП (Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy, American Society of Hematology 2013):

• беременным без симптомов кровотечения и числом тромбоцитов  $\geq 30 \times 10^9$  /л на сроке до 36 недель гестации (или ранее, если возможно досрочное родоразрешение) лечение не назначается;

• первая линия терапии – пероральные кортикостероиды или внутривенный иммуноглобулин;

• стартовая доза внутривенного иммуноглобулина – 1 г/кг массы тела;

Таблица 3. Лечебная тактика при ИТП и беременности

1-я линия терапии	2-я линия терапии	3-я линия терапии
Кортикостероиды (пероральные): – первичный ответ 2-14 дней – пиковый ответ 4-28 дней.  Внутривенный иммуноглобулин*: – первичный ответ 1-3 дня – пиковый ответ 2-7 дней	Внутривенный иммуноглобулин + кортикостероиды (пероральные)  Спленэктомия (2 триместр)	<b>Относительно противопоказано:</b> – антирезусный $\gamma$ -глобулин* – азатиоприн#  <b>Не показано, но описано в назначениях при беременности:</b> – циклоsporин А* – ритуксимаб* – агонисты рецепторов к тромбопоэтину*  <b>Абсолютно противопоказаны:</b> – циклофосфамид# – мофетил микофенолат#

Примечания: \* – уровень доказательности С; # – уровень доказательности D.

• предпочтительнее назначать преднизолон, чем дексаметазон, поскольку последний гораздо чаще проникает через плаценту;

• стартовая доза преднизолона составляет 1 мг/кг, при этом нет доказательств, что более высокая стартовая доза лучше, чем более низкая. Некоторые эксперты рекомендуют начинать с дозы 0,25-0,5 мг/кг.

Одной из патологий, которая приводит к выраженной тромбоцитопении при беременности, является HELLP-синдром. Диагностические критерии развития тромбоцитопении при данной патологии представлены в таблице 4.

	Критерии Martin, 1991	Критерии Sibai, 1993
<b>Гемолиз</b>	ЛДГ >600 ед/л	Патологические показатели мазка периферической крови (шистоциты – эритроциты, фрагментированные нитями фибрина) ЛДГ >600 ед/л Билирубин >1,2 мг/дл
<b>Уровень АСТ</b>	АСТ >40 ед/л	АСТ >70 ед/л
<b>Уровень тромбоцитов</b>	<150×10 <sup>9</sup> /л	<100×10 <sup>9</sup> /л

Примечания: ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 5. Обобщенные данные причин развития тромбоцитопений во время беременности

Нозология	Частота встречаемости во время беременности, %	Критерии диагностики	Лабораторные показатели	Клиническая симптоматика и данные объективного исследования	Патофизиология процесса	Необходимые дополнения
Гестационная тромбоцитопения	5-9	Дебют в конце II или начале III триместра. Нормальный уровень тромбоцитов вне беременности. Отсутствие неонатальной тромбоцитопении	Тромбоциты >70×10 <sup>9</sup> /л	Бессимптомно	–	Диагноз исключения. Восстановление числа тромбоцитов после родов. Отсутствие неонатальной тромбоцитопении
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	<1	Дебют в любом сроке гестации, чаще в I триместре. Тромбоцитопения отмечалась до беременности	Тромбоциты <100×10 <sup>9</sup> /л ± большие тромбоциты в мазке периферической крови	Петехии, кровоточивость десен, носовые кровотечения	Аутоиммунная природа Снижение тромбопоэза	Диагноз исключения. Имеет место неонатальная тромбоцитопения
Преэклампсия	5-8	Дебют на сроке >20 недель гестации	Протеинурия (>3 г/л в суточной моче)	САД >140 мм рт.ст. ДАД >90 мм рт.ст.	Системная эндотелиальная дисфункция. Неадекватная плацентация	Тромбоцитопения может предшествовать другим проявлениям преэклампсии. Может сохраняться после родов
HELLP-синдром	<1	В 70% случаев дебют в конце II или в III триместре. В 30% – послеродовый период	Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МГА). Увеличение АСТ, АЛТ, ЛДГ	САД >140 мм рт.ст. ДАД >90 мм рт.ст. В 20% случаев может развиваться без предшествующей гипертензии или протеинурии	Системная эндотелиальная дисфункция. Неадекватная плацентация	Вариант преэклампсии
Острая жировая дистрофия беременных	<0,01	Дебют – III триместр	Тромбоциты >50×10 <sup>9</sup> /л Увеличение АЛТ, АСТ, креатинина, лейкоцитов, мочевины, азота мочевины. Удлинение протромбинового времени, АЧТВ, снижение фибриногена, гипогликемия	Боли в правом верхнем квадранте брюшной полости.  Тошнота Рвота Печеночная энцефалопатия	Системная эндотелиальная дисфункция. Неадекватная плацентация. Имеется генетическая предрасположенность по LCHAD	МГА не характерна. Билирубин связанный >5 мг/дл. Дисфункция печени более выражена, чем при преэклампсии и HELLP-синдроме
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитический уремический синдром	<0,01	Дебют в любом сроке беременности, наиболее часто в III триместре или в послеродовом периоде	Микроангиопатическая гемолитическая анемия, увеличение креатинина, шистоциты в мазке периферической крови	Лихорадка, абдоминальная боль. Тошнота, рвота, головная боль, визуальные изменения. Психические нарушения	Наследственный дефицит ингибитора ADAMTS13 (ТТП). Нарушение регуляции комплемента (ГУС)	Активность ADAMTS13 <5%. Активность трансаминаз и уровень АД в норме



**Правильная оценка**

**даст возможность**

**адекватно**

**подобрать**

**лечение,**

**выбрать**

**необходимую**

**тактику ведения**

**беременности**

**и родов,**

**а также**

**обеспечить**

**постнатальное**

**наблюдение для**

**новорожденного**

# Современный взгляд на синдром гиперандрогении у пациенток пубертатного возраста

Синдром гиперандрогении является одним из самых частых гормональных нарушений у женщин репродуктивного возраста. Актуальность изучения гиперандрогении обусловлена высоким риском развития метаболических нарушений, сердечно-сосудистых расстройств и бесплодия. Однако в настоящее время этиология и патогенез данного заболевания все еще остаются не до конца ясными. Особенностью синдрома гиперандрогении является его манифестация в период полового созревания, определяющая необходимость проведения диагностики с применением наиболее информативных методов именно в этот период. И поэтому основная роль в своевременном установлении диагноза гиперандрогении принадлежит врачу-эндокринологу.

4-5 июня 2015 года в г. Харькове под эгидой ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьковской медицинской академии последипломного образования и Харьковского национального медицинского университета состоялась 59-я научно-практическая конференция с международным участием «Украинская школа эндокринологии». В рамках этого мероприятия ведущие отечественные специалисты рассмотрели множество докладов, посвященных современным представлениям о механизмах развития различных эндокринных патологий, новейшим диагностическим и терапевтическим технологиям в лечении эндокринных заболеваний, в том числе и гиперандрогений. Наше внимание привлек доклад заведующей отделом эндокринологии ГУ «Институт охраны детей и подростков НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Елены Анатольевны Будрейко «Дифференциальная диагностика гиперандрогений у девочек пубертатного возраста», который представляет особый интерес для акушеров-гинекологов. Предлагаем читателям ознакомиться с его кратким обзором.

Гиперандрогения – патологическое состояние, обусловленное воздействием избытка андрогенов на органы и ткани-мишени. Гиперандрогения зависит не только от гиперпродукции мужских половых гормонов яичниками и/или надпочечниками, но и от избыточной трансформации андрогенов-предшественников в андрогенчувствительных тканях в более активные формы (тестостерон, дигидротестостерон). Кроме того, при гиперандрогении в случае повышенной чувствительности органов-мишеней (кожи) к тестостерону и дигидротестостерону часто отмечается увеличение утилизации андрогенов, а также снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ).

Как известно, синдром гиперандрогении чаще встречается у женщин молодого возраста, нежели у мужчин. При этом нарушения менструального цикла (аменорея, олигоменорея) являются не единственными проявлениями данной патологии. Довольно часто синдром гиперандрогении сопровождается как общей вирилизацией (огрубение голоса, уменьшение молочных желез, увеличение мышечной массы, увеличение соотношения окружности талии к окружности бедер как следствие преимущественного скопления подкожной клетчатки на туловище), так и вирилизацией наружных половых органов (гипертрофия клитора, больших половых губ).

Также может отмечаться гипоплазия внутренних половых органов. Помимо этого при гиперандрогении нередко наблюдаются изменения кожи и ее придатков – гиперандрогенная дермопатия (повышенная сальность кожи и, как следствие, себорейный дерматит, угревая сыпь и фурункулез), гирсутизм, андрогенная алопеция.

Гирсутизм – избыточный рост терминальных волос у женщин, напоминающий таковой у мужчин (на подбородке, верхней части груди – в области грудины, верхней части спины и живота). Согласно общепринятой классификации и визуальной шкале Ферримена-Голлвея (рис.) гирсутизм можно разделить на: физиологический –  $\leq 10$  баллов, пограничный – 11-13 баллов, и патологический –  $\geq 14$  баллов. Так, в средней полосе Российской Федерации и в Украине средний показатель гирсутизма у женского населения составляет  $4,5 \pm 0,1$ . Для сравнения физиологический гирсутизм у жительниц Кавказа –  $9,5 \pm 0,6$  балла. Стоит заметить, что для пограничного и патологического гирсутизма с учетом национальных особенностей и возраста характерно наличие гипертрихоза – избыточного роста пушковых и терминальных волос в тех местах, где обычный волос является нормой как у женщин, так и у мужчин.

Причины гиперандрогении у девочек весьма разнообразны и включают нарушения как функционального,



Е.А. Будрейко

так и опухолевого генеза в органах, продуцирующих андрогены (яичники и/или надпочечники). Кроме того, данная патология может развиваться на фоне нарушения баланса между различными фракциями андрогенов вследствие активизации или снижения их связывания белками и ростом уровня свободных (несвязанных) андрогенов крови. Еще одной причиной является увеличение числа андрогеновых рецепторов или повышение их чувствительности к андрогенам на фоне нормальной их концентрации (в последнем случае развивается идиопатический гирсутизм). Стоит также отметить, что при повышенной активности 5 $\alpha$ -редуктазы (энзим, превращающий в коже тестостерон в более активный андроген – дигидротестостерон), то есть при изменении ферментативной активности на различных этапах трансформации андрогена, риск развития синдрома гиперандрогении значительно увеличивается.

Итак, рассмотрев основные клинические проявления, а также факторы, влияющие на формирование синдрома гиперандрогении, следует более детально изучить физиологическую роль андрогенов, а также их непосредственное воздействие на различные системы и функции организма. Как известно, половым стероидным гормонам (в том числе андрогенам) отводится основная роль в различных процессах, начиная от участия в сложных процессах созревания костной ткани (усиление остеосинтеза, рост костной ткани, окостенение эпифизарных хрящей), выработки  $\beta$ -эндорфинов, факторов роста и инсулина, а также синтеза липидов различной плотности, и заканчивая стимуляцией функции сальных желез и волосяных фолликулов, участием в развитии лобкового, подмышечного оволосения и регуляции полового поведения (регуляция либидо и половой потенции). Также доподлинно известно об анаболическом свойстве андрогенов (усиление процессов синтеза белка в организме, нарастание мышечной ткани) и их немалой значимости в процессах водно-электролитного обмена (задержка жидкости и некоторых электролитов).

Исходя из того, что андрогены имеют такой широкий спектр воздействия на организм человека, его можно разделить на несколько условных категорий:

- внутригонадное действие: процессы образования доминантного фолликула, рост фолликула, регрессия фолликула в яичниках, при высоких концентрациях – атрезия фолликула;
- периферическое воздействие: атрофические процессы в эндометрии и миометрии, гипоплазия матки, атрофия железистой ткани молочной железы, подавление лактации;
- центральное воздействие: регуляция секреции гонадотропного релизинг-гормона и гонадотропина по принципу обратной связи, подавление секреции фолликулостимулирующего гормона путем стимуляции ингибина в клетках гранулезы.

Что же касается биосинтеза андрогенов, то, несмотря на способность некоторых органов и тканей продуцировать андрогены (печень, кожа, жировая и мышечная ткани), основными их источниками все же являются надпочечники и яичники. При этом объем суточной продукции андрогенов в яичниках и коре надпочечников различается. К примеру, в ранней фолликулиновой фазе дневная продукция андрогенов надпочечниками превышает таковую в яичниках, а по мере созревания фолликула андростендион и тестостерон в большем количестве секретируются яичниками (F. Fruzzetti et al. 1995).

Немаловажно, что определяющим моментом в биосинтезе андрогенов является строгая последовательность реакции гидроксирования с участием ферментов семейства цитохром P450, строго специфичных для каждого субстрата (P45017a, P45011b, P450C21 и P450C18).

## Гирсутизм: полуколичественная оценка по Ferriman-Gallwey

Патологическое число > 8

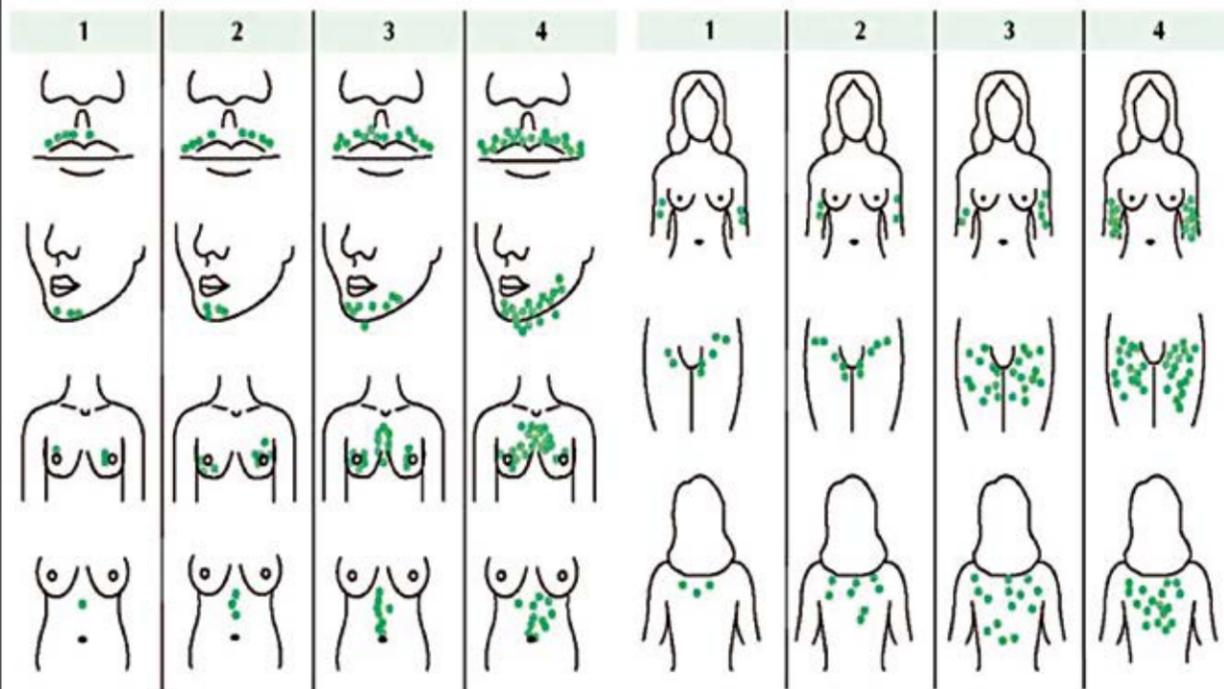


Рис. Гирсутизм. Визуальная шкала Ферримена-Голлвея

К одним из наиболее распространенных причин нарушения стероидогенеза относятся врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Самой распространенной (классической) формой ВДКН (90-95% случаев) является недостаточность 21-гидроксилазы (простая вирилизующая и сольтерияющая формы врожденной гиперплазии коры надпочечников), которая характеризуется дефицитом кортизола и альдостерона (из-за нарушения синтеза 11-дезоксикортизола из 17-гидроксипрогестерона и нарушения синтеза 11-дезоксикортикостерона из прогестерона), а также избытком надпочечниковых андрогенов (преимущественно андростендиона). Симптомы ВДКН (высокорослость в раннем пубертатном периоде и низкий окончательный рост, раннее закрытие зон роста, выраженное лобковое и подмышечное оволосение, гирсутизм или гипертрофия клитора, аменорея, олигоменорея у женщин) характерны именно для неклассической ее формы и чаще встречаются у детей старшего возраста, в пубертатном периоде и у взрослых (чаще у женщин).

Особого внимания заслуживает рассмотрение влияния инсулина на стероидогенез в яичниках:

- гиперсекреция инсулина стимулирует выработку андрогенов тека-клетками яичников;
- андрогены нарушают нормальное развитие фолликулов, приводя к множественной атрезии;
- избыток инсулина усиливает выброс лютеинизирующего гормона в ответ на стимуляцию гипофиза гонадолиберинном, что приводит к увеличению выработки андрогенов тека-клетками яичников;
- избыток инсулина снижает синтез ГСПГ печенью, что приводит к увеличению свободного (биологически активного) тестостерона.

Исходя из вышеизложенного, становится понятно, что любые нарушения стероидогенеза в яичниках или в коре надпочечников, например, вследствие СПКЯ или ВДКН, приводят к серьезным сбоям в продукции андрогенов, что и является одной из первопричин развития гиперандрогении.

На первой международной конференции Национального института здоровья США (NIH) в 1990 г. впервые был рассмотрен вопрос диагностики СПКЯ. В результате основными его критериями было принято считать нарушение менструального цикла (олиго- или ановуляция), а также клинические и гормональные признаки гиперандрогении при отсутствии других причин (гиперпролактинемия, ВДКН, синдром Кушинга, тиреоидная патология, прием лекарственных препаратов). Однако в 2003 г. в Нидерландах на Международном консенсусе объединенных рабочих групп Европейского общества человеческой репродукции и эмбриологии и Американского общества репродуктивной медицины (European Society of Human Reproduction and Embryology & American Society for Reproductive Medicine – ESHRE & ASRM) была впервые достигнута договоренность о необходимости присвоения результатам ультразвуковой диагностики (УЗД) статуса равноправного диагностического критерия в оценке структуры ткани яичников и их размеров. В результате чего последним критерием диагностики СПКЯ стало наличие признаков «поликистозных яичников» по данным УЗД (табл. 1).

Возрастные особенности клинических проявлений гиперандрогении у девочек в препубертатном периоде (преждевременное аденархе) характеризуются ранним оволосением лобковой области (реже – лобковой и аксиллярной области), появлением запаха пота, увеличением скорости роста (не более чем на 2 единицы по стандартному отклонению – SD) и костного созревания (не более чем на 2 года от фактического). В пубертатном периоде у девочек с гиперандрогенией обычно наблюдаются гирсутизм, жирная себорея, угревая сыпь, нарушение менструального цикла, а также наличие признаков поликистоза яичников по результатам УЗД.

Алгоритм обследования девочек с гиперандрогенией должен включать:

- определение уровня гонадотропных гормонов и пролактина;
- определение основных стероидов: общего и свободного тестостерона, 17-ОН-прогестерона, дегидроэпиандростендиона сульфата, андростендиона;

- определение уровня ГСПГ;
  - УЗД яичников;
  - определение уровней иммунореактивного инсулина и глюкозы для исключения инсулинорезистентности.
- Как мы уже выяснили, одними из основных причин нарушения стероидогенеза являются СПКЯ и ВДКН, однако для исключения возможной неэффективности терапии и определения направления лечения существует необходимость в дифференциальной диагностике этих заболеваний (табл. 2).

#### Функциональные пробы

Для подтверждения овариального происхождения андрогенов используют методы функциональных проб, в частности тест с аналогом люлиберина, при котором определяют уровень 17-ОН-прогестерона, андростендиона и тестостерона через 24 ч после введения аналога (диферелин 0,1 п/к). Повышение уровня 17-ОН-прогестерона и андростендиона в два и более раз свидетельствует об овариальном происхождении гиперандрогении. Для подтверждения надпочечникового происхождения андрогенов используют тест с синакеном (25 мг в/в). Повышение уровня 17-ОН-прогестерона и дегидроэпиандростендиона сульфата через 60 мин после введения синактена более чем в два раза, свидетельствует о функциональной надпочечниковой гиперандрогении.

Яичниковая (овариальная) гиперандрогения диагностируется:

- при появлении аменореи или олигоменореи после периода нормальных регулярных менструаций. Часто манифестирует после стрессовых ситуаций, прослеживается также отягощенная наследственность;
- при наличии женского морфотипа с умеренно выраженным гирсутизмом и ожирением по женскому типу;
- при увеличении яичников и поликистозе яичников по данным УЗД и при лапароскопии, а также при наличии ановуляции на фоне относительной и абсолютной гиперэстрогении;
- по результатам лабораторных данных и гормональных проб: высокий уровень тестостерона, лютеинизирующего гормона, повышенный индекс лютеинизирующего/фолликулостимулирующего гормонов, иногда гиперпролактинемия, а также положительная проба с хорионическим гонадотропином и др.

Надпочечниковая (адреналовая) гиперандрогения диагностируется:

- при характерном анамнезе (наследственность, позднее менархе, нарушение менструальной функции);
- при специфическом морфотипе со значительным гирсутизмом, гипоплазией половых органов и молочных желез, слабым развитием подкожно-жирового слоя;
- при наличии положительных результатов обследования (ановуляция, аменорея, неполноценность лютеиновой фазы цикла и др.);
- при определении по результатам лабораторных данных и гормональных проб высоких показателей: 17-кетостероида, дегидроэпиандростендиона сульфата, дегидроэпиандростендиона, тестостерона, 17 $\alpha$ -гидропрогестерона, а также при положительной пробе с дексаметазоном и адренкортикотропным гормоном;
- при раннем закрытии зон роста по данным рентгенографического исследования.

Диагностика гиперандрогении у девочек должна осуществляться не ранее чем через 1-2 года после менархе. Наибольшую диагностическую ценность имеет выявленная при лабораторном анализе олигоменорея, продолжающаяся более 2 лет. Ультразвуковая картина мультифолликулярных яичников у подростков должна оцениваться в совокупности с другими клиническими проявлениями. У детей больше внимания должно уделяться исключению неклассической формы ВДКН.

Медикаментозная терапия гирсутизма, акне и нарушений менструального цикла является методом первой линии в лечении СПКЯ (табл. 3).

В случае неэффективности медикаментозной терапии показано оперативное лечение. В настоящее время на смену устаревшим методам оперативных вмешательств (лапаротомия), характеризующимся высокой вероятностью последующего развития спаечного процесса, пришли более безопасные в плане послеоперационных осложнений и менее травматичные хирургические методики (лапароскопия с электрокаутеризацией поликистозных яичников). При этом оперативное лечение СПКЯ является наиболее эффективным по сравнению с другими методами и приводит к восстановлению менструального цикла у 95% и устранению бесплодия у 87% женщин (Р.А. Манушарова, Р.Г. Чарекишвили, 2003).

Подготовил **Антон Вовчек**



Признак	Комментарий
Количество фолликулов, расположенных по периферии яичника, 12 и более	Подсчет производится в продольном, поперечном и передне-заднем сечениях яичников; поликистоз яичников может встречаться у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК) или на фоне стимуляции в цикле экстракорпорального оплодотворения
Диаметр фолликулов 2-9 мм	При наличии доминантного фолликула >10 мм или желтого тела – повторить УЗД в следующем цикле
Увеличение овариального объема >10 см <sup>3</sup>	Исследование проводится в раннюю фолликулярную фазу на 3-5-й дни цикла
Упрощенная формула подсчета: 0,5 × длина × ширина × толщина	Измерение объема гиперэхогенной стромы, составляющей, как правило, >25% объема яичников

Показатель	ВДКН	СПКЯ
Морфотип	Интерсексуальный	Женский
Гирсутизм	II-III степени	Незначительный – I степень
Менструальный цикл	Неустойчивый, реж «нестойкая» олигоменорея	Олигоменорея с менархе
Генеративная функция	Невынашивание беременности – 90%, бесплодие – 10%	Бесплодие – 90%
Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны	<1,5	>2,5-70
Дегидроэпиандростендиона сульфат	100%	30-35%
УЗД	Норма или мультифолликулярные яичники	Чаще I тип поликистозных яичников

Лекарственные средства	Механизм действия/группы
КОК Агонисты люлиберина ± эстрогены	Супрессия продукции овариальных андрогенов
Кетоканазол Кортикостероиды	Супрессия продукции адреналовых андрогенов
Ципротерона ацетат Спиронолактон Флутамид	Антиандрогены
Финастерид	Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы
Метморфин Тиазолидины (глитазоны)	Сенситайзеры инсулина

Н.В. Скрипник, д. мед. н., професор, завідувач кафедри ендокринології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

# Поголення йододефіциту — ключ до розвитку країни

«Йодний дефіцит – загроза соціально-економічному розвитку багатьох країн. Проблема йододефіциту – глобальна проблема, що потребує вирішення» (заступник голови Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні Руді Лухманн).  
Ще у 20-ті роки ХХ століття D. Marine писав, що «ендемичний зоб може бути викреслений з переліку захворювань людини так швидко, як тільки суспільство вирішить докласти необхідних зусиль у цьому напрямку».



Н.В. Скрипник

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) стали однією з найпоширеніших ендокринних патологій як у дітей, так і у дорослих. Висока частота захворювань ЩЗ залежить від багатьох причин, серед яких найвагомішими вважають припинення централізованої йодної профілактики, техногенне забруднення довкілля, негативні зміни структури харчування значної частини населення за нових соціально-економічних умов. Гострою проблемою залишається профілактика йододефіцитних захворювань (ЙДЗ), таких як зоб, зниження функції ЩЗ, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, вроджені аномалії, кретинізм, затримка фізичного та статевого розвитку, викидні, безплідність. За даними ВООЗ, патологічні стани, викликані дефіцитом йоду, посідають третє місце у списку 38 найбільш поширених неінфекційних захворювань; 2 млрд людей (третина населення світу) піддаються ризику розвитку ЙДЗ, у тому числі більше ніж 500 млн людей проживають у регіонах із тяжким дефіцитом йоду; у 740 млн чоловік діагностується ендемічний зоб; у 40 млн виявляється виражена розумова недостатність внаслідок нестачі йоду. Тому вивченню проблеми йодного забезпечення надається важливе значення. У різних країнах на державному рівні впроваджуються програми профілактики та ліквідації ЙДЗ. Основними координаторами цих програм є відповідні національні комітети, координаційні ради, ВООЗ, ЮНІСЕФ, ICCIDD.

Враховуючи різноманіття впливу гормонів ЩЗ на низку фізіологічних функцій, стає очевидним, що їх дефіцит сприяє розвитку тяжких змін всіх без винятку органів і систем. Дефіцит гормонів ЩЗ в організмі призводить до порушення водно-електролітного, білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, спричиняючи морфофункціональні та біохімічні зміни в різних органах і системах (табл. 1).

Дефіцит йоду в організмі людини спричиняє цілу низку патологічних змін. Спектр ЙДЗ у кожному віці має свої особливості: для плода – це спонтанні викиди, мертвонароджуваність, вроджені вади розвитку, перинатальна смертність; для немовляти – вроджений гіпотиреоз, дитяча смертність, при вираженому дефіциті йоду – ендемічний неврологічний кретинізм; у дітей та підлітків – це затримка фізичного і психічного розвитку, юнацький гіпотиреоз, зростання патологічних змін ЩЗ, частоти виникнення вузлових форм зобу, аутоімунного тиреоїдиту тощо, висока захворюваність та схильність до хронічних захворювань, погіршення інтелектуальних здібностей, у дівчаток-підлітків – порушення у становленні репродуктивної системи; у вагітних – невиношування вагітності, передчасні пологи, у решті дорослих – гіпотиреоз, зоб, зниження розумової функції, підвищена сприйнятливості до радіаційного опромінення, безпліддя. Найфатальнішим наслідком дефіциту йоду є народження розумово неповноцінних дітей. Встановлено, що у світі проживають 50 млн осіб з розумовою відсталістю, спричиненою йододефіцитом. Отже, несвоєчасне вирішення цієї проблеми може загрожувати інтелектуальному потенціалу населення України (табл. 2, 3).

Проблема захворювань, що виникають внаслідок нестачі йоду, давно відома як проблема ендемічного зоба. Термін «йододефіцитні захворювання» був уведений ВООЗ у 1983 році, після того як Хетцель сформулював поняття ЙДЗ. Стало зрозумілим, що йодний дефіцит викликає не тільки захворювання ЩЗ, але й багато інших порушень, зумовлених недостатністю тиреоїдної регуляції. Нестача йоду в докількі зареєстрована в обширних регіонах землі. Йододефіцитні території у світі є на всіх континентах. В Україні до регіонів з нестачею йоду належать 7 західних

областей (Волинська, Закарпатська, Івано-Франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська, Чернівецька). На сьогодні дефіцит йоду спостерігається у багатьох інших областях держави (Донецька, Сумська, Житомирська, Київська, Чернігівська, Луганська, Республіка Крим).

У 1985 р. створено Міжнародну раду з контролю за йододефіцитними захворюваннями (ICCIDD), яка тісно співпрацює з ВООЗ та ЮНІСЕФ. У 1990 році ЙДЗ було визнано як важливу медико-соціальну проблему у 118 країнах світу (WHO/UNICEF/ICCIDD), а історична резолюція закликала ліквідувати до 2000 року дефіцит йоду як проблему суспільного здоров'я. Ліквідація спричинених дефіцитом йоду захворювань означає вирішення однієї з глобальних проблем людства. Усунення йодного дефіциту – цілком реальна справа, наслідком

якої стане суттєве поліпшення здоров'я населення. Тому вже в 1990 році на сесії ООН було прийнято звернення до всіх країн світу із закликом спрямувати зусилля на ліквідацію ЙДЗ. На думку експертів ВООЗ, ліквідація ЙДЗ є одним із найважливіших завдань охорони здоров'я наприкінці другого та на початку третього тисячоліття.

Таблиця 2. Значення тиреоїдних гормонів в організмі

Період життя	Гормони щитоподібної залози
Антенатальний період	Беруть участь у формуванні ЦНС; впливають на ріст плода, процеси кісткоутворення, дозрівання легеневої і печінкової тканин, становлення системи імунітету, формування органа слуху
Полнатальний період	Впливають на всі види обміну речовин, синтез РНК і білка, ріст клітин; підвищують захисні механізми організму щодо інфекційних хвороб, злоякісних пухлин; посилюють абсорбцію заліза; стимулюють еритропоєз
Репродуктивний період	Стимулюють диференціацію гранульозних клітин; гальмують фолікулолітичну і підвищують лютеїнізуючу функції гіпофіза; посилюють чутливість яєчників до гонадотропних гормонів; посилюють чутливість ендометрію до естрогенів; сприяють становленню двофазного менструального циклу; разом із статевими стероїдами стимулюють у пубертатний період завершення фізичного, статевого і психічного диференціювання; з настанням вагітності тиреоїдні гормони стимулюють розвиток жовтого тіла в яєчнику

Таблиця 3. Вплив нестачі йоду на здоров'я людини

Категорія	Вплив нестачі йоду на здоров'я людини
Плід	Висока перинатальна смертність Вроджені аномалії розвитку Неврологічний кретинізм: відставання психічного розвитку, глухонімота, спастична диплегія Мікседематозний кретинізм: затримка фізичного розвитку, відставання у психічному розвитку Психомоторні порушення
Немовлята	Висока смертність Вроджений зоб Вроджений гіпотиреоз
Діти та підлітки	Зоб Ювенільний (субклінічний) гіпотиреоз: зниження інтелекту, затримка фізичного розвитку, порушення становлення репродуктивної функції
Дорослі	Зоб Субклінічний гіпотиреоз: зниження інтелектуальної та фізичної спроможності, схильність до гіперхолестеринемії
Жінки репродуктивного віку	Зоб Анемія Порушення репродуктивної функції: неплідність, невиношування вагітності, передчасні пологи

Таблиця 4. Критерії тяжкості зобної ендемії (ВООЗ, 1996)

Показник	Ступінь тяжкості		
	легкий	середній	тяжкий
Зоб (пальпаторно або за даними УЗД), % дітей допубертатного віку (7-12 років)	5-19,9	20-29,9	≥30,0
Вузлові форми зобу, %	<5	5-10	>10
Індекс Ленца-Бауера	≥1:6	1:6-1:3	1:3-1:1
Йодурія, мкг/л	90-50	49-20	<20
ТТГ більше 5 МО/л при неонатальному скринінгу, %	3-19,9	20-39,9	≥40
Медіана тиреоглобуліну сироватки крові	10-19,9	20-39,9	≥40

Таблиця 1. Фізіологічні ефекти тиреоїдних гормонів

Метаболічні процеси, органи, тканини	Характер впливу тиреоїдних гормонів
Споживання тканинами кисню, термогенез	Значно підвищують (виражений калоригенний ефект)
Білковий обмін	У фізіологічних кількостях стимулюють синтез білка
Вуглеводний обмін	Стимулюють всмоктування вуглеводів у кишечнику, глюконеогенез і глікогеноліз, підвищують глікемію
Жировий обмін	Стимулюють синтез холестерину, але одночасно посилюють його катаболізм і виведення з жовчю, що знижує холестеринемію. Стимулюють ліполіз
Ріст і формування кісток	Стимулюють ріст, сприяють проявленню анаболічного ростового ефекту СТГ та інсуліну, сприяють дозріванню і диференціюванню кісток
Обмін вітамінів	Сприяють синтезу вітаміну А із провітаміну
Гемопоез	Стимулюють всмоктування у кишечнику вітаміну В <sub>12</sub> і еритропоєз
Центральна нервова система	Забезпечують нормальне дозрівання і диференціювання головного мозку
Кишечник	Стимулюють моторну функцію
Статеві залози	Необхідні для нормального розвитку статевих залоз і продукції статевих гормонів

З метою оцінки тяжкості йодного дефіциту використовують рекомендації, визначені ВООЗ/ЮНІСЕФ/ICCIDD: частота зоба за даними пальпаторного обстеження і тиреомегалії за даними УЗД, медіана екскреції йоду з сечею, рівень ТТГ, рівень тиреоглобуліну сироватки крові.

Згідно з зазначеними епідеміологічними критеріями при медіані йодурії менше ніж 20 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду тяжким; при медіані йодурії 20–49 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду помірним; при медіані йодурії 50–99 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду слабким. При цьому, якщо медіана концентрації йоду в сечі перевищує 100 мкг на літр, то це засвідчує відсутність дефіциту йоду у певній популяції. При медіані йодурії 100–199 мкг/л споживання йоду вважають нормальним та забезпеченість йодом оптимальним; при медіані йодурії 200–299 мкг/л споживання йоду вважають більше потрібним, та забезпеченість йодом може створити незначний ризик надмірного споживання для всього населення; при медіані йодурії більше або рівне 300 мкг/л споживання йоду вважають надмірним, існує небезпека негативних наслідків для здоров'я (йод-індукованого гіпертиреозу, аутоімунних захворювань ЩЗ). У дітей шкільного віку концентрацію йоду в сечі понад 500 мкг/л пов'язують із збільшенням об'єму ЩЗ, що дає негативні наслідки хронічного надлишку йоду (табл. 4).

Західний регіон України, що представлений різними клімато-географічними зонами (гори, передгір'я, рівнини),

вважався найбільшим ендемічним регіоном щодо зоба з поширеною патологією серед усіх верств населення. Перші літературні згадки про зобну ендемію в західних областях України з'явилися в 1898 р., коли Цехановський та Урбанік опублікували статистичні дані, що ґрунтувалися на звітах повітових лікарів щодо випадків зоба у рекрутів. Тоді найбільшою була поширеність випадків зоба і кретинізму серед населення Прикарпаття – відповідно 32,4 і 0,2%. Починаючи з 1946 р. за завданням Міністерства охорони здоров'я УРСР проведено масові обстеження населення західних областей України. Під керівництвом професора А.А. Гаргаш'яна у 1952–1957 рр. проведено кілька експедицій, метою яких було вивчення поширеності ендемічного зоба в окремих регіонах області і організація безпосередньо на місці заходів зі зниження захворюваності на зоб. На сьогодні питання епідеміології захворювань ЩЗ в умовах йодної недостатності в Україні знаходяться в центрі уваги таких вчених, як В.І. Кравченко, М.Д. Тронько, В.А. Олійник, А.З. Фабрі, В.І. Паськів, В.О. Шидловський, М.В. Власенко. За даними проведених досліджень, частота випадків ендемічного зоба серед дітей у різних клімато-географічних ярусах українських Карпат становила 41,8–77,5%. Зменшення екскреції йоду із сечею нижче оптимального рівня визначено у 82,3% обстежених школярів, медіана йодурії становила 33–76 мкг/л.

Вперше визначення надходження йоду в організм на територіях, що постраждали внаслідок Чорнобильської аварії, у 1995–1997 рр. здійснили японські вчені за підтримки фонду

Таблиця 8. Вміст йоду у продуктах харчування (мкг/100 продукту)

Продукти	Вміст йоду	Продукти	Вміст йоду
Хек сріблястий	160	Крупа вівсяна	4,5
Тріска	135	Крупа гречана	3,3
Креветки	110	Крупа кукурудзяна	5,2
Риба річкова	4-5	Картопля	5
Яйця курячі	20	Капуста білокачанна	3
Молоко незбиране	16	Квасоля	7
Вершки	9	Горох сухий	5
Сметана	7	Огірки	3
Кефір жирний	14	Морква	5
Яловичина	7	Буряк столовий	7
Свинина м'ясна	6,7	Виноград	8
Печінка	7-13	Хліб пшеничний	5,6

Сасакава. За показниками ВООЗ, згідно з епідеміологічними дослідженнями 1997–2000 рр. відділом епідеміології ендокринних захворювань інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка вперше була констатована наявність слабкого, середнього й тяжкого ступеня йодної недостатності на території практично всіх регіонів України та відсутність заходів йодної профілактики. Тому за їх пропозицією були підготовлені і видані накази головного державного санітарного лікаря МОЗ України № 58 від 24 травня 2001 р. «Про запровадження першочергових заходів подолання йодної недостатності у населення України» та № 67 від 25 жовтня цього ж року «Про додаткові заходи щодо подолання йодної недостатності у населення України», а 26 вересня 2002 р. видана постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002–2005 роки». Важливим напрямком цієї програми було визначено необхідність проведення моніторингу йодної забезпеченості у всіх областях України.

Дослідження екскреції йоду з сечею показало, що в цілому в Україні у 2002–2003 рр. спостерігався слабкий ступінь йодного дефіциту (медіана йодурії – 90,1 мкг/л). Виявлено суттєві відмінності за різними кластерами (населеними пунктами). Проведене масштабне національне дослідження йододефіциту, яке охопило всі регіони України, констатувало, що відбулися значні позитивні зрушення в поліпшенні йодного забезпечення населення. Проте проблема профілактики йодозалежних захворювань у цілому по Україні залишається невирішеною. Впровадження йодної профілактики в Україні є нагальним завданням, що не тільки дозволить усунути низку проявів тиреоїдної патології, але й значно покращить здоров'я населення.

Окремою групою ризику є вагітні жінки. Кількість вагітних із цією патологією щорічно зростає, що можна пов'язати з відсутністю своєчасної профілактики існуючого на території нашої держави йодного дефіциту.

За даними ендокринологічного наукового центру Росмедтехнологій, Москва (2007), на тлі гіпотиреозу у вагітних значно збільшується частота гіпертензії, прееклампсії, відшарування плаценти, внутрішньоутробної смерті плода, вад розвитку, післяпологових кровотеч (табл. 5).

За даними Держкомстату, в Україні щорічно народжуються 426 тис. дітей, 8,054% з яких – від йододефіцитних матерів. Отже, в країні щорічно народжуються 34275 дітей із зниженим інтелектом. Загальна втрата IQ становить 462 700 одиниць. Частка немовлят із сильною та помірною розумовою відсталістю становить відповідно 0,103 та 0,864. Якщо ситуація не зміниться, то за 10 років жінки з йодним дефіцитом народять 18 тис. дітей з тяжкими ураженнями психіки, 320 тис. дітей зі зниженим інтелектом, які гірше навчатимуться в школі, а надалі матимуть низьку продуктивність праці. У населення з йодним дефіцитом IQ у середньому знижується на 13,5%. Припускаючи, що ця цифра є середньою для всієї популяції, що дорівнює практично повному стандартному відхиленню в нормальному розподілі IQ, і застосовуючи ці показники тільки для дітей, народжених від матерів, хворих на зоб, можна говорити, що загальне зниження продуктивності покоління дітей у йододефіцитних популяціях становить 5% (табл. 6).

Така ситуація свідчить про необхідність щоденного додаткового вживання йоду, оскільки його вміст у продуктах харчування і воді не забезпечує потреб організму.

Існують наступні види йодної профілактики:

Групова – здійснюється шляхом регулярного тривалого вживання медикаментозних препаратів, що містять фіксовану фізіологічну дозу йоду у групах найбільшого ризику розвитку ІДЗ (діти, підлітки, вагітні і жінки, що годують).

Масова («німа») – збагачення йодом основних продуктів харчування, солі, хліба, води. Ефективна – якщо більше ніж 90% населення споживають йодовану сіль.

Індивідуальна – споживання продуктів з підвищеним вмістом йоду (морська риба, продукти моря).

Ослаблення контролю за здійсненням йодної профілактики в останні роки, що зумовлено обмеженням фінансуванням галузі охорони здоров'я, призвело до збільшення ІДЗ. Як свідчить статистика, українці не мають уявлення про небезпеку йододефіциту для їхнього організму. За результатами опитування за сприяння фонду становить 5%, і лише 1% опитаних оголосили про намір вживати йодовану сіль у щоденному раціоні харчування. Консультанти ЮНІСЕФ з комунікацій

Таблиця 5. Гіпотиреоз і вагітність

Ускладнення	Маніфестний гіпотиреоз	Субклінічний гіпотиреоз
Гіпертензія, прееклампсія	22%	15%
Відшарування плаценти	5%	0
Мала вага плода	16,6%	8,7%
Внутрішньоутробна смерть	6,6%	1,7%
Вади розвитку	3,3%	0
Післяпологові кровотечі	6,6%	3,5%

Таблиця 6. Частота патології новонароджених (%) з різною йодною забезпеченістю матерів

Патологія новонароджених	Екскреція йоду з сечею, мкг/л			
	<20	20–49	50–99	>100
Затримка внутрішньоутробного розвитку	50,5*	60*	45,3*	10,8
Анемія	10,0*	13,3*	0	0
Гіпербілірубінемія	30,0*	13,3*	7,8	1,1
ПГУ ЦНС	80,0*	80,0*	42,2*	5,4
Асфіксія	10,0	13,3*	15,6	6,4
Недоношеність	10,0	0	7,8	4,3

Таблиця 7. Добова потреба організму людини в йоді (Міжнародна Рада з контролю за йододефіцитними захворюваннями – ICCIDD)

Група населення	Вік	Потреба у йоді (мкг/добу)
Діти	до 1 року	90-120
	1-3 роки	120
	4-6 років	120-130
	7-9 років	140-150
	10-12 років	180-200
	13-14 років	200
Дорослі	15-18 років	200
	19-35 років	200
	36-50 років	180
	51-65 років	150
	старше 65 років	100
Вагітні		Додати 30 мкг/добу до вікової норми
Лактація		Додати 60 мкг/добу до вікової норми

Продовження на стор. 62.

Н.В. Скрипник, д. мед. н., професор, завідувач кафедри ендокринології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## Подолання йододефіциту — ключ до розвитку країни

Продовження. Початок на стор. 60.

програми подолання йододефіциту в Україні доводять, що якщо ми не запровадимо державну програму в Україні, то через 10 років в країні буде приблизно 6 тис. кретинів. Це сягне 13 тис. дітей з тяжкими ураженнями психіки, тобто це буде біда не тільки для матерів, а й для суспільства. Число дітей із зниженням інтелекту може досягнути 320 тис. Тобто будуть школи для дітей з розумовою відсталістю. Якщо ми вкладемо гривню в проблему профілактики йододефіциту, то з часом ми отримаємо 19-62 гривні прибутку.

Всесвітня організація охорони здоров'я встановила норми щоденного споживання йоду (ВООЗ, 2007): діти дошкільного віку (від 0 до 6 років) — 90 мкг; діти шкільного віку (від 6 до 12 років) — 120 мкг; підлітки (діти старше 12 років) та дорослі — 150 мкг; вагітні та жінки в період годування грудьми — 250 мкг (табл. 7, 8).

Частка загального зниження продуктивності від захворювань на зоб становить 0,10295, а втрата продуктивності у фінансовому еквіваленті сягає 43753537 доларів США. Інвестування в програму запобігання йодному дефіциту і ліквідація цієї проблеми дасть можливість повернути в бюджет країни до 80% коштів, потенційно втрачених через знижену продуктивність. Для України це становитиме  $43,8 \times 0,8 = 35$  млн доларів США. Щоб забезпечити населення України йодованою сіллю, необхідно 170933 т солі (з розрахунку 10 г/чол./день), загальна вартість йодування становитиме 349942 доларів США. Найефективнішою вважається масова йодна профілактика, яка передбачає наявність у раціоналі вживання кухонної солі, збагаченої йодом. Йодування солі здійснюється додаванням на кожний кілограм солі 40 мг йодату калію.

Переваги йодованої солі:

- один з небагатьох продуктів, який споживають всі;
- використання солі є стабільним протягом року (немає сезонності);
- виробництво/імпорт солі зазвичай обмежені невеликим числом виробників;
- технологія йодування порівняно нескладна для впровадження та доступна за невисокою ціною;
- додавання йодату калію в сіль і йодовану сіль, в харчові продукти не впливає на їх колір і смак (додавання на кожний кілограм солі 40 мг йодату калію).

Індивідуальна профілактика здійснюється шляхом споживання продуктів з підвищеним вмістом йоду (морська риба, продукти моря).

Групова профілактика здійснюється шляхом регулярного тривалого вживання медикаментозних препаратів, що містять фіксовану фізіологічну дозу йоду у групах найбільшого ризику розвитку ЙДЗ (діти, підлітки, вагітні і жінки, що годують) препаратами йоду, зареєстрованими в Україні: Йодид «Фармак» табл. 100, 200 мкг; Йодомарин «Берлін Хемі» табл. 100, 200 мкг; Йодактив табл. 50, 150 мкг; Антиструмін табл. 700 мкг активного йоду тощо.

Наприкінці 2013 р. в Києві відбувся круглий стіл з питань організації та проведення масової і групової йодної профілактики в Україні за участю МОЗ України, UNICEF, ICCIDD, GAIN, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», провідних спеціалістів з ендокринології, членів робочої групи з підготовки Закону України «Про масову профілактику станів та захворювань, спричинених йодною недостатністю». Відкрив круглий стіл віце-президент НАМН України, академік НАН та НАМН України Юрій Ілліч Кундієв. «Вирішення проблеми з йододефіцитом — ключ до розвитку країни. Сьогодні ми як ніколи близькі до усунення йодного дефіциту», — стверджує академік НАН та НАМН України Ю.І. Кундієв. З доповіддю «Глобальний прогрес у вирішенні проблеми йододефіциту та наступні завдання для деяких країн» на круглому столі виступив професор, виконавчий директор ICCIDD GN, Цюрих, Швейцарія — Майкл Циммерман. «Йодний дефіцит — загроза соціально-економічному розвитку багатьох країн. Проблема йододефіциту — глобальна проблема, що потребує вирішення», — стверджує заступник Голови Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні Руді Лухманн. «У галузі охорони здоров'я для України залишається актуальним вирішення проблеми йодного дефіциту, — стверджує академік НАМН України, член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Микола Дмитрович Тронько, — оскільки не існує територій, на яких населення не зазнавало би ризику розвитку ЙДЗ, тобто комплексу патологічних порушень (ендемичний зоб,

кретинізм тощо)». Академік М.Д. Тронько на круглому столі висвітлив вітчизняний досвід вирішення профілактики йодного дефіциту населення. Відсутність державної системи профілактики ЙДЗ і нормативно-правової бази — головні перешкоди на шляху реалізації в Україні програм із ліквідації захворювань, пов'язаних із дефіцитом йоду.

Наприкінці 2012 р. ВООЗ спільно із Дитячим фондом ООН (UNICEF) та ICCIDD було підведено підсумки перших двох десятиріч активних дій світової спільноти щодо подолання йодного дефіциту. Був констатований значний прогрес та суттєві досягнення у цьому напрямку. Вживання йодованої солі в світі зросло з 20% на початку 90-х років минулого століття до 70% — наприкінці 2007 р. 120 країн світу прийняли на законодавчому рівні рішення щодо загальної йодизації солі. 34 країни світу повністю подолали наслідки йодного дефіциту (понад 90% населення цих країн вживають виключно йодовану сіль). Ще 28 держав наближуються до цього показника. Україна потрапила до числа п'яти країн з найнижчим рівнем вирішення цієї проблеми (поряд із Пакистаном, Гамбією, Гвінеєю-Бісау та Гаїті). За даними ЮНІСЕФ, лише 18% наших співвітчизників використовують із профілактичною метою адекватно йодовану сіль. Це найгірший показник в Європі.

Найефективнішим способом забезпечити адекватне надходження йоду в організм є профілактичні програми і контроль за їх ефективністю на державному та, особливо, регіональному рівнях. Не дивлячись на серйозність проблеми, ускладненої географічними умовами та наслідками аварії на Чорнобильській АЕС, серед основних цілей і пріоритетів у галузі розвитку медицини ці проблеми не зазначені. Загостренню проблеми також сприяють техногенні екологічно несприятливі чинники, незбалансоване харчування населення, зниження рівня життя.

Україна включена до Програми ЮНІСЕФ і Міжнародної ради ВООЗ із контролю за йодною недостатністю. На виконання міжнародних зобов'язань були прийняті Постанови Головного державного санітарного лікаря МОЗ України № 58 від 24 травня 2001 р. «Про запровадження першочергових заходів подолання йодної недостатності у населення України» та № 67 від 25 жовтня цього ж року.

«Про додаткові заходи щодо подолання йодної недостатності у населення України». Кабінет Міністрів України 26 вересня 2002 р. прийняв Постанову № 1418 «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення України на 2002-2005 роки». Десятим пунктом цієї програми Міністерство освіти і науки України зобов'язано здійснювати заходи просвіти населення країни з питань профілактики ЙДЗ. Термін дії цієї урядової програми закінчився у 2005 році, проте проблема йододефіциту є актуальною й досі (табл. 9).

В Україні розроблені Концепція та проект Державної цільової соціальної програми запобігання виникненню захворювань, спричинених йодною нестачею на 2011-2015 рр. Останні три роки проект Концепції неодноразово погоджувався центральними органами виконавчої влади та відомствами. Однак, незважаючи на неодноразові доручення Кабінету Міністрів України і звернення Міністерства охорони здоров'я, Міністерство фінансів не підтримало затвердження державної цільової програми. Тому в Україні очікують вихід Указу Президента, який передбачає ухвалення Закону про йодну профілактику населення. Також триває законотворча діяльність. Підготовлений проект Закону України «Про масову профілактику станів та захворювань, спричинених йодною недостатністю». Створено робочу групу, проект закону представлено в Кабінет Міністрів України для розробки пропозицій Верховній Раді України.

### Висновки та проблеми

Йододефіцит продовжує залишатися невирішеною проблемою охорони здоров'я України.

За висновками UNICEF та ICCIDD, йодний дефіцит підриває національний та економічний розвиток України. В країні близько 22 млн дітей не отримують достатнього йодного забезпечення. Щорічно в Україні економічні втрати, пов'язані зі зниженням трудової діяльності, сягають 43 млн доларів США.

### Необхідно вирішити наступні завдання:

- Продовжити скринінг йододефіциту в регіонах України.
- Покращити якість інформування населення про важливість проблеми йододефіциту.
- Збільшити кількість домогосподарств, що користуються йодованою сіллю.
- Покращити групову йодну профілактику шляхом регулярного тривалого вживання медикаментозних препаратів, що містять фіксовану фізіологічну дозу йоду у групах найбільшого ризику розвитку ЙДЗ — діти, підлітки, вагітні і жінки, що годують.
- Звернутися до МОЗ України з проханням ініціювати прийняття Верховною Радою України закону «Про запобігання йодозалежним захворюванням в Україні».
- Запровадити стандартизацію діагностики та лікування патології ЩЗ, розробити локальні протоколи.

**Проблема йододефіциту — глобальна проблема, що потребує вирішення. Йодний дефіцит є загрозою соціально-економічному розвитку України. Сьогодні ми як ніколи близькі до його усунення. Вирішення проблеми йододефіциту — ключ до розвитку країни.**

Таблиця 9. Законодавче вирішення проблеми йододефіциту в Україні

Дата, № реєстрації	Назва законопроекту	Автори
Постанова Кабінету Міністрів України від 26.09.2002 прийняв № 1418	«Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення України на 2002-2005 роки»	
05.05.2004 № 360	Про заходи подолання йодної недостатності у населення України	В.А. Лебедівський
30.11.2005 № 8516	Про попередження станів і захворювань, спричинених йодною недостатністю	В. Мусяка Л. Григорович
06.07.2006 № 1110	Про попередження станів і захворювань, спричинених йодною недостатністю	Л. Григорович В. Сільченко Т. Бахтеєва
07.02.2012	Про внесення доповнень до закону України «Про безпечність та якість харчових продуктів щодо забезпечення оптимального йодного харчування»	І.А. Горіна Р.П. Князевич
Подано в Кабінет Міністрів України, 2014	Концепція та проект Державної цільової соціальної програми запобігання виникненню захворювань, спричинених йодною нестачею. Підготовлений проект Закону України «Про масову профілактику станів та захворювань, спричинених йодною недостатністю»	



# СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр  
досліджень  
на кращому  
світовому  
обладнанні



Міжнародний контроль  
якості досліджень  
і довіра понад 20 тисяч  
лікарів в Україні



## 20000 ЛІКАРІВ



72 медичні  
лабораторії  
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка  
та зручні онлайн сервіси  
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

# diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт  
проти запальної терапії!<sup>1,2</sup>

Збалансований  
інгібітор ЦОГ<sup>3\*</sup>

Достовірно вища  
ефективність, ніж у  
селективного  
інгібітора ЦОГ-2  
мелоксикама<sup>4</sup>

Показує однакову  
гастроінтестинальну  
переносимість в  
порівнянні з  
селективним  
інгібітором ЦОГ-2  
мелоксикамом<sup>5</sup>

Не впливає на  
метаболізм  
хряща<sup>6\*</sup>

Наявність  
ін'єкційної форми,  
таблеток,  
ретардних капсул  
та ректальних  
свічок<sup>7</sup>

Можливість  
індивідуального  
підбору дози

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує  
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими  
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)<sup>8</sup>

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

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А В05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;

Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг;

Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);

Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної колік, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжкі порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність. III триместр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервалу доз, що рекомендується, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберл із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

<sup>1</sup> Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.

<sup>2</sup> Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013. АТС3 М01А, (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

<sup>3</sup> Warner TD, Giuliano F, Vojnovic J, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, *Pharmacology*.

<sup>4</sup> Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.

<sup>5</sup> Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm.res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

<sup>6</sup> Biot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

<sup>7</sup> Інструкція для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

<sup>8</sup> Lahas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Cuell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

\* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29,  
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**